

Aus der Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Matthias Schneider

**Krankheitsaktivität bei Rheumatoider Arthritis und ihr Zusammenhang mit der
Aktivität des autonomen Nervensystems**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Konstantin Andreas Rüdiger Schippert

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Pongratz

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Hisaki Makimoto

Meiner Familie gewidmet

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in dieser Dissertation beziehen sich im Kontext somit auf alle Geschlechter.

Zusammenfassung

Einleitung

Rheumatoide Arthritis (RA) geht häufig mit autonomer Dysfunktion einher, welche vermutlich eine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielt und zur Krankheitsaktivität beiträgt (Altawil *et al.*, 2012; Koopman and Tang *et al.*, 2016). Entsprechend zeigen Patienten mit RA reduzierte Herzfrequenzvariabilität (HRV) (Evrengül *et al.*, 2004). Ziel dieser Pilotstudie war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und der Aktivität des autonomen Nervensystems bei Patienten mit RA zu überprüfen.

Methoden

In die nicht-randomisierten Kohortenstudie schlossen wir 40 Patienten mit RA bei Erstdiagnose oder bevorstehender Medikamentenumstellung aufgrund unzureichender Krankheitskontrolle mit ein. Die Daten wurden am Tag der Medikamenteneinstellung (T0) und drei Monate später (T1) erhoben. Die Auswertung der Krankheitsaktivität erfolgte über den *Disease Activity Score 28* mit C-reaktivem Protein (DAS28-CRP) sowie den *Systemic Disease Activity Index* (SDAI). HRV-Messungen wurden über ein 5-Minuten-EKG mit Fingerelektroden mithilfe der Kardia App® durchgeführt und die folgenden Parameter ausgewertet: Zur Messung der Gesamtvariabilität bestimmten wir die aufsummierte Gesamtpower über die verschiedenen Frequenzbänder (Total Power) sowie die Standardabweichung der RR-Intervalle (SDRR). Zur Messung parasympathischer Aktivität bestimmten wir die Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen (RMSSD) und den Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die mehr als 50 Millisekunden voneinander abweichen (pRR50). Von 37 Patienten entnahmen wir zusätzlich Serumproben zur Bestimmung von Substanz P als Entzündungsparameter, Neuropeptid Y (NPY) für sympathische Aktivität sowie Vasoaktivem intestinalen Peptid (VIP) für parasympathische Aktivität mittels *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*. Die statistische Auswertung erfolgte über lineare, logistische und multivariate Regressionsanalyse.

Ergebnisse

Unsere Ergebnisse zeigten eine durchschnittliche Verbesserung der Patientenwerte zwischen T0 und T1 sowohl in Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP ($p < 0,001$; SMD= 1,393) als auch in HRV (Total Power $p = 0,014$; SDRR $p = 0,0023$). DAS28-CRP-Werte korrelierten im linearen Regressionsmodell invers mit pRR50 ($p = 0,0494$). Die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patienten (KAP) korrelierte ebenfalls invers mit pRR50 ($p = 0,0049$). Je niedriger die Krankheitsaktivität der Patienten also war, desto mehr parasympathische Aktivität ließ sich abschätzen. RMSSD als weiterer parasympathischer Indikator zeigte sich negativ prädiktiv für die prozentuale Veränderung der Krankheitsaktivitätseinschätzung des Arztes ($p = 0,0109$). NPY zeigte sich positiv prädiktiv für eine größere absolute Veränderung in CRP-Werten ($p = 0,0313$). Zeigten Patienten also schon zu Beginn eine in Richtung des Sympathikus verschobene Balance des autonomen Nervensystems, veränderte sich die Krankheitsaktivität im Verlauf stärker als bei Patienten mit anfänglich höherem parasympathischem Anteil.

Fazit

Die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen die Relevanz des autonomen Nervensystems in Bezug auf Krankheitsaktivität bei RA. Vor allem erhöhte parasympathische Aktivität zeigte sich dabei konkordant mit geringerer Krankheitsaktivität. Patienten mit schon zu Beginn reduziertem parasympathischen Profil und damit einhergehender höherer Krankheitsaktivität profitierten in größerem Umfang von der Therapieeinleitung beziehungsweise -umstellung.

In unserer Studie zeigte sich NPY als Surrogatparameter zur Einschätzung des Behandlungsansprechens. Künftige Studien mit größerer Patientenzahl könnten hier weitere Informationen liefern.

Abstract

Introduction

Rheumatoid Arthritis (RA) is often associated with autonomic dysfunction, which is presumably playing a role in the pathogenesis of the disease and may contribute to disease activity (Altawil *et al.*, 2012; Koopman and Tang *et al.*, 2016). Accordingly, patients with RA show reduced heart rate variability (HRV) (Evrengül *et al.*, 2004). The aim of this pilot study was to examine a possible connection between disease activity and activity of the autonomic nerve system in patients with RA.

Methods

In the non-randomized prospective cohort study, a total of 40 patients with RA at initial diagnosis or an upcoming change in treatment due to insufficient disease control were included.

Assessments were performed at the day of treatment decision (T0) and three months later (T1). Disease Activity was measured by Disease Activity Score 28 with C-reactive protein (DAS28-CRP) as well as the systemic disease activity index (SDAI). HRV measurement was executed through a 5-minute ECG with finger electrodes, using Kardia App® and the following parameters were valuated:

For measurement of total variability, we used the variance of RR intervals over the temporal segment (Total Power) as well as standard deviation of the average RR intervals (SDRR). Root Mean Square of successive differences (RMSSD) and percentage of number of pairs of adjacent RR intervals differing by more than 50 milliseconds (pRR50) were used for measuring parasympathetic activity. In 37 patients, additional blood testing was performed to determine the following parameters as surrogates of disease activity and the autonomic nervous system via enzyme-linked immunosorbent assay: Neuropeptide Y (NPY) for sympathetic nervous system, Vasoactive intestinal peptide (VIP) as parasympathetic surrogate and Substance P for inflammation. Statistical analysis was performed through linear, logistic and multivariate regression analysis.

Results

Our results showed an overall improvement in both disease activity measured by DAS28-CRP ($p < 0,001$; SMD= 1.393) and HRV (Total Power $p = 0.014$; SDRR $p = 0.0023$) between visits. DAS28-CRP correlated inversely with pRR50 in the linear regression model ($p = 0.0494$). Disease activity assessed by the patient (KAP) also correlated inversely with pRR50 ($p = 0.0049$). The lower disease activity was in patients, the more parasympathetic activity could be measured. RMSSD as another parasympathetic indicator was negatively predictive for percentual change of disease activity assessed by the doctor ($p = 0.0109$). NPY was positively predictive for absolute change of CRP ($p = 0,0313$). So, if patients already showed a shift towards sympathetic activity in autonomic balance in the beginning, change in disease activity was stronger in the process as in patients with initially higher parasympathetic influence.

Conclusion

The results of our study underline the importance of the autonomic nerve system regarding disease activity and prognosis in RA. Especially higher parasympathetic activity was shown to be advantageous in relation to disease activity. Patients with initially lower parasympathetic profile and thus higher disease activity benefited in greater extends from the initiation or respectively change of therapy. In our study, NPY showed some value as a surrogate parameter for evaluation of treatment in RA. Future studies with larger numbers of patients might provide further information in this field.

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ACPA	Anticitrullinierte Peptid-Antikörper
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BPM	<i>Beats per Minute</i>
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CRP	C-reaktives Protein
CVD	<i>Cardiovascular disease</i>
DAS28	<i>Disease Activity Score 28</i>
DAS28-CRP	<i>Disease Activity Score 28 mit CRP</i>
DMARD	<i>Disease-modifying Antirheumatic Drug</i>
PP56	D-myo-inositol-1.2. 6-trisphosphate
EKG	Elektrokardiogramm
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HRV	<i>Heart rate variability</i>
IgG	Immunglobulin G
Jh.	Jahrhundert
IQR	<i>Interquartile range</i>
KAA	Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Arzt
KAP	Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Patienten
nDG	Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke von 28 definierten Gelenken
nGG	Anzahl der geschwollenen Gelenke von 28 definierten Gelenken
NK1-R	Neurokinin-1-Rezeptor
NPY	Neuropeptid Y
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PGA	<i>Patient Global Assessment</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcomes</i>
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses

TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
USA	<i>United States of America</i>
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
YLD	<i>Years lived with Disability</i>

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Rheumatoide Arthritis.....	2
1.2.1 Ätiologie	2
1.2.2 Epidemiologie	2
1.2.3 Diagnostik	3
1.2.4 Therapie	5
1.2.5 Prognose.....	9
1.3 HRV	10
1.3.1 Allgemeines	10
1.3.2 Geschichte	10
1.3.3 Autonomes Nervensystem und HRV	12
1.3.4 HRV-Messung	13
1.3.5 Einflussfaktoren	17
1.4 Neuropeptid Y	19
1.4.1 Geschichte.....	19
1.4.2 NPY als sympathischer Neurotransmitter	19
1.5 Vasoaktives intestinales Peptid	20
1.6 Substanz P.....	20
1.6.1 Geschichte	20
1.6.2 Wirkung von Substanz P	21
1.7 Ziele der Arbeit	22
2 Material und Methoden.....	23
2.1 Studiendesign.....	23
2.2 HRV-Messung	24
2.2.1 Technische Ausstattung.....	24
2.2.2 Schritt 1 der Datenanalyse	25
2.2.3 Schritt 2 der Datenanalyse	25
2.2.4 Schritt 3 der Datenanalyse	26
2.3 DAS28-CRP und SDAI.....	32
2.4 Blutabnahme und NPY.....	35
2.5 VIP.....	35
2.6 Substanz P.....	36
2.7 Weitere Parameter	37
2.8 Statistische Auswertung.....	37
3 Ergebnisse.....	38
3.1 Demographie des Patientenkollektivs	38
3.2 Veränderungen über den zeitlichen Verlauf von T0 zu T1	40
3.3 Zusammenhänge der Parameter	41

4 Diskussion	45
4.1 Fragestellung und Zielsetzung	45
4.2 Material und Methoden	45
4.2.1 Studiendesign.....	45
4.2.2 Patientenkollektiv.....	46
4.2.3 Rahmenbedingungen	47
4.2.4 Equipment.....	47
4.3 Ergebnisse	48
4.3.1 Stammdaten.....	48
4.3.2 Krankheitsaktivitätseinschätzung.....	49
4.3.3 Autonomes Nervensystem.....	50
4.3.4 Substanz P.....	52
4.3.5 Rauchverhalten	52
4.4 Zusammenfassung und Ausblick.....	53
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	56
6 Danksagung	72

1 Einleitung

1.1 Einführung

Rheumatoide Arthritis (RA) ist in Deutschland die am häufigsten diagnostizierte, entzündlich-rheumatische Erkrankung bei Erwachsenen (Steffen *et al.*, 2017).

Insgesamt sind in Deutschland circa 600.000 Menschen an RA erkrankt. Jedes Jahr erkranken circa 80 pro 100.000 Menschen in Deutschland neu (Steffen *et al.*, 2017).

Boonen *et al.* schätzten in einer Metaanalyse von 26 Studien die jährlichen Gesamtkosten in Deutschland pro Patient auf über 17.500 Euro (Boonen and Severens, 2011). Demnach entstehen so jedes Jahr Kosten in Milliardenhöhe.

Bei Patienten mit RA entsteht oft ein hoher Leidensdruck, da die Erkrankung unter anderem in schweren körperlichen Einschränkungen und frühzeitigem Ableben resultieren kann (Aletaha *et al.*, 2010). Eine frühe Diagnosestellung mit Therapiebeginn kann die Progression der Erkrankung vermindern (Aletaha *et al.*, 2010).

RA frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln ist also sowohl aus ökonomischer Sicht, als auch im Sinne des Patientenwohls von hohem gesellschaftlichen Interesse. Ein zentrales Ziel der Forschung ist es daher, die Messung von Krankheitsaktivität zu verbessern und Einflussfaktoren auf Krankheitsaktivität zu identifizieren.

In den letzten Jahren rückten die Erforschung neuronaler Einflüsse auf rheumatisch-entzündliche Erkrankungen immer mehr in den Vordergrund (Andersson and Tracey, 2012; Eskandari, Webster and Sternberg, 2003). Die Rolle des autonomen Nervensystems geriet dabei besonders in den Fokus (Leal *et al.*, 2018; Pongratz and Straub, 2014).

Bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wie RA oder Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) wiesen zahlreiche Studien ein Überwiegen der sympathischen Aktivität bei gleichzeitig reduzierter parasympathischer Aktivität nach (Altawil *et al.*, 2013; Koopman and Tang *et al.*, 2016; Malysheva, Esber and Baerwald, 2013; Stojanovich *et al.*, 2007).

Nicht oder nur wenig erforscht ist jedoch die Frage, ob und in welchem Ausmaß die Veränderung im autonomen Nervensystem mit dem Verlauf der Krankheitsaktivität oder dem Ansprechen auf Behandlung zusammenhängt.

Wir wollten in dieser Studie daher untersuchen, ob dieser Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität beziehungsweise Behandlungsansprechen und autonomer Dysfunktion besteht.

Dazu führten wir Messungen der Herzfrequenzvariabilität (*Heart rate variability* [HRV]) durch. Diese stellt eine immer häufiger angewendete Methode dar, um autonome Balance zu ermitteln. Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität wurde der *Disease Activity Score 28* mit C-reaktivem Protein (DAS28-CRP) sowie der *Systemic Disease Activity Index* (SDAI) angewendet. Zusätzlich zogen wir verschiedene Peptide im Blut als Indikatoren des autonomen Nervensystems sowie der Krankheitsaktivität bei RA vergleichend hinzu.

1.2 Rheumatoide Arthritis

RA ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Gelenke.

Der umgangssprachlich gebrauchte Begriff „Rheuma“ leitet sich ursprünglich vom griechischen „*rhein*“ = fließen ab und geht auf die Säftelehre des *Corpus Hippocraticum* zurück, einer Ansammlung antiker medizinischer Schriften (Schmidt, 1989). Später wurde der von Aretäus geprägte Begriff „Arthritis“ (griechisch „*arthron*“ = Gelenk) hinzugefügt (Schmidt, 1989).

Wurde die Erkrankung zunächst im Deutschen als „chronische Polyarthritits“ bezeichnet, so wandelte sich der Begriff in den letzten Jahren und die dem Englischen angelehnte Bezeichnung RA setzte sich durch (Brückle, 2016).

Die Erkrankung zeigt sich typischerweise in Schwellung, Rötung und Schmerzhaftigkeit bis hin zu destruierenden Prozessen in den betroffenen Gelenken. Diese können mit deutlichen Bewegungseinschränkungen einhergehen (Aletaha *et al.*, 2010). Meist sind zunächst überwiegend kleine Gelenke der Finger und Zehen betroffen, wohingegen sich die Krankheit im Verlauf auch auf größere Gelenke, Sehnenscheiden und andere Organsysteme ausbreiten kann (Hammer, 2017).

1.2.1 Ätiologie

Die Ursachen der RA sind multifaktoriell und nicht abschließend geklärt.

Eine wesentliche Rolle spielen Autoimmunreaktionen.

Auch Alter, Geschlecht, genetische Prädisposition, Neuropeptide, niedrige Hormonlevel, Noxen, chronische Erkrankungen sowie diverse Infektionserreger scheinen zur Entwicklung von RA beizutragen (Bennett, 1978; Garrett *et al.*, 1992; Guo *et al.*, 2018; Jefferies, 1998; Karlson *et al.*, 2013; Suzuki, Terao and Yamamoto, 2019). Neue Erkenntnisse geben zudem Hinweis auf eine Einflussnahme des intestinalen Mikrobioms auf die Ätiologie der RA (Kishikawa *et al.*, 2019). Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass das autonome Nervensystem zur Pathogenese der RA beiträgt. Koopman *et al.* zeigten autonome Dysfunktion bei Patienten mit erhöhtem RA-Risikoprofil, noch bevor diese eine manifeste RA entwickelten (Koopman and Tang *et al.*, 2016). Aus weiteren Studien geht hervor, dass hierbei vor allem inflammatorischer Stress ein relevanter Faktor für autonome Dysfunktion ist, und von dieser verstärkt werden könnte (Dekkers *et al.*, 2004; Koopman *et al.*, 2017; Provan *et al.*, 2018).

1.2.2 Epidemiologie

Weltweit sind circa 0,24 % der Menschen an RA erkrankt (Cross *et al.*, 2014).

Eine Möglichkeit, die Krankheitslast der Patienten bei einer Erkrankung zu erfassen, ist die Kennzahl *Years lived with Disability* (YLD). In diese fließen sowohl die Prävalenz als auch die Einschränkungen durch eine Erkrankung mit ein.

Gemessen in YLD liegt die RA direkt hinter Malaria auf Rang 42 der Krankheiten, die den höchsten Schaden verursachen (Cross *et al.*, 2014).

In den westlichen Industrieländern Europas ist eine höhere Prävalenz der RA zu verzeichnen. Hier sind 0,29 % bis 0,57 % der Bevölkerung erkrankt (Zlatkovic-Svenda *et al.*, 2016).

Charakteristisch beginnt die Erkrankung zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, kann jedoch auch in jedem anderen Lebensalter auftreten (Hammer, 2017). Frauen erkranken etwa dreimal häufiger an RA als Männer, in mittleren Lebensabschnitten sogar bis zu viermal häufiger (Doran *et al.*, 2002; Symmons *et al.*, 2002). Im höheren Lebensalter gleicht sich die Inzidenzrate hingegen an (Doran *et al.*, 2002).

1.2.3 Diagnostik

Die Diagnose der RA gestaltet sich vielfältig. In einzelnen Fällen lässt sich die Diagnose allein basierend auf klinischen Symptomen stellen. Allerdings sind bislang keine hochspezifische, klinisch-pathognomonische Merkmale der Erkrankung bekannt. Als gute Prädiktoren für die Diagnose RA zeigten sich in einer Studie von Quinn *et al.* vor allem initial schmerzhaft geschwollene Gelenke *in loco typico* an den kleinen Gelenken der Hand- und Fußknochen in Einheit mit Erhöhung des Rheumafaktors (RF) im Blut (Quinn *et al.*, 2003).

Das *American College of Rheumatology* (ACR) und die *European League Against Rheumatism* (EULAR) gaben 2010 neue Klassifikationskriterien für die RA heraus, die die ACR-Kriterien von 1987 ablösten (Aletaha *et al.*, 2010). Intension der Entwicklung war es, RA früher bei Patienten klassifizieren zu können, was mit einem deutlich besseren *Outcome* einhergeht. Aggarwal *et al.* bestätigten 2015 das Vorgehen des ACR und der EULAR, sich auf Klassifikationskriterien zu beschränken. Dies begründeten sie mit den großen Schwierigkeiten, mit denen eine Erstellung von universellen Diagnosekriterien verbunden sei (Aggarwal *et al.*, 2015).

Angewandt werden die neuen Kriterien unter der Prämisse, dass die Patienten eine aktuelle Synovitis in mindestens einem Gelenk aufweisen, die auf keine andere Ursache schlüssiger zurückgeführt werden kann (Aletaha *et al.*, 2010).

Die Einteilung erfolgt in vier Kategorien:

- Gelenkbeteiligung
- Serologie
- Akut-Phase-Reaktion
- Symptombdauer

Wie in Tabelle 1 ersichtlich, können insgesamt maximal zehn Punkte erreicht werden. Erzielen Patienten in den vier eingeschlossenen Kategorien $\geq 6/10$ Punkten, gilt die Diagnose RA als gesichert. Ein Punktwert $< 6/10$ sichert keine definitive Diagnose, kann aber zu einem späteren Zeitpunkt in eine RA übergehen (Aletaha *et al.*, 2010). Zur Diagnosestellung müssen grundsätzlich alle Kategorien berücksichtigt werden.

Nichtsdestotrotz kann im Individualfall auch dann eine RA diagnostiziert werden, wenn bei einem Punktwert $\geq 6/10$ nicht alle vier Kategorien beteiligt sind (Aletaha *et al.*, 2010).

Da RA mithilfe der neuen Klassifikationskriterien möglichst früh klassifiziert werden soll, wurden Erosionen als späte Krankheitssymptome nicht in die Kriterien mitaufgenommen. Gleichwohl wurde festgelegt, dass Erosionen die Diagnose RA beweisend sichern. Dasselbe gilt für Patienten, die die Klassifikationskriterien nachvollziehbar zu einem früheren Zeitpunkt erfüllten (Aletaha *et al.*, 2010). Weiterhin kann die Diagnose RA dann gestellt werden, wenn Patienten bei Erstvorstellung die Klassifikationskriterien noch nicht erfüllen, dies aber mit fortschreitender Erkrankung tun (Aletaha *et al.*, 2010).

Die Sensitivität der neuen Kriterien liegt bei 82 % (+ 11 % gegenüber 1987), die Spezifität bei 61 % (- 4 % gegenüber 1987) (Radner *et al.*, 2014).

Verschiedene Studien zeigten, dass bei circa der Hälfte der Patienten, die später eine RA entwickelten, schon vor Beginn der ersten Symptome erhöhte Level an RF und Anticitrullinierten Peptid-Antikörpern (ACPA) im Blut nachgewiesen werden konnten (Nielen *et al.*, 2004; Rantapaa-Dahlqvist *et al.*, 2003). Entsprechende Testungen in Hochrisiko-Patientengruppen zur frühzeitigen Diagnose von RA finden sich bislang jedoch nicht in den Leitlinien.

Einen wesentlichen Beitrag zur Quantifizierung von Krankheitsaktivität liefern eigens entwickelte *Scores*. Die klinisch gebräuchlichsten sind: DAS28, SDAI und *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Hierbei fließen Faktoren wie geschätzte Krankheitsaktivität jeweils von Patienten und Arzt, Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke und Anzahl der geschwollenen Gelenke ein. Im DAS28 wird zusätzlich die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und im SDAI das CRP als Blutmarker berücksichtigt. Darüber hinaus existiert mit dem DAS28-CRP eine Abwandlung des klassischen DAS28, bei dem anstelle der BSG das CRP zur Score-Bestimmung herangezogen wird.

Studien wiesen darauf hin, dass hierbei angepasste Schwellenwerte berücksichtigt werden müssen (Sengul *et al.*, 2015; Shivacheva, 2020). Auch *Patient Reported Outcomes* (PRO) wie zum Beispiel das *Patient Global Assessment* (PGA) oder der *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) spielen eine wichtige Rolle als Diagnoseinstrument aus Patientensicht.

Die Aussagekraft dieser *Scores* bezüglich Krankheitsaktivität ist ähnlich hoch (Aletaha and Nell *et al.*, 2005; Salaffi *et al.*, 2009; Wells *et al.*, 2008).

Eine sichere und frühzeitige Diagnose sowie die adäquate Einschätzung der Krankheitsaktivität sind essenziell für den weiteren Verlauf von Krankheit, Behandlung und Prognose (Crowson *et al.*, 2018; Goekoop-Ruiterman *et al.*, 2005).

Ziel der Forschung ist es daher, zusätzliche Parameter zu finden, die die Krankheitsaktivität beeinflussen oder von ihr beeinflusst werden. So könnten neue Anhaltspunkte für Therapien gefunden, und die prognostische Aussagekraft der *Scores* erhöht werden.

Tabelle 1: ACR/EULAR Klassifikationskriterien für die Rheumatoiden Arthritis 2010 (Aletaha *et al.*, 2010)

Zur definitiven Klassifikation einer Rheumatoiden Arthritis ist ein Score von $\geq 6/10$ notwendig.

	Score
Gelenkbeteiligung	
1 großes Gelenk ¹	0
2-10 große Gelenke	1
1-3 kleine Gelenke ² mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke	2
4-10 kleine Gelenke mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke	3
>10 Gelenke	5
Serologie	
Negativer RF ³ und negativer ACPA ⁴	0
Niedrig-positiver RF oder schwach-positiver ACPA	2
Hoch-positiver RF oder hoch-positiver ACPA	3
Akut-Phase-Reaktion	
Normales CRP ⁵ und normale BSG ⁶	0
Erhöhtes CRP oder beschleunigte BSG	1
Symptombdauer	
<6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1

¹ Sprung-, Knie-, Hüft-, Ellenbogen- und Schultergelenk

² Fingergrund- und Fingermitelgelenke I–V; Zehengrundgelenke II–V, Großzehenmitelgelenke und Handgelenke. Ausgeschlossen sind: Daumensattelgelenke, Großzehengrundgelenke, Finger- und Zehenendgelenke.

³ Rheumafaktor

⁴ Anticitrullinierte Peptid-Antikörper

⁵ C-reaktives Protein

⁶ Blutsenkungsgeschwindigkeit

1.2.4 Therapie

Eine Heilung der RA ist nach heutigem Stand der Medizin nicht möglich. Im Zuge neuerer Forschung und früher einsetzender Therapie wird diese These allerdings zunehmend infrage gestellt (Finckh, 2009). Es gibt zahlreiche Möglichkeiten die Erkrankung zu behandeln. Standardisiert kommen heutzutage vor allem sogenannte *Disease-modifying Antirheumatic Drugs* (DMARD) zum Einsatz. Diese verbessern die Prognose und können den Progress der Erkrankung verlangsamen oder aufhalten. Sie sollten daher so früh wie möglich zur Behandlung eingesetzt werden (Birch and Bhattacharya, 2010).

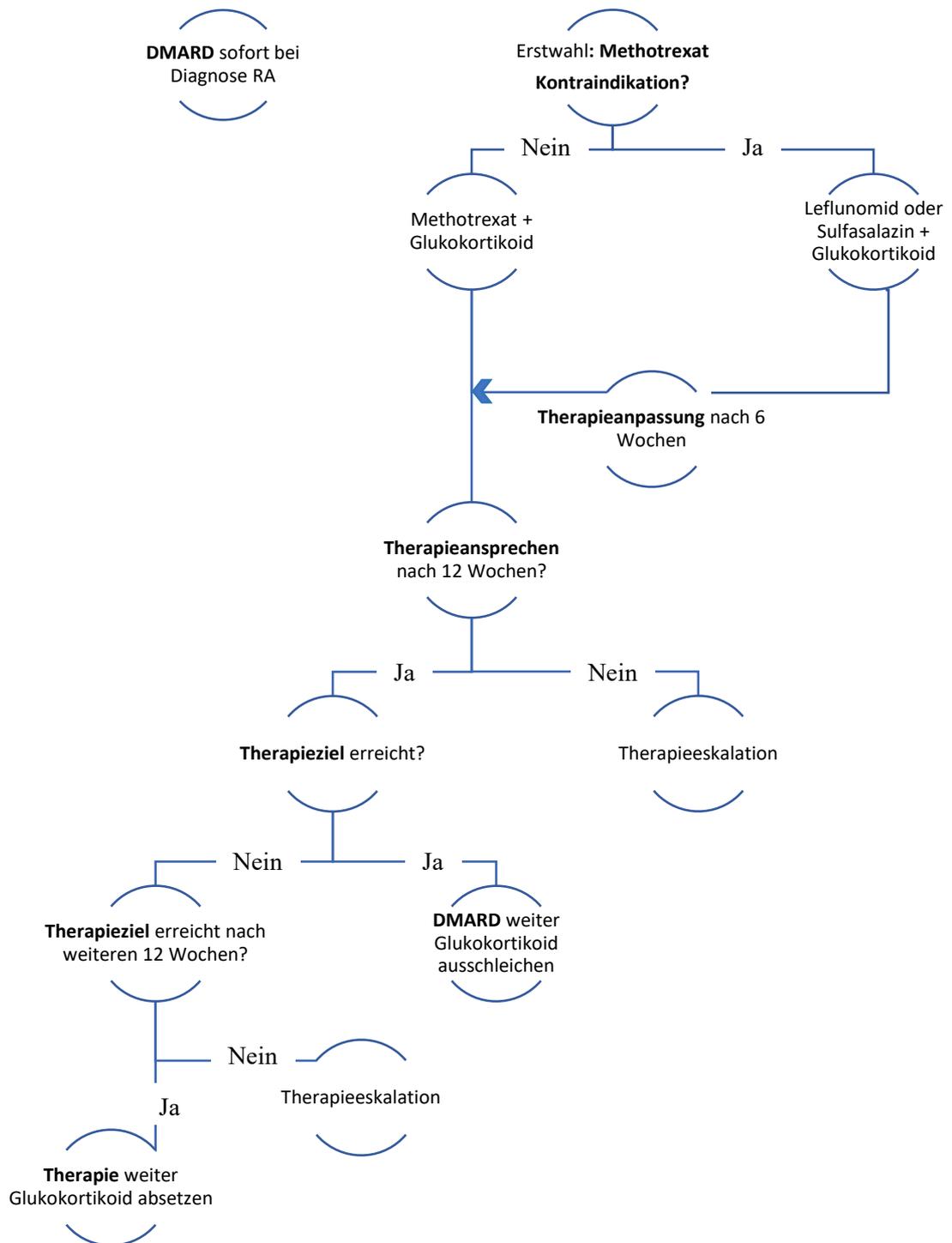
In einem frühen Stadium der RA kommen DMARDs oft als Monotherapie zum Einsatz. Auch eine initiale Therapie mit Glukokortikoiden ist etabliert (Smolen *et al.*, 2017).

Ob jedoch DMARDs initial als Monotherapie oder besser direkt als Kombinationstherapie eingesetzt werden sollen, wird diskutiert (Sizova, 2008b). DMARDs werden weiter in konventionelle und biologische DMARDs unterteilt. Bei unzureichendem Therapieerfolg mit konventionellen DMARDs kommen die neueren biologischen DMARDs, sogenannte *Biologicals*, zum Einsatz. Dazu gehören monoklonale Antikörper gegen Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), verschiedene Interleukin-Rezeptoren wie Interleukin-1-Rezeptor oder Interleukin-6-Rezeptor und verschiedene Oberflächenantigene wie beispielsweise CD20, CD80 oder CD86. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und andere schmerzlindernde Medikamente stellen demgegenüber eine rein symptomatische Therapieform der RA dar. Sie sollen als unterstützende und gegebenenfalls vorläufige Therapie eingesetzt werden. NSAR verbessern jedoch weder *Outcome* noch Prognose der RA (Crofford, 2013). Es stehen verschiedene Mono- sowie Kombinationstherapien dieser Wirkstoffe zur Verfügung. Die Therapieempfehlungen nach der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) sind in den Abbildungen 1-3 aufgeführt (Fiehn *et al.*, 2018). DMARDs erwiesen sich nicht nur als sehr kosteneffektiv (Finckh and Bansback *et al.*, 2009), es zeigte sich auch, dass DMARDs sowie alle weiteren offiziell empfohlenen Therapieformen der RA in Frühstadien besser anschlagen, als bei länger bestehenden Krankheitsausprägungen (Cush, 2007). Über die medikamentösen Therapieempfehlungen der AWMF hinaus bestehen zahlreiche multidisziplinäre, nicht-medikamentöse Behandlungskonzepte, die unter anderem Sporttherapie, Bewegungstherapie, Ergotherapie, orthopädische Verordnungen und Alltagsschulungen miteinschließen können. Auch psychologische Begleitung gehört zu den nicht-medikamentösen Behandlungsstrategien. Dabei scheinen vor allem Relaxationstraining und Stressreduktion einen positiven Effekt auf Schmerzempfinden und Krankheitsaktivität zu haben (Bradley *et al.*, 1987). Ergänzende Therapieformen wie Akupunktur, traditionell chinesische oder indische Therapie, Ernährungstherapie oder Homöopathie können zwar dem Patientenwunsch entsprechen, sind aber mit Ausnahme von Omega-3-Fettsäuren nach aktuellem wissenschaftlichen Erkenntnisstand der AWMF-Leitlinie 12/2019 nicht zu empfehlen (Schneider *et al.*, 2019).

Ziel der Therapie ist die komplette Remission. Das ACR und die EULAR definieren Remission als einen *Score* von jeweils ≤ 1 bei der Anzahl sowohl der druckschmerzhaften als auch der geschwollenen Gelenke, CRP und PGA. Auch ein *Score* von $\leq 3,3$ im SDAI gilt nach dieser Definition als Remission (Felson *et al.*, 2011).

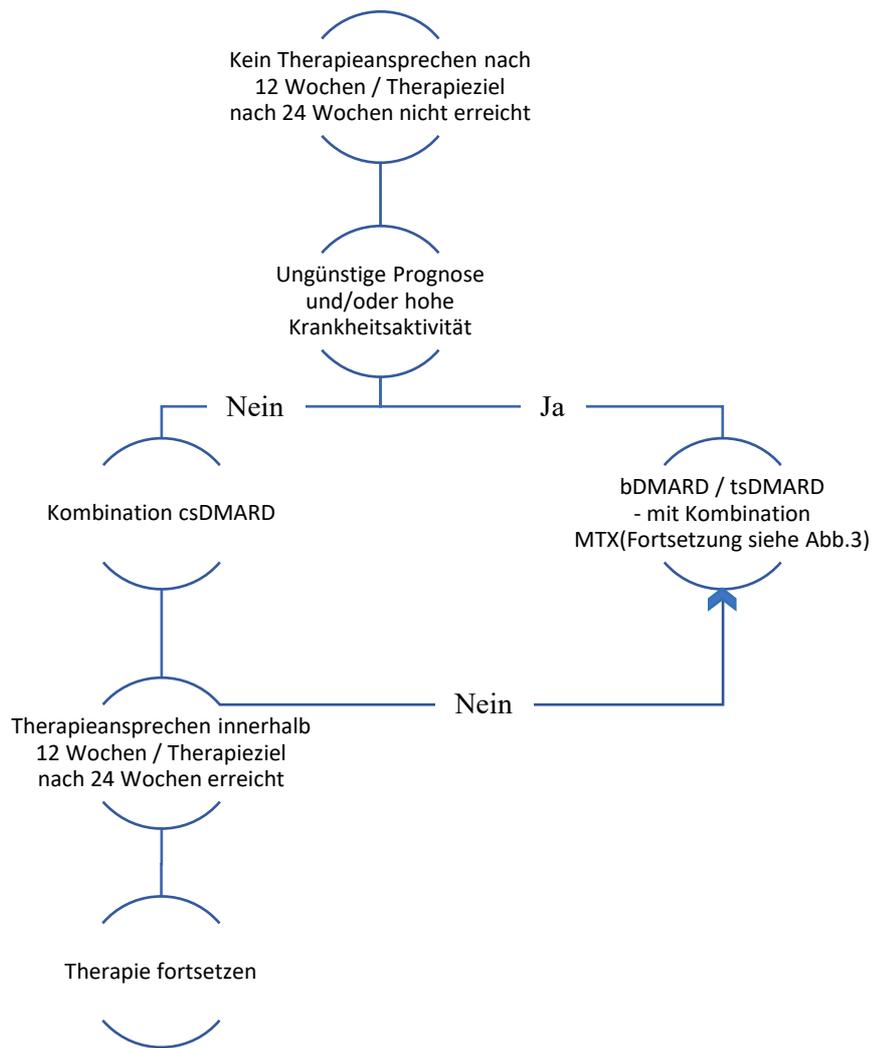
In manchen Studien zeigten RA-Patienten trotz mit einer Remission nach DAS28 zu vereinbarenden Werten klinisch residuale Krankheitsaktivität. Eine Unterschätzung der Krankheitsaktivität durch den DAS28 wird deshalb diskutiert (Dhaon *et al.*, 2018; Mäkinen *et al.*, 2005). Die Unterschiede zu anderen Scores minimieren sich allerdings, wenn Patienten in Remission keine geschwollenen Gelenke aufweisen (Aletaha and Smolen, 2011).

Darüber hinausgehende Krankheitsaktivitätsmessungen bei Patienten in Remission nach Definitionskriterien der ACR/EULAR, zeigten bislang keine Überlegenheit hinsichtlich therapeutischer Relevanz (Dale *et al.*, 2016).



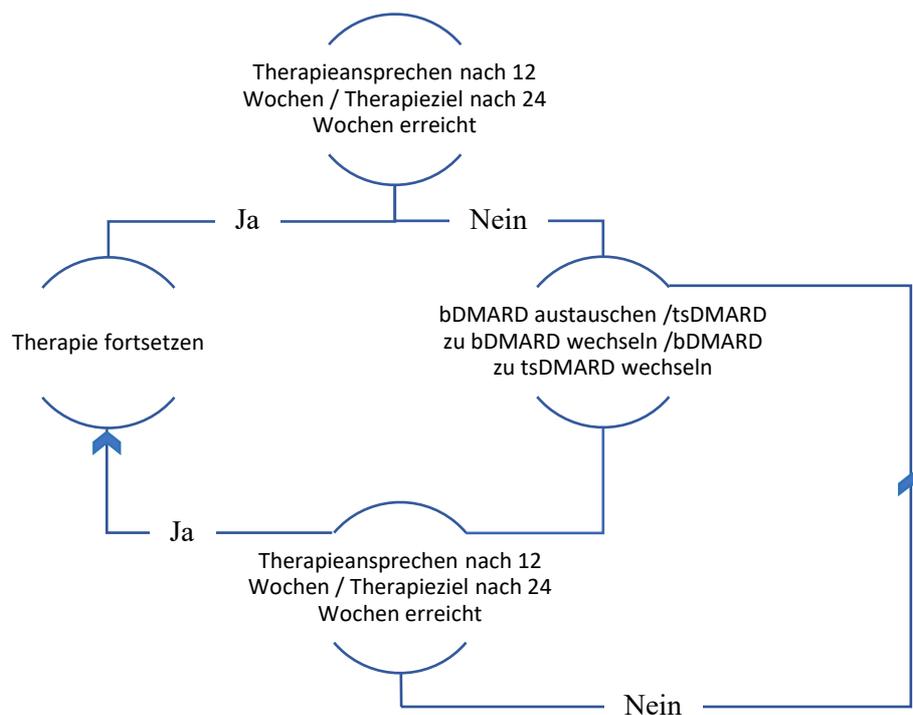
DMARD = *Disease modifying antirheumatic drugs*

Abb. 1: Therapialgorithmus bei Rheumatoider Arthritis (Fiehn *et al.*, 2018)



bDMARD = biologische *Disease modifying antirheumatic drugs*
 csDMARD = *conventional synthetic DMARD*
 tsDMARD = *targeted synthetic DMARD*

Abb. 2: Therapialgorithmus bei Rheumatoider Arthritis (Fiehn *et al.*, 2018)



bDMARD = biologische *Disease modifying antirheumatic drugs*
 tsDMARD = *targeted synthetic DMARD*

Abb. 3: Therapiealgorithmus bei Rheumatoider Arthritis (Fiehn *et al.*, 2018)

1.2.5 Prognose

Patienten mit RA weisen oft zahlreiche Komorbiditäten auf. Besonders relevant für die Morbidität zeigte sich das kardiovaskuläre Risiko. Dieses ist vor allem als ein Resultat systemischer Entzündung bei RA-Patienten signifikant erhöht und hängt eng mit der Krankheitsaktivität der RA zusammen (England *et al.*, 2018).

In einer Metaanalyse zeigten Aviña-Zubieta *et al.* ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Menschen mit RA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Aviña-Zubieta *et al.*, 2008). Insbesondere eine hohe Krankheitsaktivität geht dabei mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (cardiovascular disease [CVD]) einher (Solomon *et al.*, 2015).

Die Prognose der RA hängt wesentlich mit dem Zeitpunkt der Diagnose zusammen. Bei anfänglich hoher Krankheitsaktivität ist die Progressrate hinsichtlich radiologisch detektierbarer Gelenksdestruktion deutlich erhöht (van der Heijde *et al.*, 1992).

In der „BeSt study“ (Goekoop-Ruiterman *et al.*, 2005) konnte hingegen bei bis zu 90 % der Patienten durch frühe Diagnostik und anschließende Behandlung ein Progress der Gelenksdestruktion vermieden werden.

Je früher also eine RA diagnostiziert werden kann, desto günstiger stehen die Chancen auf verlangsamtes Fortschreiten beziehungsweise Remission der Erkrankung.

Es wird ein sogenanntes „*window of opportunity*“ diskutiert, also ein Zeitfenster, innerhalb dessen durch frühe intensiviertere Therapie die Progression der RA aufgehalten und so die Prognose verbessert werden kann (Contreras-Yáñez and Pascual-Ramos, 2015; Cush, 2007; Raza and Filer, 2015; Sizova, 2008a). Wie weit dieses Zeitfenster letztendlich reicht, darüber herrscht Uneinigkeit. Klar ist nur, dass sowohl Diagnose als auch Therapie frühzeitig einsetzen sollten. Als weitere Prädiktoren wurden Alter und Geschlecht festgestellt, wobei jeweils jüngeres Alter und männliches Geschlecht für eine günstigere Prognose stehen (Contreras-Yáñez and Pascual-Ramos, 2015). In einer europaweiten Studie in zehn verschiedenen Zentren fanden Raza *et al.* heraus, dass von Auftreten der ersten Symptome bis zur Beurteilung durch einen Rheumatologen durchschnittlich 24 Wochen vergingen (Raza *et al.*, 2011). In Anbetracht der langen Zeit, die zwischen Symptombeginn und Beurteilung liegt, ist es im Interesse der Forschung, Diagnosezeiten zu verkürzen und herauszufinden, welche Faktoren die Prognose auch im Krankheitsverlauf am besten messen beziehungsweise vorhersagen können.

1.3 HRV

1.3.1 Allgemeines

Ein gesunder Organismus weist in sich selbst ein gewisses Maß an Variabilität auf. Dies ermöglicht ihm, flexibel auf verschiedene Gegebenheiten zu reagieren und sich entsprechend an sein Umfeld anzupassen.

Wird dieses Gefüge mit Auftreten einer Krankheit gestört, resultiert das entweder in einer Zunahme der Variabilität oder in deren Abnahme (Vaillancourt and Newell, 2002).

Dieses aus der Chaostheorie entnommene mathematische Prinzip gilt auch für den menschlichen Organismus. Das menschliche Herz schlägt nicht in denselben Abständen in einem immergleichen Taktmuster, sondern unterliegt vielmehr einer gewissen Varianz in seiner Schlagabfolge. Diese Varianz wird als *heart rate variability* oder zu Deutsch Herzfrequenzvariabilität bezeichnet.

Auf diese Weise ist es dem Herz-Kreislauf-System möglich, sich rasch an sowohl physisch, als auch psychisch bedingte Veränderungen der Homöostase zu adaptieren (Shaffer and Ginsberg, 2017).

1.3.2 Geschichte

Die ersten Aufzeichnungen über die Messung von Puls und Herzfrequenz finden sich in den galenischen Schriften, die sich wiederum auf den griechischen Gelehrten Herophilus beziehen (um 300 vor Christus).

Ebenfalls in den galenischen Schriften ist die Rede von Archigenes (1. Jahrhundert [Jh.] nach Christus), der als Erster Irregularitäten des Pulses beschreibt (Bedford, 1951; Boylan, 2007).

Galen selbst (129-199 nach Christus) griff diese Entdeckungen auf und trug wesentlich zur Weiterentwicklung des Verständnisses über Puls und Herzfrequenz bei (Bedford, 1951; Boylan, 2007).

Auch in der Wissenschaft anderer Kulturen wie der indischen oder chinesischen Medizin blieb der physiologische Zustand unsteter Pulsfrequenzen nicht unbemerkt. So schrieb der chinesische Mediziner Wang-Shu Ho etwa zu Lebzeiten des Galen: „Wenn das Herz so regelmäßig wie das Klopfen eines Spechtes oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben.“ (Eller-Berndl, 2015).

Erst Anfang des 18. Jh. verfeinerte sich die Messung des Herzschlags.

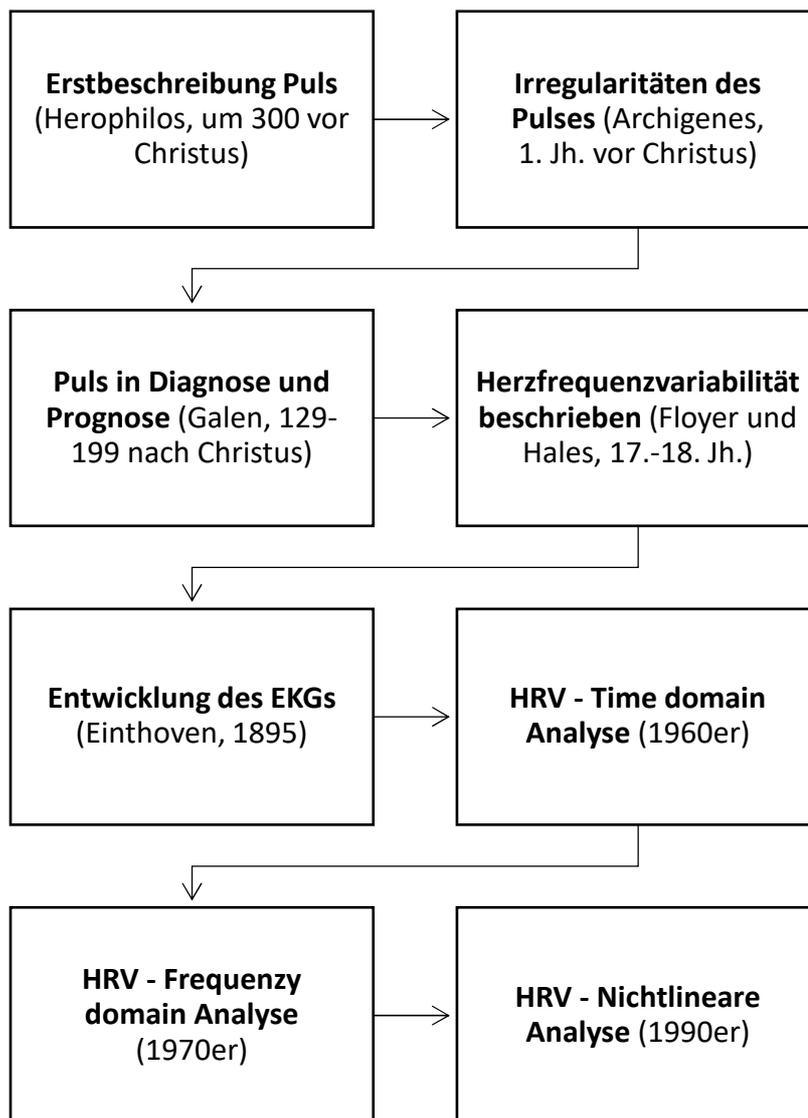
Floyer (1649-1734) und Hales (1677-1761) waren Vorreiter in der Etablierung von diagnostischer Pulsmessung. Hales beschrieb erstmals eine Variabilität der zeitlichen Abstände zwischen zwei Herzschlägen (Hales, 2000).

Mit Beginn der elektrisch aufgezeichneten Herzaktivität gegen Ende des 19. Jh. war es dann möglich, die Abstände zwischen zwei Herzaktionen über einen längeren Zeitraum zu messen (Einthoven, 1895).

In den 1960er und 1970er Jahren kam das Interesse an den zeitlichen Schwankungen zwischen den einzelnen Herzschlägen auf. Man fand heraus, dass HRV als wichtiger Indikator für die Funktionstüchtigkeit des autonomen Nervensystems fungiert (Ewing, Campbell and Clarke, 1976; Hon and Lee, 1963).

Von da an entwickelte sich das wissenschaftliche Feld der HRV-Messung rasant und findet bis heute vielfältig Anwendung zur Bestimmung autonomer Balance.

Abbildung 4 zeigt die wichtigsten Entwicklungen in der Historie der HRV.



EKG = Elektrokardiogramm
 HRV = *Heart rate variability* (Herzfrequenzvariabilität)
 Jh. = Jahrhundert

Abb. 4: Geschichte der Herzfrequenzvariabilität nach Billman (Billman, 2011)

1.3.3 Autonomes Nervensystem und HRV

Trennt man ein Herz von der Einflussnahme durch Sympathikus und Parasympathikus, beispielsweise für eine Herztransplantation, schlägt es mit einer Eigenfrequenz von etwa 100 Schlägen pro Minute (Beats per minute [BPM]) (Jose and Collison, 1970). Ein Anstieg der Frequenz auf über 100 BPM unterliegt im menschlichen Organismus vor allem dem Einfluss des Sympathikus. Frequenzen unter 100 BPM sind vor allem auf parasympathische Aktivität zurückzuführen (Rowell, 1993). Die relative Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus spiegelt sich also in der Herzfrequenz wider, welche wiederum der HRV zu Grunde liegt.

Überwiegt der parasympathische Einfluss, steigt auch die Variabilität der Abstände zwischen zwei Herzaktionen. Gewinnt der Sympathikus die Oberhand, verringert sich die Variabilität zwischen zwei Herzaktionen (Shaffer and Ginsberg, 2017).

Die enge Verknüpfung von autonomem Nervensystem und HRV machte man sich in der Medizin zunutze und die HRV-Messung etablierte sich zunehmend als ein Instrument zur Prognoseeinschätzung verschiedener Erkrankungen. Eine veränderte Variabilität kann dabei auch zur Risikoeinschätzung herangezogen werden (Umetani *et al.*, 1998). Beispielsweise zeigten bei Holman und Ng Patienten mit RA eine schlechtere Therapieresponse bei reduzierten parasympathischen Einflüssen (Holman and Ng, 2008). Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen dient HRV-Analyse ebenfalls zur Risikostratifizierung (Kubota *et al.*, 2017; Sessa *et al.*, 2018).

Diagnostisch findet die Messung von HRV beispielsweise Anwendung bei Patienten mit Diabetes mellitus zur Detektion kardiovaskulärer autonomer Neuropathie (Ziegler *et al.*, 2001). Auch zur Beurteilung der Anpassungsfähigkeit an physische und psychische Belastung kann HRV-Analyse dienen (Cottin *et al.*, 2007; Jorna, 1992; Kim *et al.*, 2018).

Therapeutisch kommt HRV-Analyse im Rahmen von *Biofeedback* beispielsweise bei posttraumatischer Belastungsstörung zum Einsatz (Blase *et al.*, 2016).

1.3.4 HRV-Messung

Die Messung der HRV erfolgt zumeist in Form von 24-Stunden-Messungen, Kurzzeit-Messungen von fünf Minuten oder in Ausnahmefällen durch Ultrakurzzeit-Messungen unter fünf Minuten.

Bei 24-Stunden-Messungen sind zirkadiane Rhythmik, Metabolismus, Körpertemperatur und weitere systemische Werte über einen längeren Zeitraum miteingeschlossen (Shaffer, McCraty and Zerr, 2014). Sie stellen eine aufwendige, aber effektive Methode mit großer prädiktiver Aussagekraft zur HRV-Messung dar.

Kurzzeit-Messungen sind in der Handhabung sehr praktikabel und oftmals kostengünstig. Sie finden Anwendung im ambulanten *Setting* und sind in ihrer Aussagekraft ebenfalls gut etabliert (Sammito *et al.*, 2014).

24-Stunden-Messungen, Kurzzeit-Messungen und Ultrakurzzeit-Messungen können aufgrund unterschiedlich stark einwirkender Einflussfaktoren nicht beliebig ausgetauscht werden (Serafi, 2018).

Bei den Verfahren zur Auswertung wird unterschieden in zeitbezogene Analyse (*time domain*), frequenzbezogene Analyse (*frequency domain*) und nichtlinearer Analyse (*non-linear measurement*).

Zur zeitbezogenen Analyse werden in bestimmten Zeitabschnitten alle beobachteten HRV-Aktionen quantifiziert.

Frequenzbezogene Analyse unterteilt HRV in verschiedene Frequenzbereiche und wertet diese dann zumeist unter Zuhilfenahme von Fast Fourier-Transformation und Autoregressionsverfahren aus.

Dabei werden hochfrequente Werte eher dem Parasympathikus zugerechnet, niederfrequente eher dem Sympathikus und mittelfrequente Werte beiden Systemen (Sammito *et al.*, 2014).

In der nichtlinearen Analyse bezieht sich die Auswertung weniger auf Intensität der HRV, sondern vielmehr auf die im physikalischen Sinne chaotische Abfolge (Sammito *et al.*, 2014).

In Tabelle 2 sind die verschiedenen Parameter der HRV-Messung und ihre Bedeutung aufgeführt.

Tabelle 2: Parameter der HRV (Sammito *et al.*, 2014)

Parameter	Definition	Indikator	Zuordnung	Methode
Time-domain				
SDRR	<i>Standard deviation of RR intervals:</i> Standardabweichung der RR-Intervalle im Bereich der Messzeit	Gesamtvariabilität	Keine klare Zuordnung	statistisch
SDARR	<i>Standard deviation of the average RR intervals:</i> Mittelwert der Standardabweichungen aller aufeinanderfolgenden 5-Minuten-RR-Intervalle zur Abschätzung der HRV bei Langzeitmessungen	Kurz- und Langzeitvariabilität, 24-Stunden-Messung	Keine klare Zuordnung	statistisch
RMSSD	<i>Root Mean Square of successive differences:</i> Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen	Kurzzeitvariabilität	Parasympathikus	statistisch
RR50	Anzahl der Paare benachbarter RR-Intervalle, die mehr als 50 Millisekunden voneinander abweichen	Spontanvariabilität	Parasympathikus	statistisch
pRR50	Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die mehr als 50 Millisekunden voneinander abweichen	Spontanvariabilität	Parasympathikus	statistisch

Frequency-domain

TP	<i>Total Power:</i> Aufsummierte Gesamtpower über die verschiedenen Frequenzbänder, Maß für Gesamtniveau des autonom-nervösen Regulationsstatus; entspricht Energiedichte im Spektrum von 0,00001 bis 0,4 Hz	Gesamt- Variabilität	Keine klare Zuordnung	Fast Fourier Trans- formation und Auto- regressives Modell
ULF	<i>Ultra very low frequency:</i> Leistungsdichtespektrum unter 0,003 Hertz	Keine klare Zuordnung	Keine klare Zuordnung	Fast Fourier Trans- formation und Auto- regressives Modell
VLF	<i>Very low frequency power:</i> Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,003 bis 0,04 Hertz	Keine klare Zuordnung	Sympathikus	Fast Fourier Trans- formation und Auto- regressives Modell
LF	<i>Low frequency power:</i> Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,04 bis 0,15 Hertz	Keine klare Zuordnung, mindestens 5-Minuten- Messung	Sympathikus > Parasympathikus	Fast Fourier Trans- formation und Auto- regressives Modell
HF	<i>High frequency power:</i> Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,15 bis 0,40 Hertz	Keine klare Zuordnung, mindestens 5-Minuten- Messung	Parasympathikus	Fast Fourier Trans- formation und Auto- regressives Modell
LF/HF	Quotient der sympatho- vagalen Balance; als Wert des Zusammenspiels von Parasympathikus (HF) und Sympathikus (LF)	Keine klare Zuordnung, mindestens 5-Minuten- Messung	Sympathikus und Parasympathikus	Fast Fourier Trans- formation und Auto- regressives Modell

Non-linear measurement

SD1	Standardabweichung der Punktabstände zum Querdurchmesser	Kurzzeitvariabilität	Parasympathikus	Poincaré-Plot
SD2	Standardabweichung der Punktabstände zum Längsdurchmesser	Langzeitvariabilität	Sympathikus und Parasympathikus	Poincaré-Plot

1.3.5 Einflussfaktoren

Zu beachten ist, dass weitestgehend dieselben Einflussfaktoren, die auch bei autonomen Körperfunktionen eine Rolle spielen, die HRV verändern können. Hierzu zählen (Löllgen, 1999; Sammito *et al.*, 2014):

- Alkohol
- Alter
- Atmung
- Belastung (körperlich, psychisch)
- Geschlecht
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Körpergewicht
- Lärm
- Leistungsfähigkeit
- Medikamente
- Psychische Erkrankungen
- Rauchen
- Schadstoffe
- Schichtarbeit
- Stoffwechselerkrankungen
- Tageszeit
- Temperatur

Nachfolgend wird weiter auf einige wichtige Einflussfaktoren eingegangen. Studien haben gezeigt, dass HRV in beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter immer weiter abnimmt. Frauen weisen dabei bis zum 50. Lebensjahr generell eine niedrigere Variabilität auf als Männer (Eller-Berndl, 2015; Umetani *et al.*, 1998). Die Einnahme verschiedener Medikamente wie Kalziumkanalblocker und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) können die HRV reduzieren (Sammito *et al.*, 2014; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Andere Medikamente wie Trizyklische Antidepressiva und Antihistaminika können die HRV erhöhen (Sammito *et al.*, 2014; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Rauchen zeigte sich in vielen Studien assoziiert mit einer reduzierten HRV und somit einer reduzierten autonomen Variabilität (Anichkov, Shostak and Ivanov, 2007; Barutcu *et al.*, 2005; Cagirci *et al.*, 2009).

Verschiedene Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 und depressive Erkrankungen, koronare Herzkrankheit, chronische Herzinsuffizienz und stattgehabter Myokardinfarkt gehen ebenfalls mit einer reduzierten HRV einher (Benichou *et al.*, 2018; Gorman and Sloan, 2000; Huikuri and Mäkikallio, 2001; Musialik-Łydka, Sredniawa and Pasyk, 2003; Rich *et al.*, 1988; Wang *et al.*, 2013)

Singer *et al.* zeigten, dass HRV sowohl nach stattgehabtem und überlebtem plötzlichem Herztod, als auch schon vor einem Ereignis reduziert ist (Singer *et al.*, 1988). Ebenso wiesen bei Nolan *et al.* Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei reduzierter HRV eine erhöhte Mortalitätsrate auf (Nolan *et al.*, 1998). Ein geringeres Maß an HRV ging bei Huikuri *et al.* mit einer verstärkten Progression von koronarer Herzkrankheit einher (Huikuri *et al.*, 1999). Auch im Hinblick auf erhöhte Gesamtmortalität ist reduzierte HRV ein Indikator (Dekker *et al.*, 1997; Tsuji *et al.*, 1994).

Reduzierte HRV gilt also insbesondere im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Risikofaktor und wird deshalb vor allem als nicht-invasives Diagnostikinstrument in der Kardiologie eingesetzt. Entzündliche Erkrankungen wie die RA wiederum sind eng mit erhöhtem Aufkommen von kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert.

Ebenso zeigte sich in Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung, jedoch mit nachgewiesener subklinischer Entzündungsaktivität, eine reduzierte HRV (Sajadieh *et al.*, 2004).

Evrengül *et al.* untersuchten den Zusammenhang zwischen RA und HRV. Sie stellten fest, dass Patienten, die an RA erkrankt sind, eine reduzierte HRV im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweisen (Evrengül *et al.*, 2004). Gleiches ließ sich bei Patienten mit systemischem Lupus Erythematoses (SLE) feststellen (Laversuch *et al.*, 1997).

Rheumatologische Autoimmunerkrankungen gehen also mit reduzierter autonomer Anpassungsfähigkeit einher. Es stellt sich nun die Frage, ob diese Reduktion im Verlauf sowohl über HRV-Messung als auch über Blutparameter gezeigt werden kann.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Aktivität des autonomen Nervensystems und Krankheitsaktivität beziehungsweise Ansprechen auf eine Behandlung bei RA besteht.

1.4 Neuropeptid Y

1.4.1 Geschichte

Neuropeptid Y (NPY) wurde vor fast 40 Jahren erstmals von Tatemoto, Carlquist und Mutt aus Schweinegehirn extrahiert und beschrieben (Tatemoto, Carlquist and Mutt, 1982). Es zeigte sich, dass genetische Sequenzen von NPY in fast identischer Form auch bei Knorpelfischen und prähistorischen Wirbeltieren zu finden sind (Colmers and Wahlestedt, 1993; Larsson *et al.*, 2008). Das gibt Aufschluss über die Wichtigkeit des Peptids für den Organismus und den stark ausgeprägten Selektionsdruck, der mutmaßlich zur Beibehaltung dieser genetischen Sequenzen über Millionen von Jahren führte (Colmers and Wahlestedt, 1993; Larsson *et al.*, 2008).

Forschungen ergaben vielfältige Funktionen von NPY im Organismus, sowohl zentral als auch peripher. Unter anderem sind nahrungsregulatorische, anxiolytische, vasokonstriktorische, antiepileptische, chronotrope und lernregulatorische Effekte über verschiedene G-Protein gekoppelten Rezeptoren beschrieben (Hirsch and Zukowska, 2012; Nozdachev and Masliukov, 2011).

Weiterhin scheint NPY zur Krankheitsaktivität bei arthritischen Erkrankungen beizutragen. Der NPY-Antagonist D-myo-inositol-1.2.6-trisphosphate (PP56) zeigte antiinflammatorische Effekte sowohl auf akute, wie auch auf chronische Arthritis (Claxson *et al.*, 1990).

1.4.2 NPY als sympathischer Neurotransmitter

NPY findet sich in Koexistenz mit Noradrenalin vor allem in postganglionären Neuronen des sympathischen Nervensystems. Dort wird es in sogenannten *large dense-core* Vesikeln gespeichert. Anders als in sensorischen Neuronen gibt es in postganglionären Neuronen stets eine gewisse Ruheaktivität.

NPY wird allerdings erst bei hochfrequenter Nervenstimulation über Noradrenalin-stimulierte präsynaptische alpha-2-Adrenorezeptoren in großen Mengen freigesetzt (Hörsten *et al.*, 2004). Über prä- und postsynaptische Rezeptoren induziert NPY dann Vasokonstriktion (Hörsten *et al.*, 2004; Lundberg *et al.*, 1990).

NPY ist im Blutplasma messbar und zeigte sich dabei beständiger als beispielsweise Noradrenalin. Das macht NPY zu einem hervorragenden Marker für die Aktivitätsmessung des autonomen Nervensystems (Morris *et al.*, 1986; Pernow *et al.*, 1986).

1.5 Vasoaktives intestinales Peptid

Das Vasoaktive intestinale Peptid (VIP) ist ein Neuropeptid, das 1970 von Said und Mutt erstmals isoliert und beschrieben wurde (Said and Mutt, 1970).

Es findet sich als Neurotransmitter sowohl im zentralen, als auch im peripheren Nervensystem (Said and Rosenberg, 1976). Bisher konnte VIP in präsynaptischen Neuronen im Gehirn, in Schilddrüse, Herz, Lunge, Nieren, Gastrointestinaltrakt und Genitalien nachgewiesen werden (Bodanszky *et al.*, 1974; Fahrenkrug, 1989). Dort wird es in *large dense-core* Vesikeln gespeichert und bei anhaltender parasympathischer Nervenstimulation freigesetzt (Fahrenkrug *et al.*, 1978; Gilbert *et al.*, 1980).

Somit kann VIP als Blutmarker für die parasympathische Aktivität herangezogen werden (Dobrek *et al.*, 2017).

Nach seiner Freisetzung bewirkt VIP G-Protein-vermittelt eine starke Vasodilatation (Goadsby and MacDonald, 1985), beeinflusst den Tonus glatter Muskelzellen, sowie Blutfluss und Sekretion zahlreicher Botenstoffe (Fahrenkrug, 1989). Außerdem hat es immunregulatorische Wirkung (Gomariz *et al.*, 2006; Gutiérrez-Cañas *et al.*, 2006).

In aktivierten Makrophagen inhibiert VIP die Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren. Weiterhin verstärkt VIP die T-Helferzell-2-Antwort des Immunsystems und inhibiert gleichzeitig die T-Helferzell-1-Antwort.

Durch diese beiden Vorgänge wirkt sich VIP günstig auf die Krankheitsaktivität bei T-Helferzell-1-gesteuerten Autoimmunerkrankungen wie der RA aus (Ganea and Delgado, 2003).

1.6 Substanz P

1.6.1 Geschichte

Substanz P ist ein seit 1931 bekanntes (Euler and Gaddum, 1931), aber erst 1970 isoliertes Neuropeptid (Chang and Leeman, 1970). Es zählt wie auch NPY zur Tachykinin-Familie (Maggi *et al.*, 1988).

Der Name Substanz P (P = *powder*) geht auf die Bezeichnung der partiell isolierten Probe im Labor der Erstbeschreiber zurück und wird seit 1934 in der Fachliteratur verwendet (Gaddum and Schild, 1934).

Substanz P findet sich im zentralen Nervensystem, im enterischen Nervensystem sowie im peripheren Nervensystem (Ribeiro da Silva and Hökfelt, 2000).

Sie wird in Zellen peripherer Nerven in den Ganglien der Hinterwurzeln synthetisiert und über axonalen Transport an periphere und zentrale Nervenendigungen verteilt (Harmar, Schofield and Keen, 1981; Pernow, 1983).

Auch Immunzellen wie Makrophagen, Dendritische Zellen, Lymphozyten oder Eosinophile Granulozyten produzieren Substanz P (Joos, Germonpré and Pauwels, 2000; Killingsworth *et al.*, 1997).

1.6.2 Wirkung von Substanz P

Substanz P bindet vornehmlich an den Neurokinin-1-Rezeptor (NK1-R), aber auch an andere Vertreter der Tachykinin-Rezeptor-Familie (Regoli, Boudon and Fauchère, 1994).

Im zentralen Nervensystem fungiert Substanz P als Neurotransmitter. Zentrale Tachykinine wie Substanz P verstärken die Aktivierung des Sympathikus (Unger *et al.*, 1985; Womack *et al.*, 2007). Dementsprechend zeigten Antagonisten des von Substanz P angesteuerten NK1-R stresslösende Wirkung (Ebner *et al.*, 2008).

Frühere Studien lassen vermuten, dass Substanz P die Dauer der zentralen Stressantwort über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse verkürzen kann (Jessop *et al.*, 2000; Malendowicz *et al.*, 1996). Für eine definitive Aussage sind hier jedoch weitere Studien nötig (Iftikhar *et al.*, 2020).

Im enterischen Nervensystem ergaben Untersuchungen am Meerschweinchen, dass erhöhte Substanz P-Spiegel eine Aktivierung sympathischer Neuronen zur Folge haben (Dun and Minota, 1981).

Im peripheren Nervensystem spielt Substanz P vor allem eine Rolle in der Schmerzübertragung in den nozizeptiven Nervenfasern der Rückenmark-Hinterhörner (Buck *et al.*, 1982). Neben der afferenten Funktion hat Substanz P auch eine Funktion bei der efferenten Signalübertragung. Bei sensorischer Aktivierung gelangen Reize durch antidrome Übertragung über Kollateralefferenzen in primär nicht erregte Bereiche derselben nozizeptiven C-Faser. Dieser Vorgang wird als Axon-Reflex bezeichnet. Durch die Erregung über antidrome Signalübertragung wird Substanz P freigesetzt (Chahl, 1988; White, 1997).

Diese trägt dann über Vasodilatation, Steigerung der Gefäßpermeabilität, gesteigerte Leukozyten- und Thrombozytenadhäsion und Aktivierung der Mastzelldegranulation zur sogenannten neurogenen Entzündungsreaktion bei (Bolton and Clapp, 1986; Lembeck, 1953).

Außerdem wirkt Substanz P stimulierend auf die Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren wie Zytokine, Histamin, Sauerstoffradikale oder Arachidonsäure-Derivate (Holzer and Holzer-Petsche, 1997). Weiterhin verstärkt Substanz P Leukozytenrekrutierung und unterhält so die Entzündungsreaktion (Holzer and Holzer-Petsche, 1997).

Toyoda *et al.* konnten zeigen, dass Substanz P ein möglicher Parameter zur Messung von Krankheitsaktivität bei Atopischer Dermatitis ist (Toyoda *et al.*, 2002). Diese zählt wie die RA zu den chronisch-entzündlichen Erkrankungen.

Mit steigender arthritischer Krankheitsaktivität stieg die Dichte von Substanz P-enthaltenden nozizeptiven Nervenendigungen in der Beobachtung von Levine *et al.* im Rattenknie (Levine *et al.*, 1984; Levine, Moskowitz and Basbaum, 1985). Bei zusätzlicher Injektion von Substanz P in das Gelenk, stieg die Krankheitsaktivität weiter an (Levine, Moskowitz and Basbaum, 1985). Gleichzeitig wurde bei Ausschalten sympathischer Transmitter auch die arthritische Krankheitsaktivität gesenkt. Dies impliziert den Beitrag sympathischer Aktivität zur Krankheitsaktivität bei Arthritis (Levine, Moskowitz and Basbaum, 1985).

Substanz P wirkt proinflammatorisch in Gelenkerkrankungen wie der RA (Garrett *et al.*, 1992). Dieser proinflammatorische Effekt beruht unter anderem auf der Freisetzung von Prostaglandin E2 und Kollagenase aus den Synoviozyten. Zusätzlich stimuliert Substanz P die Proliferationsrate der Synoviozyten (Lotz, Carson and Vaughan, 1987). Bei Patienten mit RA lag Substanz P in höheren Plasmaspiegeln vor, als in der Vergleichsgruppe (Marshall, Chiu and Inman, 1990).

Anichini *et al.* wiesen ebenfalls erhöhte Serumspiegel von Substanz P bei Patienten mit RA nach. Einen möglichen Zusammenhang zwischen Substanz P-Serumspiegeln und Krankheitsaktivität konnten sie dabei nicht nachweisen. (Anichini *et al.*, 1997).

1.7 Ziele der Arbeit

RA geht bei Patienten häufig mit autonomer Dysfunktion einher (Altawil *et al.*, 2012; Edmonds *et al.*, 1979).

Dabei beschrieben Studien eine reduzierte Aktivität des Parasympathikus bei gleichzeitig erhöhter Sympathikus-Aktivität (Adlan *et al.*, 2014).

Es ist wahrscheinlich, dass autonome Dysfunktion zur Pathogenese und damit zur Krankheitsaktivität beiträgt (Koopman and Tang *et al.*, 2016). Krankheitsaktivität ist wiederum ein relevanter Faktor zur Prognosebestimmung (van Janse Rensburg *et al.*, 2012).

Daher postulierten wir, dass es einen Zusammenhang zwischen autonomer Dysfunktion, Krankheitsaktivität bei RA und Ansprechen auf Therapieumstellung gibt. Wir erhoben im Abstand von circa drei Monaten HRV-Analyse und verschiedene Blutparameter, um die autonome Aktivität abzuschätzen. Zur Messung von Krankheitsaktivität bestimmten wir jeweils den DAS28-CRP-Score sowie den SDAI.

Die konkreten Fragestellungen dieser Arbeit sind:

- Zeigen Blutmarker, HRV-Daten und Krankheitsaktivitäts-Scores eine Veränderung über die Zeit?
- Zeigt sich eine mögliche Veränderung der HRV-Daten auch in Werten von NPY/VIP?
- Zeigt sich eine mögliche Veränderung der Krankheitsaktivitäts-Scores im Zeitraum von T0 zu T1 auch in einer Veränderung von Substanz P?
- Zeigt Substanz P einen Zusammenhang mit NPY?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und messbarer Aktivität des autonomen Nervensystems?
- Hat die Aktivität des autonomen Nervensystems (HRV/NPY/VIP) zum Zeitpunkt T0 prognostische Aussagekraft für die Veränderung der Krankheitsaktivität (DAS28-CRP/SDAI/Substanz P) im Zeitraum zwischen T0 und T1?
- Ist Kurzzeit-HRV ein probates nicht-invasives diagnostisches Mittel für weitere Scores zur Krankheitsaktivität beziehungsweise zu erwartbarem Therapieansprechen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Unsere Studie erfolgte in Form einer nicht-randomisierten prospektiven Kohortenstudie. Die Studienteilnehmer wurden über das Universitätsklinikum Düsseldorf sowie über das St.-Elisabeth-Hospital Meerbusch-Lank rekrutiert.

Alle Teilnehmer waren volljährig mit gesicherter Diagnose RA nach den ACR/EULAR-Kriterien 2010.

Die Rekrutierung erfolgte zum Zeitpunkt eines krankheitsbedingten Wechsels der bisherigen DMARD-Therapie oder bei Ersttherapie mit DMARD.

Nicht miteingeschlossen wurden Teilnehmer mit ungenügendem Sprachverstehen zum Verständnis der Studie.

Das positive Ethikvotum wurde am 14.02.2018 von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erteilt (Studiennummer: 6243R).

Die Patientenrekrutierung erfolgte von Juli 2018 bis einschließlich Oktober 2019. Insgesamt wurden 61 Patienten für die Studie ausgewählt.

Über das St.-Elisabeth-Hospital Meerbusch-Lank wurden 38 Patienten rekrutiert, weitere 23 Patienten wurden über das Universitätsklinikum Düsseldorf rekrutiert.

Die Patienten befanden sich in ambulanter, stationärer oder teilstationärer Behandlung.

Bei jedem der Patienten sah das Studiendesign eine Datenerhebung zu zwei Zeitpunkten, T0 und T1, gemäß der Leitlinien zur Therapie der RA im Abstand von drei Monaten vor (Schneider *et al.*, 2019).

Aufgrund eines nicht wahrgenommenen oder verschobenen Termins wurden 14 Patienten aus der Klinik in Meerbusch und vier Patienten aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf von der Datenanalyse ausgeschlossen.

Weiterhin wurden ein Patient aus der Klinik in Meerbusch und zwei Patienten aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf von der Datenanalyse ausgeschlossen, da die Dauer der HRV-Messung nicht ausreichte.

In der vorliegenden Studie wurden somit 40 Patienten analysiert.

Unter den Patienten waren 32 Frauen und acht Männer. Das Durchschnittsalter betrug 58,7 Jahre und der durchschnittliche Zeitraum zwischen den Vorstellungsterminen 106,7 Tage.

Jeder Patient wurde zum Zeitpunkt eines krankheitsbedingten Wechsels der bisherigen DMARD-Therapie oder bei Ersttherapie mit DMARD in einem standardisierten Ablauf aufgeklärt und in die Studie eingeschlossen.

Dieser umfasste eine mündliche Aufklärung und je eine dreifache Ausfertigung der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und der Einverständniserklärung zur Probenentnahme und Archivierung.

Die Aufklärung über die Studie und zur Blutentnahme und Archivierung wurde von jeweils derselben Person durchgeführt.

Insgesamt führten zwei Ärztinnen und zwei Doktoranden die Aufklärung und anschließende HRV-Messung durch. Die Blutentnahme erfolgte entweder durch die aufklärende Person oder durch das Klinikpersonal.

Vor der Datenerhebung für diese Studie erfolgte stets die Datenerhebung einer begleitenden Studie zum Einfluss der Erwartungshaltung von Patienten mit RA auf das Therapieergebnis. Diese wurde mittels Short-Form-12-Fragebogen (SF-12), Funktionsfragebogen Hannover nach Kohlmann und Raspe (FfbH) und studieneigenem Fragebogen durchgeführt.

Zum Zeitpunkt T1 der Datenerhebung erfolgte das gleiche Prozedere, mit Ausnahme der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Diese erfolgte nur zu Studienbeginn und galt für den gesamten Verlauf der Studie.

Weitere für die Studie relevante Daten wurden der Kerndokumentation des jeweiligen Klinikums entnommen.

2.2 HRV-Messung

2.2.1 Technische Ausstattung

Die fünfminütige Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms (EKG) erfolgte über das frei verkäufliche *Device* „Kardia Mobile EKG“ der U.S.-amerikanischen Firma AliveCor (AliveCor, Mountain View, Kalifornien, United States of America [USA]). Das in Abbildung 5 zu sehende *Device* ist von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zertifiziert und trägt die Kennzeichnung der *Communautés Européennes*. Über die zugehörig bereitgestellte Mobilapplikation für Android „Kardia“ wurden die Daten über ein Smartphone Huawei Y6 Pro 2017 aufgezeichnet. Auch die Applikation Kardia ist von der FDA zertifiziert. Zur Sicherung und Abfrage der Daten über die von AliveCor bereitgestellte *Cloud* erwarben wir einen Premium-Zugang zur Applikation. Sowohl für die Applikation als auch für die *Cloud* wurde ein passwortgeschützter *Account* eingerichtet.

Die Messung führten wir im Sitzen aus der Ruhe heraus in einem geschützten Raum durch. Die Teilnehmer platzierten gleichzeitig jeweils Zeige- und Mittelfinger beider Hände für fünf Minuten auf dem *Device*. Während des Messvorgangs wurde verbale oder visuelle Ablenkung vermieden.

Anschließend wurden die Daten über unseren *Account* im ATC-Format von der offiziellen AliveCor-Webseite heruntergeladen und über den *AliveFileConverter* ins EDF-Format konvertiert.

Herausgeber des *AliveFileConverters* ist der australische Distributor von AliveCor: *Alive Technologies* (Alive Technologies, Ashmore, Queensland, Australia).

Mithilfe der Datenanalyse-Software LabChart 8 der Firma *ADInstruments* (ADInstruments Incorporated, Colorado Springs, Colorado, USA) wurden die EKG-Daten ausgelesen.



Abb. 5: Kardia Mobile Elektrokardiogramm-Device der Firma AliveCor

2.2.2 Schritt 1 der Datenanalyse

Für die Analyse wurde die Voreinstellung „*Human*“ ausgewählt (Abb. 6). Die *Software* ermittelt die Abstände zwischen zwei R-Zacken automatisch. Alle detektierten R-Zacken werden markiert und vorsortiert in:

- Normale R-Zacke
- Ektopische R-Zacke
- Nicht analysierte R-Zacke

Ektopische R-Zacken und die jeweils direkt darauffolgende R-Zacke wurden per Voreinstellung nicht in die Analyse miteinbezogen.

2.2.3 Schritt 2 der Datenanalyse

Per *Beat Classifier View* ist es dem Benutzer möglich, die Einordnung der R-Zacken manuell zu überprüfen und gegebenenfalls zu korrigieren (Abb.7, Abb.8.2). Die RR-Intervalle sind hier in einem Streudiagramm gegen die Formvariationen der R-Zacken, auch Komplexität genannt, aufgetragen. Dies ermöglicht eine einfache Erkennung der als ektopisch klassifizierten R-Zacken und deren Überprüfung auf richtige Zuordnung. Die Überprüfung erfolgt über den *Chart View* (Abb.8.1). Über das rote Feld im *Beat Classifier View* lässt sich das Feld der eingeschlossenen R-Zacken erweitern oder einschränken (Abb.7).

2.2.4 Schritt 3 der Datenanalyse

Nach der Auswertung der EKG-Daten kann man sich diese auf unterschiedliche Weise darstellen lassen. In Tabelle 3 sowie den Abbildungen 7-13 sind die unterschiedlichen Darstellungsformen aufgeführt.

Weiterhin lassen sich die Ergebnisse der *Time Domain*, *Frequency Domain* und nichtlineare Ergebnisse in einem *Report View* übersichtlich zusammengefasst darstellen (Abb. 14).

Tabelle 3: Datenanalyse der Herzfrequenzvariabilität mit Labchart 8

Analysefenster	Beschreibung	Abbildung	Darstellung
Tachogram Plot	Unterschiedliche Dauer der RR-Intervalle im zeitlichen Verlauf	Abb. 8	Linien-diagramm
Histogram Plot	Verteilung der unterschiedlichen Zeitintervalle zwischen den R-Zacken	Abb. 9	Balken-diagramm
Delta RR Histogram Plot	Verteilung der Zeitintervalle zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken	Abb. 10	Balken-diagramm
Poincaré Plot	Zeitliche Abstände zweier aufeinanderfolgender RR-Intervalle gegeneinander aufgetragen	Abb. 11	Streu-diagramm
Power Spectrum Plot	Frequenzbezogene Leistung der unterschiedlichen RR-Intervalle	Abb. 12	Linien-diagramm

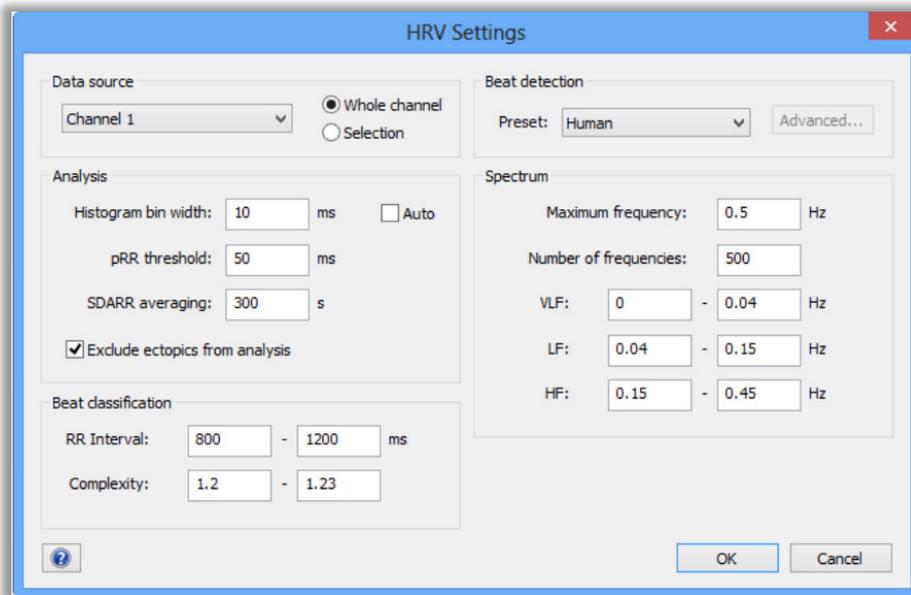


Abb. 6: Voreinstellung *Human* zur HRV-Analyse mit LabChart 8

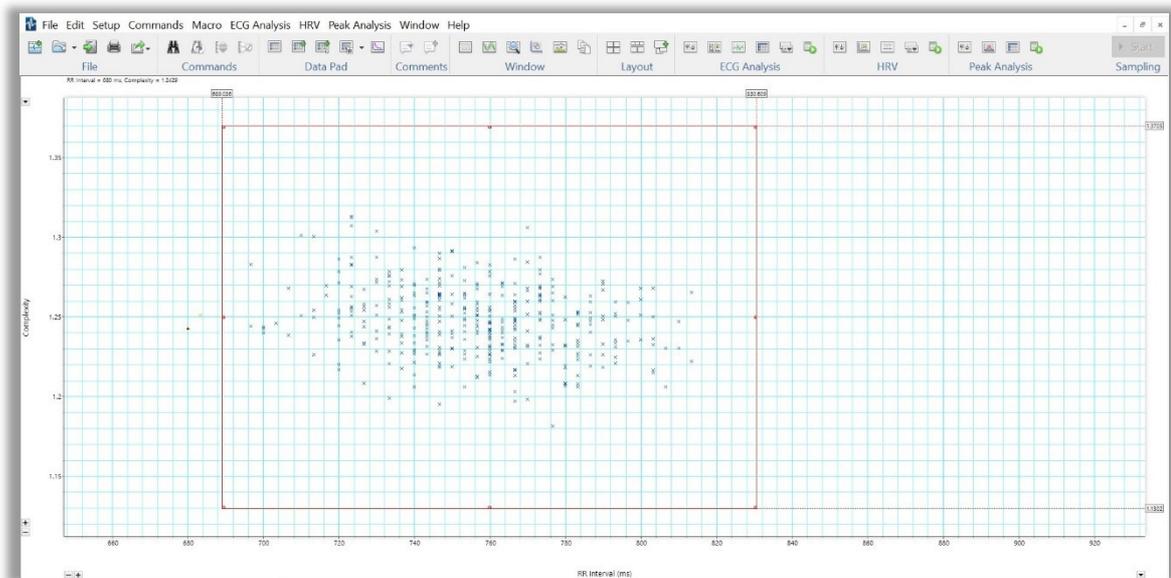


Abb. 7: *Beat Classifier View* zur HRV-Analyse mit LabChart 8

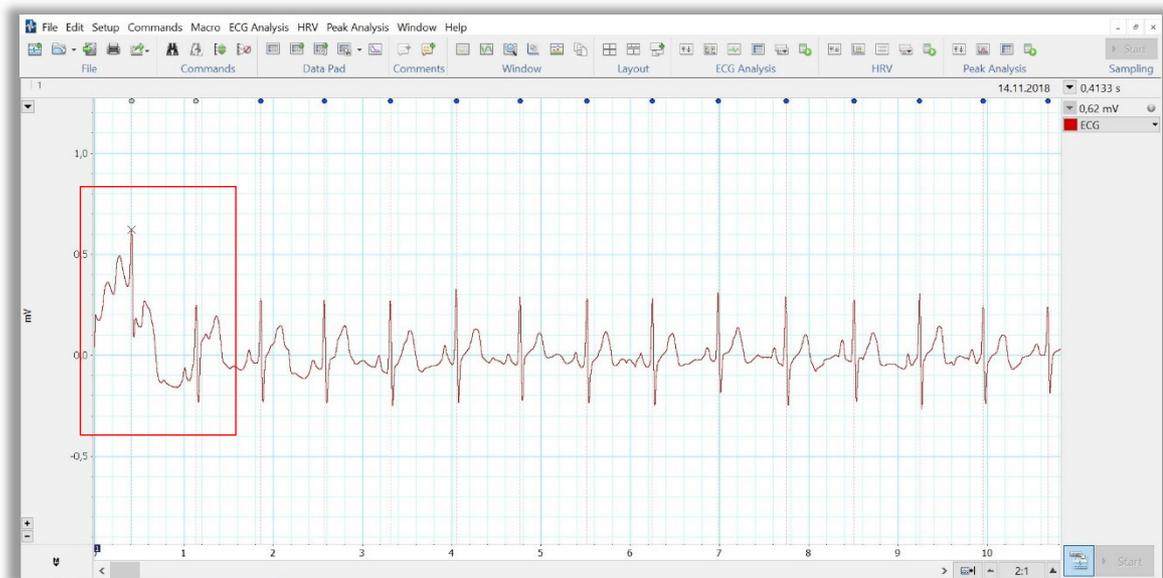


Abb. 8.1: Chart View zur HRV-Analyse mit LabChart 8

Die ersten beiden Schläge werden nicht in die Auswertung miteinbezogen (rote Markierung)

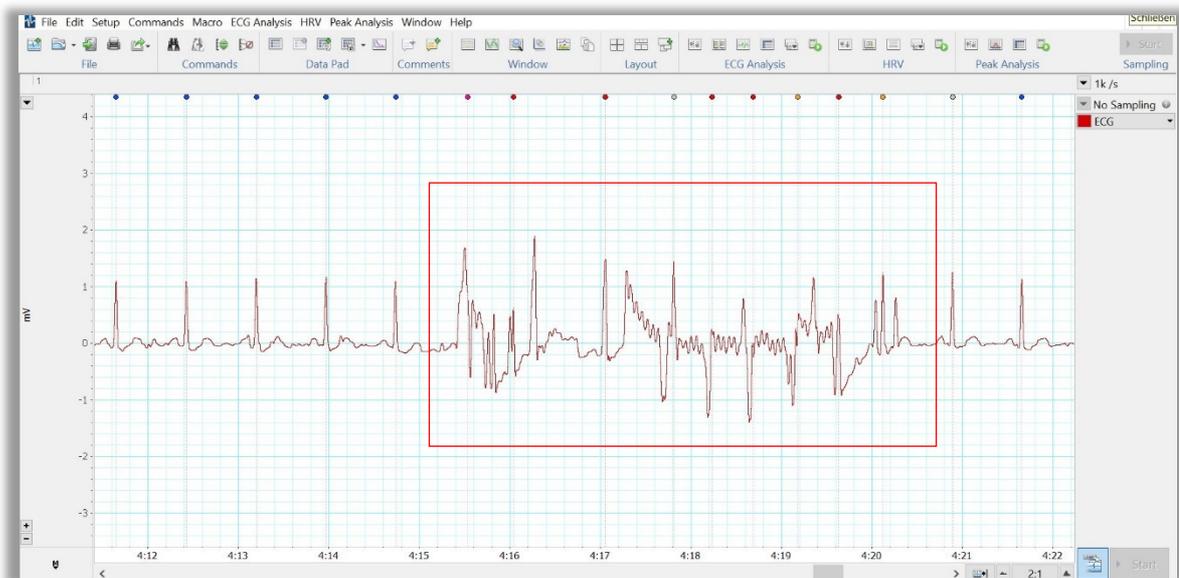


Abb. 8.2: Chart View zur HRV-Analyse mit LabChart 8

Abschnitte können beurteilt und manuell von der Auswertung ausgenommen werden (rote Markierung)

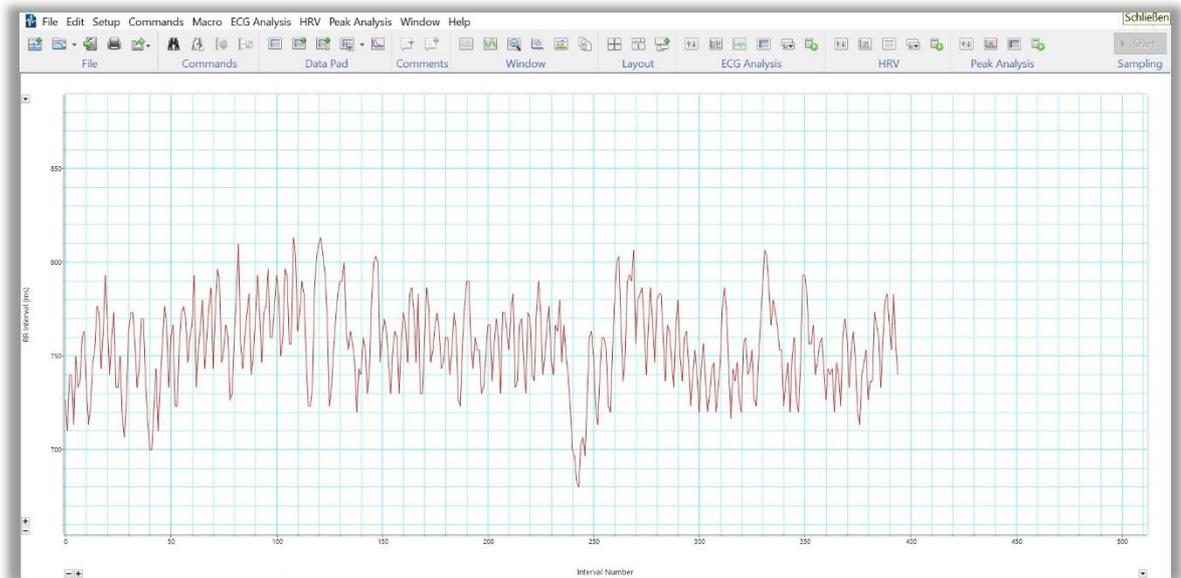


Abb. 9: Tachogram Plot nach HRV-Analyse in LabChart 8

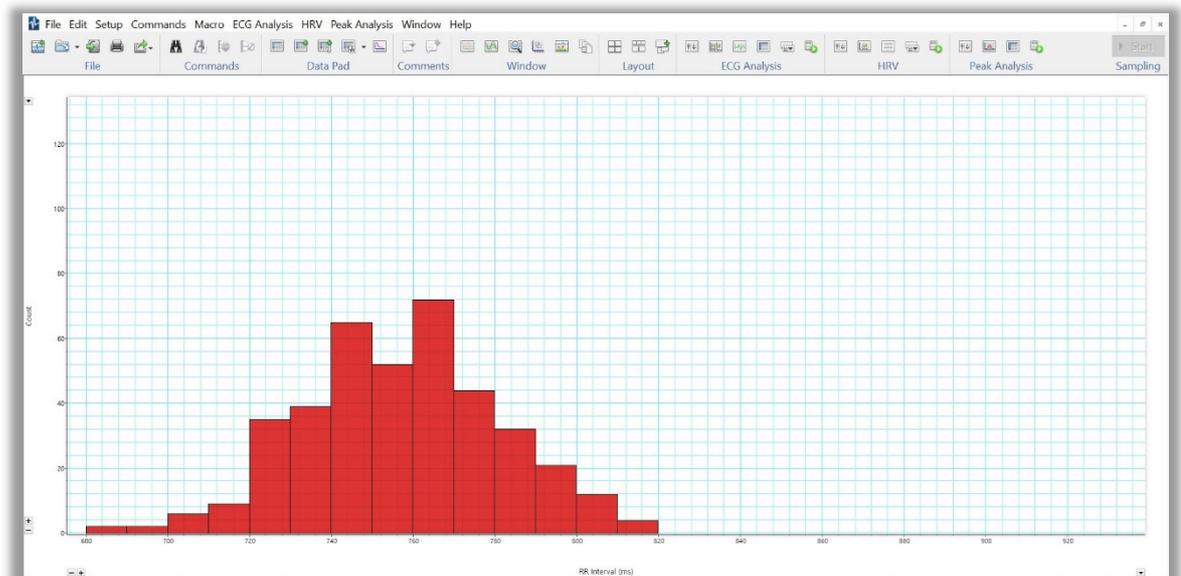


Abb. 10: Histogram Plot nach HRV-Analyse in LabChart 8

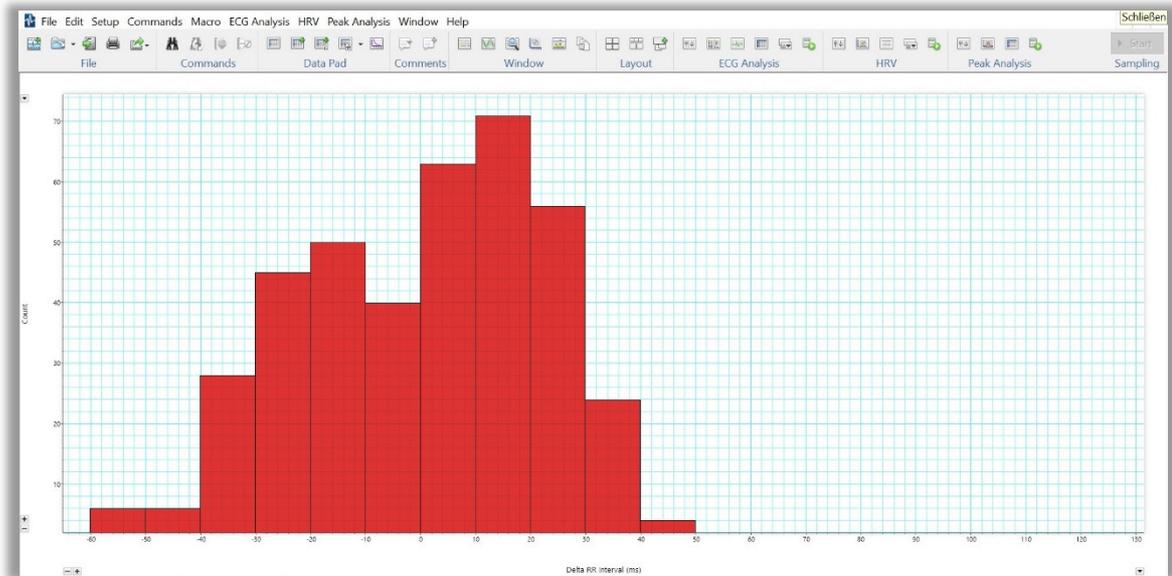


Abb. 11: Delta RR Histogram Plot nach HRV-Analyse in LabChart 8

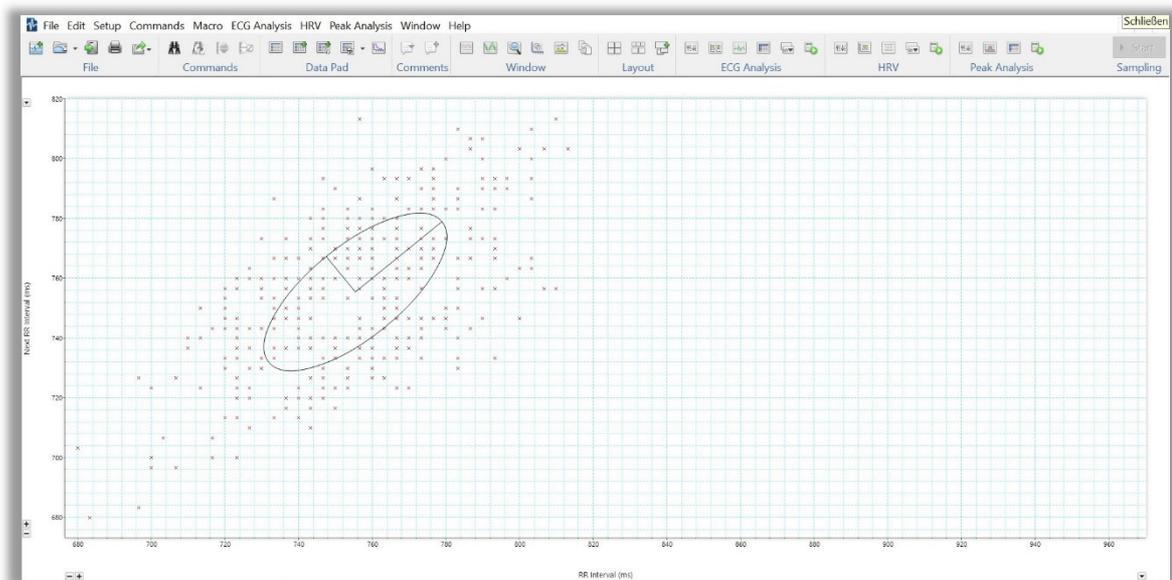
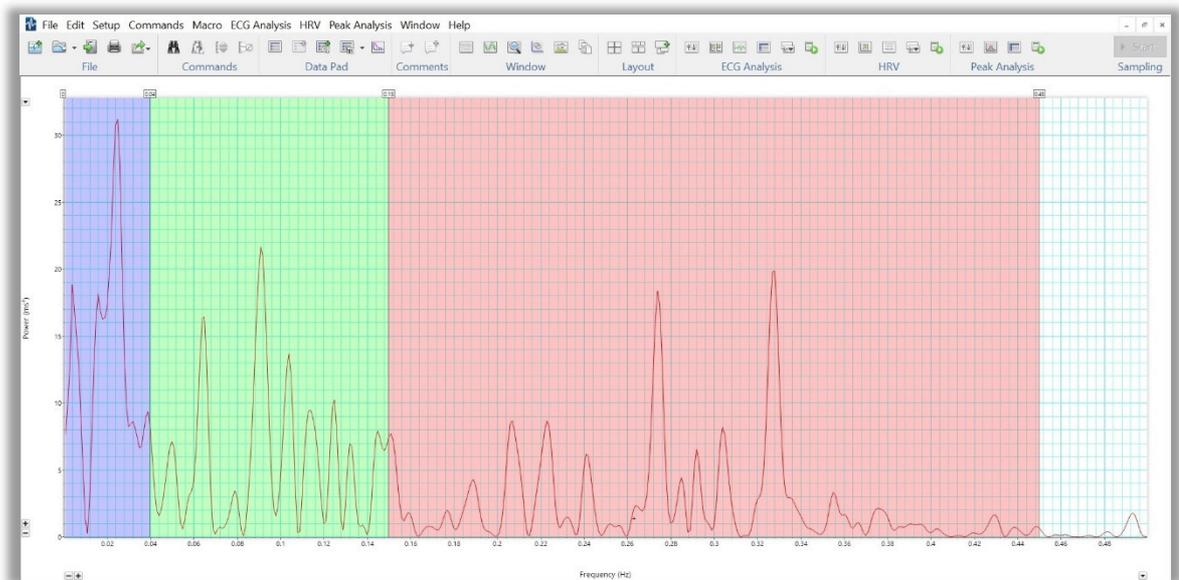


Abb. 12: Poincaré Plot nach HRV-Analyse in LabChart 8



Blau = *Very Low Frequency*, Grün = *Low Frequency*, Rot = *High Frequency*

Abb. 13: Power Spectrum Plot nach HRV-Analyse in LabChart 8

GENERAL		FREQUENCY-DOMAIN			
Analysis Start	Block: 1, 0 s	VLF Band	0 - 0,047 Hz		
Analysis End	Block: 1, 5:00	LF Band	0,047 - 0,15 Hz		
Total Included Beats	395	HF Band	0,15 - 0,45 Hz		
Included Normal Beats	395	Band	Power(ms²)	Power(%)	Power(nu)
Included Ectopic Beats	0	Total	560,6		
TIME-DOMAIN		VLF	163,1	29,1	
Average RR	755,5 ms	LF	176,5	31,48	44,4
Median RR	756,7 ms	HF	219,9	39,23	55,33
SDRR	24,05 ms	LF/HF		0,8026	
SDARR	0 s	NONLINEAR			
CVRR	0,03184	SD1	15,32 ms		
Average Rate	79,5 BPM	SD2	30,37 ms		
SD Rate	2,545 BPM				
SDSD	21,67 ms				
RMSSD	21,64 ms				
pRR50	2,025 %				

Abb. 14: Report View nach HRV-Analyse in LabChart 8

Für die vorliegende Studie wurden HRV-Parameter verwendet, die für die Kurzzeitmessung von fünf Minuten geeignet sind.

Diese umfassen (Sammito *et al.*, 2014):

- Total Power
- SDRR
- RMSSD
- pRR50
- LF
- HF
- LF/HF
- SD1

2.3 DAS28-CRP und SDAI

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität zogen wir den DAS28-CRP heran.

Der DAS28-CRP umfasst:

- Anzahl geschwollener Gelenke von 28 definierten Gelenken (nGG), Abb.15
- Anzahl druckschmerzhafter Gelenke von 28 definierten Gelenken (nDG), Abb.15
- Einschätzung der Krankheitsaktivität durch Patienten mithilfe einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 (KAP)
- CRP

Die klinisch bestimmbaren Parameter zur Berechnung des DAS28-CRP wurden zu jedem Termin vom behandelnden Arzt erhoben. Der CRP-Wert wurde jeweils aus der Kerndokumentation entnommen.

Zur Berechnung des DAS28-CRP wurde folgende Formel verwendet:

$$0.56 \times \sqrt{(nDG)} + 0.28 \times \sqrt{(nGG)} + 0.36 \times \ln(CRP + 1) + 0.014 \times KAP + 0.96$$

Als Grenzwert für Remission definierten wir ein *Cutoff* von 2,3 (Castrejón *et al.*, 2010).

Weiterhin bestimmten wir als zusätzlichen Krankheitsaktivitätsscore den SDAI.

Der SDAI umfasst:

- nGG, Abb.15
- nDG (DG28), Abb.15
- KAP
- Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt mithilfe einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 (KAA)
- CRP

Die klinisch bestimmbar Parameter zur Berechnung des SDAI wurden zu jedem Termin vom behandelnden Arzt erhoben. Der CRP-Wert wurde jeweils aus der Kerndokumentation entnommen.

Zur Berechnung des SDAI wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{SDAI} = \text{nGG} + \text{nDG} + \text{KAP} + \text{KAA} + \text{CRP}$$

Als Grenzwert für Remission definierten wir ein *Cutoff* von 3,3 (Aletaha and Ward *et al.*, 2005).

Der Bogen zur Datenerhebung ist in Abb.15 dargestellt.

Für sechs Patienten konnten zu mindestens einem Erhebungszeitpunkt keine CRP-Werte ermittelt werden. Dadurch konnten wir für diese Patienten keinen DAS28-CRP und keinen SDAI bestimmen. Somit wurden DAS28-CRP- und SDAI-Werte für insgesamt 34 Patienten ausgewertet.

Erhebung von Daten für DAS28, CDAI und SDAI

Geschwollene Gelenke

Druckschmerzhaftes Gelenke

Anzahl:

Anzahl:

Aktivitätsbeurteilung durch den Arzt:

[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Abb. 15: Erhebung von Daten für Disease Activity Score-28 (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI) und Simple Disease Activity Index (SDAI), Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

2.4 Blutabnahme und NPY

Den Studienteilnehmern wurden je zwei Serumröhrchen Blut abgenommen. Dieses wurde im Hiller Forschungszentrum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zentrifugiert und anonymisiert in die Biobank Rhinevit eingepflegt. Die Übermittlung der Proben erfolgte mit bei Blutentnahme ausgefülltem Probenbegleitschein (Anhang). Zur Auswertung wurden die Proben über eine Biobankanfrage wieder abgerufen. Um die NPY-Werte zu bestimmen, wurde von einer Medizinisch-technischen Assistentin des Hiller Forschungszentrums ein *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) durchgeführt.

Dazu wurde ein Kit der Firma EMD Millipore Corporation (3050 Spruce Street, St. Louis, Missouri, USA) mit dem Namen Human NPY ELISA Kit 96-Well Plate (Cat# EZHNPY-25K) verwendet.

Der ELISA wurde wie im Handbuch beschrieben als Sandwich-ELISA durchgeführt. NPY bildet in der Probe mit Anti-human NPY Immunglobulin G (IgG) einen Komplex. Dieser bindet dann an die Well-Oberfläche einer Mikrotiterplatte, die mit vortitrierten Ankerantikörpern besetzt ist. Nach kurzem Waschen wird sodann ein zweiter, biotinylierter Antikörper zugegeben und bindet an NPY. Andere nicht-gebundene Substanzen werden herausgewaschen und danach Meerrettichperoxidase hinzugefügt, die mit den immobilisierten, biotinylierten Antikörpern reagiert. Freies Enzym wird herausgewaschen und abschließend die immobilisierten Antikörper-Enzym-Konjugate quantifiziert. Dies geschieht anhand der gemessenen Meerrettichperoxidase-Aktivität in Anwesenheit des Substrates 3,3',5,5'-tetra-methylbenzidine.

Die Messung der Meerrettichperoxidase-Aktivität wird wiederum nach der Ansäuerung der Produkte über die gesteigerte Absorption im Spektrometer bei 450 Nanometern bestimmt und korrigiert über die Bestimmung der Absorption bei 590 Nanometern. Somit kann die genaue Menge an NPY bestimmt werden, da sich die Steigerung der Absorption direkt proportional dazu verhält. Mittels einer Referenzkurve desselben Assays mit den bekannten humanen Referenzwerten von NPY kann die Menge an NPY der Probe interpoliert werden.

2.5 VIP

Um die VIP-Werte zu bestimmen, wurde der ELISA von einer Medizinisch-technischen Assistentin des Hiller Forschungszentrums wie im Handbuch beschrieben als kompetitiver ELISA durchgeführt.

Dazu wurde ein Kit der Firma Aviva Systems Biology (7700 Ronson Rd Jury Classroom Gallery, San Diego, Kalifornien, USA) mit dem Namen VIP ELISA Kit Human (OKEH00406, Lot# KD1069) verwendet.

Die Mikrotiterplatte in diesem Kit ist mit Anti-humanen VIP Antikörpern besetzt. Neben der Probe wird eine definierte Menge an biotinyliertem VIP hinzugefügt.

Diese konkurriert mit dem VIP der Probe um die Bindestellen der immobilisierten Antikörper. Übriges, freies VIP wird herausgewaschen. Danach wird Avidin-Meerrettichperoxidase-Konjugat hinzugegeben und die Mischung inkubiert und gewaschen. Nach diesem Prozess wird 3',5,5'-Tetramethylbenzidine als Substrat hinzugefügt. Das immobilisierte Avidin-Meerrettichperoxidase-Konjugat katalysiert mit dem Substrat eine enzymatische Reaktion. Dadurch entsteht ein blaufarbiges Produkt, das seine Farbe zu gelb wechselt, nachdem eine saure Stopplösung hinzugegeben wurde.

Mit dem Spektrometer kann die Dichte der gelben Farbe bei 450 Nanometern gemessen werden. Da sich diese direkt proportional zur Menge an gebundenem biotinyliertem VIP verhält und indirekt proportional zur Menge an gebundenem nicht-biotinyliertem VIP, kann so die Gesamtmenge an VIP in der Probe bestimmt werden.

2.6 Substanz P

Um die Substanz P-Werte zu bestimmen, wurde der ELISA von einer Medizinisch-technischen Assistentin des Hiller Forschungszentrums wie im Handbuch beschrieben als kompetitiver ELISA durchgeführt.

Dazu wurde ein Kit der Firma Abcam (Discovery Drive Cambridge Biomedical Campus, Addenbrooke's, Cambridge, Vereinigtes Königreich) mit dem Namen Substance P ELISA Kit (ab133029) verwendet.

Die Mikrotiterplatte mit 96 Wells ist in diesem Kit mit Anti-Kaninchen IgG der Ziege besetzt. Die Probe wird zusammen mit Alkalische Phosphatase-konjugiertem Substanz P-Antigen und polyklonalem Kaninchen Antikörper gegen Substanz P hinzugefügt und inkubiert. Danach werden überschüssigen Substanzen herausgewaschen.

P-Nitrophenylphosphat wird als Substrat hinzugegeben und die Mischung erneut inkubiert. Nach kurzer Reaktionszeit wird die Enzymreaktion gestoppt. Die Intensität der entstandenen gelben Farbe wird im Spektrometer bei 405 Nanometern gemessen. Die Intensität der gelben Farbe verhält sich invers proportional zur Menge an Substanz P in der Probe und kann so quantifiziert werden.

2.7 Weitere Parameter

Weitere personenbezogenen Parameter wurden aus der Kerndokumentation des jeweiligen Klinikums entnommen.

Dazu gehören:

- Geschlecht
- Alter
- Körpergröße
- Gewicht
- Rauchverhalten
- Medikation
- Vorerkrankungen

Unter Medikation erfassten wir Glukokortikosteroide, Betablocker, Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer, Trizyklische Antidepressiva und Antihistaminika. Weiterhin erfassten wir folgende Therapeutika zur Anwendung bei RA: Methotrexat, Abatacept, Leflunomid, Sarilumab, Baricitinib, Hydroxychloroquin und Adalimumab.

Unter Vorerkrankungen erfassten wir chronische Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2 und depressive Erkrankungen.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung führte ich zusammen mit Prof. Dr. Georg Pongratz unter Anwendung der Statistik-*Software* R durch.

Bislang liegen nur wenige Studien zur HRV in Kombination mit Krankheitsaktivität bei Erkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis vor. Wir konnten somit auf nur wenig Vorerfahrung zurückgreifen. Wir orientierten uns an einigen ähnlich aufgebauten Studien und wendeten in der Analyse eine *backward stepwise regression* an. Hierbei werden im Analyseprozess von anfänglich allen zur Verfügung stehenden Variablen nach und nach Variablen aus der Berechnung genommen, um das einfachste Regressionsmodell zu finden.

Es wurden HRV-Parameter, Krankheitsaktivitäts-Parameter, Blutparameter für das autonome Nervensystem, Medikation, Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, BMI, Rauchverhalten und Erhebungsstandort auf Veränderungen über den zeitlichen Verlauf von T0 zu T1 überprüft.

Der Auswahl der statistischen Verfahren wurden Überlegungen zum Skalenniveau zugrunde gelegt:

Für kategoriale Variablen wurden Chi-Quadrat-Tests angewendet.

Für kontinuierliche Variablen wurden t-Tests angewendet.

Nicht normalverteilte Variablen wurden logarithmiert.

Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 5 \%$.

Über Boxplots wurden unter Anwendung von t-Tests HRV-Parameter, Krankheitsaktivitäts-Parameter, Blutparameter für das autonome Nervensystem, Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, BMI, Rauchstatus, Erhebungszeitpunkt und Erhebungsstandort gegeneinander aufgetragen und auf Zusammenhänge überprüft. Um Zusammenhänge zwischen HRV-Parametern, Krankheitsaktivitäts-Parametern, Alter, Geschlecht, BMI, Rauchstatus, Erhebungsintervall und Erhebungsstandort zu prüfen, wurde ein allgemeines Assoziationsmodell verwendet. Dabei wurden die infrage kommenden Parameter im Vorfeld über das Programm R ausgewählt. Es wurde ein *robust fitting of linear mixed effects regression model* benutzt. Die Funktion `rlmerRcpp` im R-Programm `robustlmm v2.3` zur Berechnung robuster Schätzer in *linear mixed effects models* kam hierbei zum Einsatz. Mit einem Prädiktionsmodell wurde überprüft, ob die Höhe der Werte von HRV-Parametern, Blutparametern für Entzündungsaktivität, Blutparametern für das autonome Nervensystem, Alter, Geschlecht, Rauchstatus und BMI zu Beginn, eine Veränderung von HRV-Parametern, Krankheitsaktivitäts-Parametern oder Blutparametern für das autonome Nervensystem von T0 zu T1 vorhersagen kann. Hierfür wurde ebenfalls ein *robust fitting of linear mixed effects regression model* benutzt. Weiterhin wurde ein logistisches Prädiktionsmodell herangezogen, um zu überprüfen, ob die Höhe der Werte von HRV-Parametern, Blutparametern für Entzündungsaktivität, Blutparametern für das autonome Nervensystem, Alter, Geschlecht, Rauchstatus und BMI einen Einfluss auf Zustände der Krankheitsaktivitätsparameter (zum Beispiel Remission) hatten. Hierzu wurde ein *robust fitting of generalized linear model* benutzt und die Funktion `glmrob` im R-Programm `robustbase v0.93-6` zur Berechnung von MM-type Schätzern in linearen Regressionen verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Demographie des Patientenkollektivs

Die demographischen Merkmale sowie weitere Stammdaten des Patientenkollektivs sind in Tabelle 4 dargestellt.

Es zeigte sich eine Prädominanz des hohen Lebensalters und des weiblichen Geschlechts.

Männer waren im Durchschnitt größer, schwerer und älter als Frauen. Weiterhin wiesen Männer einen höheren BMI auf.

Die Mehrheit der Teilnehmer rauchte nicht.

Zu T0 bekamen insgesamt mehr Personen Glukokortikosteroide als zu T1.

Die Anzahl an Personen, die immunmodulierende Medikamente bekamen, nahm von T0 zu T1 zu.

Eine Minderheit der Teilnehmer bekam Medikamente, die möglicherweise HRV beeinflussen können. Eine Minderheit der Teilnehmer wies Vorerkrankungen auf, die möglicherweise HRV beeinflussen können.

Tabelle 4: Stammdaten des Patientenkollektivs

Parameter	Männer	Frauen	Gesamt
	n¹ = 8	n = 32	n = 40
Alter (Jahre)	65,5	57,3	58,9
Δt^2 T0 / T1 (Tage)	111,3	105,6	106,7
Größe (cm) ³	179,9	167,3	169,82
Gewicht (kg) ⁴	99,6	79,6	83,6
BMI (kg / m ²) ⁵	30,4	28,4	28,8
Raucher (n)	2	5	7
GKS (n T0 / T1) ⁶	3 / 4	15 / 12	18 / 16
Immunmodulatoren ⁷ (n T0 / T1)	3 / 4	8 / 17	11 / 21
Medikamente HRV ⁸ (n T0 / T1)	3 / 3	8 / 8	11 / 11
Vorerkrankungen HRV ⁹ (n T0 / T1)	3 / 3	7 / 7	10 / 10

¹ Anzahl

² Zeitraum

³ Zentimeter

⁴ Kilogramm

⁵ *Body-Mass-Index*: Kilogramm / Quadratmeter

⁶ Glukokortikosteroide: Anzahl zum Zeitpunkt T0 und T1

⁷ Immunmodulierende Medikamente: Sulfasalazin, Abatacept, Leflunomid, Sarilumab, Baricitinib, Hydroxychloroquin, Adalimumab

⁸ Medikamente, die möglicherweise die *Heart Rate Variability* beeinflussen können: Betablocker, Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer, Trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika

⁹ Vorerkrankungen, die möglicherweise die *Heart Rate Variability* beeinflussen können: Chronische Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, depressive Erkrankungen

3.2 Veränderungen über den zeitlichen Verlauf von T0 zu T1

Die signifikant veränderten durchschnittlichen Werte über den Zeitraum von T0 zu T1 sind in Tabelle 5 aufgeführt.

SDRR als Parameter für Gesamtvariabilität zeigte eine signifikante Zunahme über die Zeit.

RMSSD sowie SD1 als Parameter für parasympathische Aktivität zeigten ebenfalls einen Anstieg von T0 zu T1.

KAP, KAA, nGG, nDG, DAS28-CRP sowie SDAI als Parameter für Krankheitsaktivität der RA zeigten einen Rückgang über die Zeit.

Die Anzahl an Patienten, die in Komplettremission nach DAS28-CRP waren, nahm von T0 zu T1 zu.

Folgende Werte zeigten keine signifikante Veränderung von T0 zu T1:

Durchschnittlicher RR-Abstand; medianer RR-Abstand; durchschnittliche Herzfrequenz; pRR50; LF; HF; LF/HF; CRP; Gewicht; BMI; Prednison; Prednisolon; NPY; Substanz P; VIP; Raucher; Sulfasalazin; Abatacept; Leflunomid; Sarilumab; Baricitinib; Hydroxychloroquin; Adalimumab; Glukokortikoide; Medikamente, die möglicherweise HRV beeinflussen; Vorerkrankungen, die möglicherweise HRV beeinflussen.

Tabelle 5: Veränderungen der Durchschnittswerte von T0 zu T1

Parameter	T0	T1	p-Wert	SMD ¹
SDRR² (ms)¹⁴	36,23	64,06	0,007	0,621
RMSSD³ (ms)	37,61	76,64	0,013	0,565
SD1⁴ (ms)	26,62	54,27	0,013	0,565
nGG⁵ (n)¹⁵	6,60	1,90	< 0,001	1,027
nDG⁶ (n)	8,38	4,30	0,002	0,728
KAP⁷ (Punkte)	6,55	4,47	0,001	0,780
KAA⁸ (Punkte)	5,42	3,02	< 0,001	1,064
DAS28⁹ (Punkte)	4,25	2,76	< 0,001	1,393
SDAI¹⁰ (Punkte)	26,95	13,70	< 0,001	1,216
Rem0¹¹(n)	0	16	< 0,001	1,376
HF¹² (ms²)	800,70	6680,51	0,078	0,400
LF¹³(ms²)	558,19	1919,45	0,080	0,397

¹ Standardisierte Mittelwertsdifferenz

² Standardabweichung der RR-Intervalle im Bereich der Messzeit

³ Mittelwert der Standardabweichungen aller aufeinanderfolgenden 5-Minuten-RR-Intervalle

⁴ Standardabweichung der Punktabstände zum Querdurchmesser

⁵ Anzahl der geschwollenen Gelenke

⁶ Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke

⁷ Krankheitsaktivitätseinschätzung des Patienten

⁸ Krankheitsaktivitätseinschätzung des Arztes

⁹ *Disease Activity Score 28-CRP*

¹⁰ *Simple Disease Activity Index*

¹¹ Anzahl der Patienten in Komplettremission nach DAS28-CRP

¹² Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,15 bis 0,40 Hertz

¹³ Leistungsdichtespektrum im Frequenzbereich von 0,04 bis 0,15 Hertz

¹⁴ Millisekunden

¹⁵ Anzahl

3.3 Zusammenhänge der Parameter

Raucher zeigten im Vergleich zu Nichtrauchern eine höhere Anzahl an aufgezeichneten Herzschlägen im EKG ($p = 0,00051$), eine höhere Herzfrequenz ($p = 0,00085$), durchschnittlich kleinere RR-Intervalle ($p = 0,0012$) sowie ein kleineres medianes RR-Intervall ($p = 0,00056$). Das Verhältnis von LF zu HF ($p = 0,021$) sowie der prozentuale LF-Anteil ($p = 0,04$) zeigte sich bei Rauchern erhöht (Abb. 16). Patienten, die mindestens eine fünfzigprozentige Verbesserung des DAS28-CRP aufwiesen, zeigten signifikant erniedrigte Substanz P-Werte im Vergleich zu Patienten mit weniger Verbesserung im DAS28-CRP (Abb. 16).

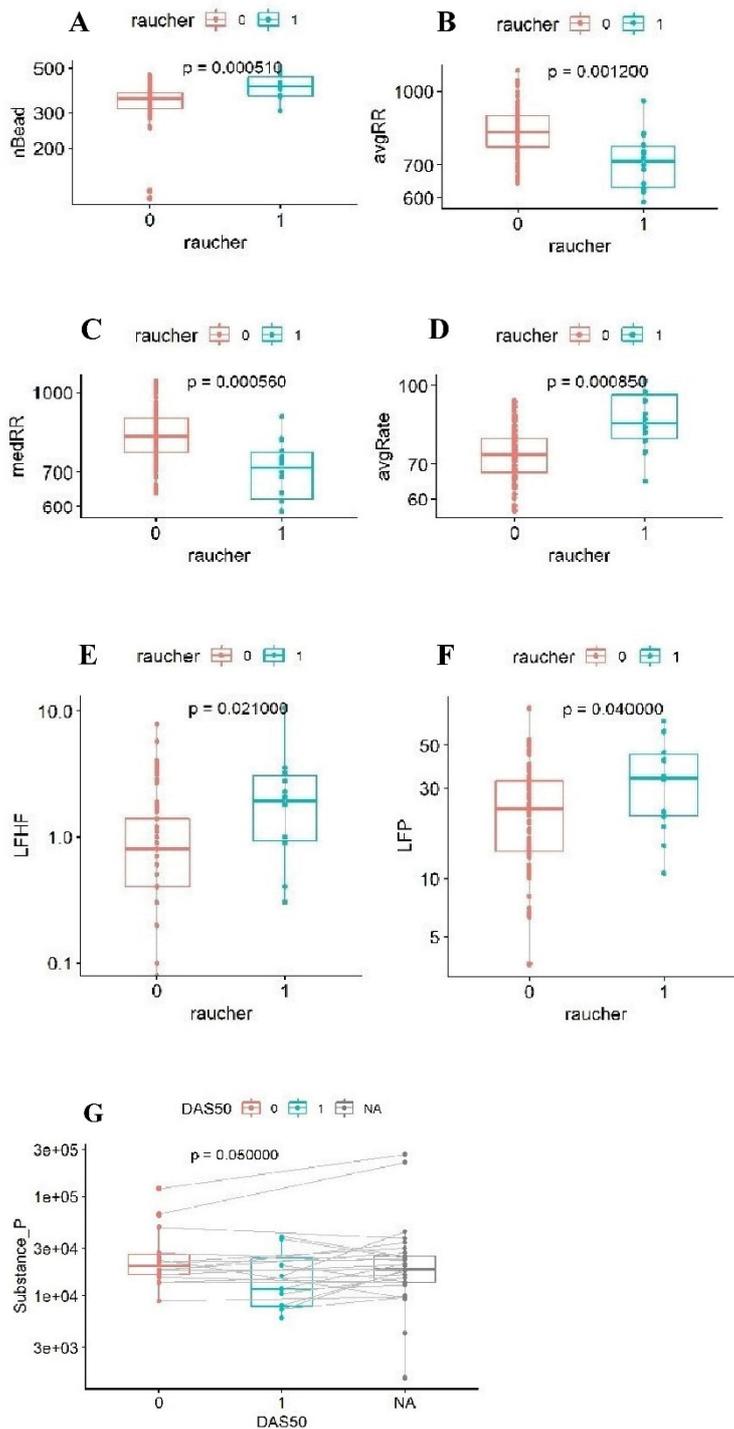
Im Assoziationsmodell durch ein *linear mixed effects model* (Abb. 17) zeigten Patienten mit höheren pRR50-Werten niedrigere Werte im DAS28-CRP ($p = 0,0494$), SDAI ($p = 0,0236$) sowie Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Patienten ($p = 0,0049$). Patienten mit höheren RMSSD-Werten zeigten eine höhere Anzahl an geschwollenen Gelenken.

Im Prädiktionsmodell durch ein *linear mixed effects model* (Abb. 17) zeigten Patienten, die zu T0 rauchten, eine geringere prozentuale Veränderung im DAS28-CRP über die Zeit von T0 zu T1 als Patienten, die nicht rauchten ($p = 0,0448$).

Patienten mit zu Beginn höheren HF-Werten ($p = 0,0450$) sowie Patienten mit zu Beginn höheren Substanz P-Werten ($p = 0,0115$) zeigten eine größere prozentuale Veränderung in Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Arzt. Patienten mit zu Beginn höheren RMSSD-Werten zeigten eine geringere prozentuale Veränderung in Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Arzt ($p = 0,0109$).

Patienten mit anfänglich höheren NPY-Werten zeigten eine höhere absolute Veränderung der CRP-Werte ($p = 0,0313$).

Mögliche direkte Assoziationen zwischen HRV und den Blutparametern VIP und NPY ließen sich nicht aufdecken.



- A = Anzahl der Herzschläge bei Rauchern/Nichtrauchern
- B = durchschnittlicher RR-Abstand bei Rauchern/Nichtrauchern
- C = medianer RR-Abstand bei Rauchern/Nichtrauchern
- D = Herzfrequenz bei Rauchern/Nichtrauchern
- E = *Low Frequency/High Frequency* bei Rauchern/Nichtrauchern
- F = prozentualer Anteil an *Low Frequency* bei Rauchern/Nichtrauchern
- G = Substanz P-Werte bei mindestens 50% Verbesserung im DAS28-CRP
- 0 = Ereignis nicht vorhanden/eingetreten
- 1 = Ereignis vorhanden/eingetreten

Abb. 16: Boxplot-Analyse verschiedener Parameter über t-Tests

Prädiktorvariable	Zielvariable	Schätzer	Standard-Fehler	t-Wert	p-Wert
log1p(pRR50)	DAS28	- 0,1996	0,0997	- 2,0017	0,0494
	SDAI	- 2,8952	1,2457	- 2,3242	0,0236
	KAP	- 0,6516	0,2239	- 2,9099	0,0049
log(RMSSD)	nGG	1,6729	0,7235	2,3121	0,0237
raucher1	cDAS28Pro	- 32,9798	15,4567	- 2,1337	0,0448
log(HF)	cKAAPro	19,0117	9,0112	2,1098	0,0450
log(RMSSD)	cKAAPro	- 50,1987	18,2572	- 2,7495	0,0109
log(Substance_P)	cKAAPro	20,3365	7,4718	2,7218	0,0115
NPY	cCRPabs	0,0324	0,0142	2,2880	0,0313

pRR50 = Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle, die mehr als 50 Millisekunden voneinander abweichen

DAS28 = *Disease Activity Score 28-CRP*

SDAI = Simple Disease Activity Index

KAP = Krankheitsaktivitätseinschätzung des Patienten

RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen

nGG = Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

raucher1 = Raucher

cDAS28Pro = prozentuale Veränderung im *Disease Activity Score 28-CRP*

HF = *High Frequency*

cKAAPro = prozentuale Veränderung in der Krankheitsaktivitätseinschätzung des Patienten

Substance P = Substanz P

NPY = Neuropeptid Y

cCRPabs = absolute Veränderung der Werte des C-reaktiven Proteins

Abb. 17: Analyse über ein *linear mixed effects model* zur Identifikation assoziierter Parameter

4 Diskussion

4.1 Fragestellung und Zielsetzung

In den letzten Jahren rückte die Messung autonomer Balance immer mehr in den Fokus aktueller medizinischer Praxis. Vor allem die HRV-Messung ermöglichte dabei eine adäquate Erfassung der autonomen Balance und kommt bis heute vielfältig zur Anwendung (Sammito *et al.*, 2014).

Eine reduzierte HRV gibt Hinweis auf eine Dysbalance im autonomen Nervensystem mit Überwiegen des Sympathikus und untergeordnetem Einfluss des Parasympathikus (Sammito *et al.*, 2014).

Eine solche Dysbalance scheint unter anderem bei Erkrankungen mit erhöhtem Entzündungsgeschehen vorzuliegen (Evrengül *et al.*, 2004; Sajadieh *et al.*, 2004).

Unsere Studie befasste sich nun mit einer der häufigsten Autoimmunerkrankungen im rheumatischen Formenkreis, der RA.

Wir untersuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen autonomer Dysfunktion und Krankheitsaktivität bei RA.

Folgende Hypothesen wurden für das Patientenkollektiv mit RA aufgestellt:

- I. HRV-Parameter zeigen bei veränderter Krankheitsaktivität ebenfalls eine Veränderung.
- II. Je höher die Krankheitsaktivität, desto geringer die HRV.
- III. Bei initial niedriger HRV zeigt sich im Verlauf eine größere Verbesserung in Bezug auf Krankheitsaktivität.
- IV. Bei erhöhter HRV von T0 zu T1 zeigen sich erniedrigte NPY und erhöhte VIP Werte.
- V. Bei erniedrigter Krankheitsaktivität zeigen sich ebenfalls erniedrigte Substanz P Werte.

4.2 Material und Methoden

4.2.1 Studiendesign

Für unsere Studie wählten wir das Design einer prospektiven Kohortenstudie. Dies brachte den Vorteil mit sich, dass wir unser Patientenkollektiv über einen bestimmten Zeitraum begleiten und somit Baseline- sowie Verlaufs-Daten von ein und derselben Zielgruppe erheben konnten.

Ein aufwendiges *Matching*, wie es beispielsweise in Fall-Kontroll-Studien vonnöten ist, entfiel dadurch. Die Erhebung von Daten aus einer Kontrollgruppe wurde diskutiert, allerdings für nicht notwendig befunden, da nur Veränderungen innerhalb eines Patientenkollektives untersucht werden sollten.

Eine weitere Möglichkeit wäre gewesen, ein Querschnittsstudien-Design zu wählen. Dies wurde jedoch aufgrund des hierbei fehlenden *Follow-Ups* verworfen.

Eine Herausforderung bei einer prospektiven Kohortenstudie ist es, die Anzahl an Studienabbrechern im definierten Zeitfenster möglichst gering zu halten. Diesem Problem begegneten wir mit ausführlicher Patientenaufklärung, festen Terminvereinbarungen und kurzfristiger zeitlicher Flexibilität unsererseits. Nichtsdestotrotz schieden insgesamt 18 Patienten aufgrund von Terminproblemen aus der Studie aus.

Künftig wäre eine mit den Patienten abgestimmte, telefonische Absprache kurz vor dem T1-Termin zu erwägen, um kurzfristig mehr Sicherheit zu generieren und die Flexibilität noch weiter erhöhen zu können.

Die Auswahl des Zeitfensters war von besonderer Bedeutung, da eine möglichst hohe Wahrscheinlichkeit für Veränderungen der erhobenen Daten über den Zeitraum erzielt werden sollte. Daher wählten wir jeweils den Zeitpunkt der Erstdiagnose beziehungsweise den Zeitpunkt einer Umstellung der Medikation. Über eine neue Therapie als Startpunkt unserer Messungen erhöhten wir die Wahrscheinlichkeit einer Veränderung vor allem in Bezug auf Krankheitsaktivität.

Eine randomisierte Kohortenstudie als wissenschaftlich gewichtigstes Studiendesign ist für einen Studienaufbau ohne Intervention ungeeignet (Schumacher and Schulgen, 2002).

4.2.2 Patientenkollektiv

Die Patienten wurden zum Zwecke einer höheren Fallzahlgenerierung an zwei unterschiedlichen Standorten rekrutiert.

Zur Behandlung der RA stehen einheitliche Leitlinien zur Verfügung, an denen sich jedes Rheumazentrum orientiert. Individuelle Abwägungen und Leitfäden weichen aus unserer Sicht nur in geringem Maße voneinander ab. Dies erwies sich einerseits als Vorteil in Hinblick auf standardisiertes Vorgehen, andererseits deckten wir mit der multizentrischen Rekrutierung gleichzeitig die Reduktion eines möglichen Bias durch einseitige Behandlungskonzepte ab.

Durch die Festsetzung von Standards wie Einwilligungsfähigkeit sicherten wir die Auswertbarkeit unserer Daten.

Alter und Geschlecht der Patienten zählten nicht zu den Einschlusskriterien.

Alternativ hätte man eine festgelegte Anzahl an Frauen und Männern rekrutieren sowie eine Altersgrenze nach unten oder oben im Sinne der epidemiologischen Geschlechts- und Altersverteilung festlegen können. Allerdings wäre das mit erheblichen Risiken zulasten der Patientenzahl verbunden gewesen. Weiterhin bilden die von uns eingeschlossenen Patienten die Klinik epidemiologie der Standorte ab, sodass wir auf eine Festlegung von Alter und Geschlecht verzichteten. Es ergab sich ein überwiegend weibliches Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 58,9 Jahren.

Die Prädominanz des weiblichen Geschlechts zeigte sich kongruent mit den vorliegenden epidemiologischen Daten zur RA (Doran *et al.*, 2002; Symmons *et al.*, 2002). Ebenso deckt sich das Durchschnittsalter der Patienten mit vorliegenden Daten anderer Studien (Doran *et al.*, 2002; Hammer, 2017).

4.2.3 Rahmenbedingungen

Zwischen T0 und T1 war ursprünglich ein Abstand von 90 Tagen anvisiert. Dadurch sollte ein ausreichender Spielraum für eine mögliche Änderung der Krankheitsaktivität gewährleistet werden. Wir orientierten uns dabei an den aktuellen Empfehlungen der AWMF (Schneider *et al.*, 2019). Letztendlich lag zwischen T0 und T1 bei unseren Patienten ein durchschnittlicher Abstand von 106,7 Tagen. Der größere Zeitabstand, bedingt durch die alltäglichen und klinischen Gegebenheiten in den Ambulanzen, wirkte sich dabei vermutlich positiv auf die Rahmenbedingungen aus.

Es ist bekannt, dass die HRV zirkadianen Rhythmen unterliegt (Boudreau *et al.*, 2012; Massin *et al.*, 2000). Tagsüber ist die HRV gegenüber nachts erniedrigt.

Dies liegt am nächtlichen Überwiegen parasymphatischer Einflüsse auf die HRV (Sammito, Sammito and Böckelmann, 2016). Da unsere Messungen nicht alle zu einem bestimmten Tageszeitpunkt durchgeführt werden konnten, ergeben sich hier mögliche Unterschiede in den Messungen. Jedoch erfolgte die Terminvergabe an die Patienten nach den Sprechzeiten der Ambulanzen der beiden Standorte, sodass ein enger gefasstes Zeitfenster definiert werden konnte.

Zur besseren Vergleichbarkeit etablierten wir Standards im Ablauf der Datenerhebung. Jeder Patient wurde in einem geschützten Setting in jeweils der gleichen Reihenfolge mit standardisiertem Grundtext aufgeklärt. Danach erfolgte die fünfminütige HRV-Aufzeichnung ohne sprachliche, akustische oder visuelle Ablenkung. Zuletzt erfolgte gegebenenfalls eine Blutentnahme. Im Sinne der Standardisierung wäre zunächst die Aufklärung, HRV-Messung und Blutentnahme von stets derselben Person zu bevorzugen. Die Standardisierung wurde jedoch durch unser Protokoll sichergestellt. Die Datenerhebung durch insgesamt vier Personen, die eine Einweisung in den Ablauf erhielten, erwies sich als organisatorisch günstig und hielt den Bias eines möglichen individuell-systematischen Fehlers gering. Jede der vier Personen war medizinisch geschult.

4.2.4 Equipment

Bei der HRV-Messung entschieden wir uns für eine 5-Minuten-Messung.

Der Goldstandard der HRV ist die 24-Stunden-Messung. Hierbei können noch zahlreichere Parameter als in der Kurzzeitmessung bestimmt werden.

Allerdings sind 24-Stunden-Messungen sowohl sehr zeit- als auch kostenaufwändig. Dadurch geht diese Messmethode mit einer deutlich schlechteren Patienten-*Compliance* einher. Wir entschieden uns aufgrund der Praktikabilität und aufgrund der gegebenen Validität für fünfminütige Kurzzeit-HRV-Messungen (Sammito *et al.*, 2014).

Das dabei verwendete FDA-zertifizierte *Device* der Firma AliveCor erwies sich als unkompliziert und zuverlässig in der Anwendung.

Die Auswertung der Daten über das Programm LabChart 8 konnte unter manueller Kontrolle und Selektion der QRS-Komplexe erfolgen und so die Qualität erhöht werden.

Weiterhin erhoben wir zur Messung der Krankheitsaktivität bei RA den DAS28-CRP-Score. Dieser erwies sich für unsere Studie als praktikabel, da der CRP-Wert ein routinemäßig bestimmter Laborparameter bei Patienten mit RA ist. Gleichsam bestimmten wir den SDAI. Dieser beinhaltet ebenfalls das CRP als Parameter. Studien zeigten eine Vergleichbarkeit der Resultate aus DAS28-CRP und anderen Krankheitsaktivitäts-Scores (Aletaha and Nell *et al.*, 2005; Wells *et al.*, 2008). Es zeigte sich, dass DAS28-CRP-Werte in einigen Studien im Durchschnitt niedrigere Werte im Vergleich zu DAS28 mit BSG-Bestimmung aufwiesen (Greenmyer *et al.*, 2020). Dies könnte zu einer generellen Unterschätzung der Krankheitsaktivität unter Anwendung des DAS28-CRP führen. Einige Autoren empfehlen daher aufgrund klarer Datenlage, für den DAS28-CRP einen Remissions-Schwellenwert von 2,3 zu benutzen (Sengul *et al.*, 2015; Shivacheva, 2020). Dieser Empfehlung folgten wir. Es ist bekannt, dass HRV durch verschiedene Einflussfaktoren verändert werden kann. Um den Einfluss möglichst zu kontrollieren, erfassten wir Geschlecht, Alter, Körpergröße, Gewicht, Rauchverhalten, Vorerkrankungen und Medikation wie im Methodenteil erläutert. Für diese Werte konnte dann in der Regressionsanalyse kontrolliert werden. Weitere potenziellen Einfluss- und Störfaktoren wie beispielsweise aktuelle Stresssituation wurden nicht separat abgefragt. Jedoch wurde durch das standardisierte *Setting* ein Ablauf im geschützten Umfeld gewährleistet und die Messung nur dann durchgeführt, wenn sich die Patienten dazu in der Lage sahen. Ein Einfluss der jeweiligen medikamentösen Therapie konnte aufgrund des zu geringen Patientenkollektivs nicht dezidiert berücksichtigt werden.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Stammdaten

In den Stammdaten unserer prospektiven Kohortenstudie zeigen sich die zu erwartenden Größen- und Gewichtsverteilungen zwischen den Geschlechtern. Männer leiden in Deutschland häufiger an Übergewicht als Frauen und weisen einen höheren BMI auf (Lange, Kuhnert and Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, 2018). Die durchschnittlichen BMI-Werte bewegen sich in unserer Studie in beiden Geschlechtern im übergewichtigen Bereich. Werte zwischen 25 und 29,9 gelten als Präadipositas. Werte zwischen 30 und 34,9 sind als Adipositas definiert (World Health Organization, 2000). Insgesamt waren 87,5 % der männlichen Patienten und 75 % der weiblichen Patienten übergewichtig. Damit liegt unser Patientenkollektiv deutlich über den Durchschnittswerten in der Vergleichsaltersgruppe der Gesamtbevölkerung von circa 50% (Lange, Kuhnert and Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, 2018). Es wurde in Studien gezeigt, dass Übergewicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Autoimmunerkrankungen wie der RA einhergeht (Daïen and Sellam, 2015).

Erhöhte Werte im DAS28 und HQA bei Übergewichtigen könnten jedoch auch durch erhöhte subjektive Einschätzung von Gelenkschmerzen bei dieser Patientengruppe im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten erklärt werden (Daïen and Sellam, 2015). Darüber hinaus zeigten sich bei Patienten mit hohem BMI die CRP-Werte ebenfalls erhöht (Visser *et al.*, 1999).

4.3.2 Krankheitsaktivitätseinschätzung

Vom Zeitpunkt T0 zum Zeitpunkt T1 verzeichnen wir einen deutlichen Rückgang der Krankheitsaktivität in den Scores DAS28-CRP und SDAI, sowie den Parametern nGG, nDG, KAP und KAA. Da wir T0-Patientendaten vor allem zum Zeitpunkt einer Therapieumstellung oder alternativ zu Ersteinleitung einer medikamentösen Therapie erhoben, gingen wir davon aus, dass die Krankheitsaktivität zu Beginn hoch sein würde. Eine Therapieumstellung oder -einleitung ist meist dann notwendig, wenn der bisherige Therapieerfolg unzureichend und die Krankheitsaktivität dementsprechend hoch ist. In Folge der neu angesetzten Medikation war eine Abnahme der Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt T1 zu erwarten. Unsere Ergebnisse bestätigen diese Annahme und damit den durchschnittlich gestiegenen Therapieerfolg.

Gleichzeitig zum Rückgang der Krankheitsaktivität zeigte sich eine Zunahme der Gesamtvariabilität bei der HRV. Dies bestätigt unsere Hypothesen I und II.

Es ist bekannt, dass RA insgesamt mit reduzierter HRV-Gesamtvariabilität einhergeht (Evrengül *et al.*, 2004). Unsere Daten zeigen darüber hinaus eine gleichzeitig auftretende und gegenläufige Veränderung zwischen Krankheitsaktivität und Gesamtvariabilität.

Es fällt auf, dass die Krankheitsaktivität zu beiden Zeitpunkten von den Patienten durchschnittlich höher eingeschätzt wurde als vom behandelnden Arzt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen des systematischen Reviews von Sacristán *et al.* (Sacristán *et al.*, 2020). In ihrer Analyse wurde die Krankheitsaktivität von rheumatischen Erkrankungen bei Diskordanz zwischen Arzt und Patient vom Patienten tendenziell höher eingestuft. Weitere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse (Barton *et al.*, 2010; Nicolau *et al.*, 2004; Suarez-Almazor *et al.*, 2001).

Eine mögliche Erklärung ist die unterschiedlich starke Berücksichtigung der patienteneigenen Wahrnehmung. Der subjektive Leidensdruck eines Patienten kann für diesen höher sein als vom Arzt angenommen. Faktoren wie Übergewicht spielten hierbei in unserer Patientengruppe vermutlich eine Rolle. Es ist anzunehmen, dass bei der Bewertung durch den Patienten Faktoren wie Komorbiditäten und Stress eine größere Rolle spielen als bei der Bewertung durch den Arzt. Unter Fokussierung auf objektiv messbare Faktoren vonseiten des Arztes käme in diesem Fall eine Diskordanz zustande.

Barton *et al.* zeigten in ihrer Studie zur RA, dass bei höherer Stressbelastung des Patienten die durchschnittliche Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Patienten anstieg. Im Gegensatz dazu veränderte sich die durchschnittliche Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Arzt nur unwesentlich (Barton *et al.*, 2010).

Da die Krankheitsaktivitätseinschätzung eine wesentliche Rolle für das weitere therapeutische Vorgehen spielt, wäre eine Annäherung der Bewertung durch Arzt und Patient wünschenswert. Hierzu müssen subjektive Einflussfaktoren näher erfasst und in die Entscheidung einbezogen werden.

4.3.3 Autonomes Nervensystem

Die HRV-Parameter RMSSD sowie SD1 zeigten einen Anstieg von T0 zu T1. Sie werden dem parasympathischen System zugerechnet. Bei der RA wurde in Studien ein reduzierter parasympathischer Einfluss beschrieben (Adlan *et al.*, 2014). Demzufolge können verbesserte parasympathische Parameter als Indikatoren einer Verbesserung der Krankheitsaktivität interpretiert werden. Hierin ergibt sich eine Möglichkeit, über eine Einflussnahme auf das autonome Nervensystem positiv auf das Krankheitsgeschehen bei der RA einzuwirken. Koopman *et al.* berichten in ihrem Review ebenfalls über vielversprechende Ansätze bei der Behandlung autonomer Dysfunktion als mögliche Therapiestrategie für die RA (Koopman *et al.*, 2011).

Wir konnten im Assoziationsmodell einen inversen Zusammenhang zwischen parasympathischen HRV-Parametern und Krankheitsaktivität zeigen. Der dem Parasympathikus zugerechnete Parameter pRR50 war assoziiert mit DAS28-CRP, SDAI und KAP als Parameter der Krankheitsaktivität.

Schon aus den zeitlichen Verlaufsbeobachtungen der einzelnen Werte ließ sich dieser Zusammenhang vermuten. Hierin bestätigt sich erneut unsere Hypothese II, dass bei höherer Krankheitsaktivität der parasympathische Einfluss sinkt.

Auch bei Anichkov, Shostk und Ianov findet sich der inverse Zusammenhang zwischen parasympathischen HRV-Parametern und Krankheitsaktivität (Anichkov, Shostak and Ivanov, 2007). Yadav, Gupta und Deepak zeigten ebenfalls eine Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und HRV (Yadav, Gupta and Deepak, 2012).

LF und HF zeigten in unserer Studie keine signifikant veränderten Messungen von T0 zu T1 (Tabelle 5). Evrengül *et al.* beschrieben dem gegenüber bei Patienten mit RA höhere LF- und niedrigere HF-Werte, als bei Patienten aus der gesunden Kontrollgruppe (Evrengül *et al.*, 2004). Es wäre also zu erwarten gewesen, dass sich bei verbesserter Krankheitsaktivität HF-Werte erhöhen und LF-Werte abfallen.

Evrengül *et al.* führten bei einer ähnlichen Patientenanzahl wie in unserer Studie Kurzzeitmessungen von einer Stunde mit fünf ausgewählten jeweils fünfminütigen Analysesequenzen pro Patienten durch. Hierbei kam ein Messverfahren über Körperelektroden zum Einsatz. In Hinblick auf LF und HF könnte sich hier also eine Schwäche der Messung mittels Fingerelektrode offenbaren. Auch die längeren Messzeiten bei Evrengül *et al.* könnten eine Rolle hinsichtlich der Signifikanz der Ergebnisse gespielt haben.

Es ist jedoch strittig, inwieweit die Parameter der *frequency domain* eindeutig entweder dem Sympathikus oder dem Parasympathikus zugeordnet werden können. Besonders sympathische Einflüsse sind dabei Gegenstand der Diskussion (Billman, 2013; Parati *et al.*, 2006).

Es wird immer wieder argumentiert, dass sowohl Parasympathikus als auch Sympathikus Einfluss auf LF sowie HF nehmen und die Zuordnung deshalb uneindeutig werde (Billman, 2013; Taylor *et al.*, 2001). Demzufolge ist die Interpretation von LF beziehungsweise HF bezüglich eines Zusammenhangs von Krankheitsaktivität und Aktivität des autonomen Nervensystems mit Unsicherheit behaftet.

RMSSD, ein Parameter, der ebenfalls eher dem Parasympathikus zugerechnet wird, war positiv assoziiert mit nGG. Damit verhalten sich diese Ergebnisse gegenläufig zu den Ergebnissen, die eine hohe Krankheitsaktivität mit niedrigerer parasympathischer Aktivität assoziieren. Der Parameter nGG ist Teil der Berechnung des DAS28-CRP. Es wäre denkbar, dass man über einen singulären Faktor des Gesamt-Scores keine valide Aussagekraft über die Krankheitsaktivität treffen kann.

Louthrenoo *et al.* untersuchten in ihrer Studie zu HRV und Lupus erythematoses ebenfalls nGG als für sich stehenden Parameter, konnten aber keine signifikanten Zusammenhänge finden (Louthrenoo *et al.*, 1999).

Ebenso wäre denkbar, dass es neben parasympathischen Einflüssen, noch weitere wichtige Einflüsse auf die RMSSD gibt.

Im Prädiktionsmodell zeigten sich hohe RMSSD-Werte als negativer Prädiktor für eine prozentuale Veränderung der Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Arzt. Das bedeutet, dass bei anfänglich hoher parasympathischer Aktivität die Veränderung in Bezug auf Krankheitsaktivität vermindert war.

Dementsprechend zeigten sich hohe Substanz P-Werte als positiver Prädiktor für eine Veränderung der Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Arzt. Hohe HF-Werte zeigten sich allerdings ebenfalls als positiver Prädiktor für eine Veränderung der Krankheitsaktivitätseinschätzung durch den Arzt.

Die gegenläufigen Ergebnisse von HF könnten sich in der Unsicherheit begründen, mit der HF wie auch LF in Bezug auf einen Zusammenhang von Krankheitsaktivität und Aktivität des autonomen Nervensystems behaftet sind (Billman, 2013; Taylor *et al.*, 2001).

Insgesamt legen unsere Daten eine Unterstützung der Hypothese III nahe. Je höher die anfängliche sympathische Aktivität war, desto größer war die Veränderung, die mit der neu eingeleiteten Therapie einherging. Dies deckt sich mit Ergebnissen von van der Pouw Kraan *et al.*, die ein besseres Therapieansprechen bei RA-Patienten mit hoher Entzündungsaktivität nachwiesen (van der Pouw Kraan *et al.*, 2008).

Ein hoher NPY-Wert als sympathischer Parameter zeigte sich darüber hinaus als positiver Prädiktor für eine größere Veränderung in CRP-Werten und damit für ein besseres Therapieansprechen.

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen NPY, VIP und HRV-Parametern zeigte sich in unserer Studie nicht, sodass unsere Hypothese IV nicht bestätigt werden kann.

4.3.4 Substanz P

Substanz P-Werte zeigten sich zum Zeitpunkt T1 bei Patienten, die sich im DAS28-CRP und mindestens 50 % verbesserten, signifikant reduziert im Vergleich zu den anderen Patienten. Es zeigte sich, dass bei Rückgang der Krankheitsaktivität gleichzeitig ein Rückgang des sympathischen Einflusses im Vergleich zu parasympathischen Einflüssen vorliegt. Geringere Substanz P-Werte bei Patienten mit deutlicher reduzierter Krankheitsaktivität bekräftigen die Sympathikus-aktivierende Wirkung, die Substanz P zugeschrieben wird (Unger *et al.*, 1985; Womack *et al.*, 2007). Die Daten unterstützen somit unsere Hypothese V.

Was Levine, Moskowitz und Basbaum im Versuch mit Nagetieren herausfanden, zeigt sich auch in den Ergebnissen unserer Studie. Levine, Moskowitz und Basbaum konnten arthritische Krankheitsaktivität durch gezieltes Ausschalten sympathischer Transmitter senken (Levine, Moskowitz and Basbaum, 1985). Andere Studien zeigten die Persistenz sympathischer Einflüsse bei hoher Entzündungsaktivität (Härle *et al.*, 2005; Härle *et al.*, 2008; Pongratz and Straub, 2014). Geringere Substanz P-Werte in unserer Studie bei Patienten mit besserem Ansprechen auf die Therapie und somit geringerer Entzündungsaktivität, weisen in dieselbe Richtung. Unsere Ergebnisse unterstreichen auch die Rolle von Substanz P als Aktivator der neurogenen Entzündung nach seiner Freisetzung über den Axon-Reflex (Bolton and Clapp, 1986; Holzer and Holzer-Petsche, 1997).

4.3.5 Rauchverhalten

Bei Rauchern zeigten sich in der HRV-Messung höhere sympathische Einflüsse als bei Nichtrauchern. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Anichkov, Shostak und Ivanov, die ebenfalls eine positive Assoziation zwischen reduzierter HRV und Rauchen bei Patienten mit RA zeigen konnten (Anichkov, Shostak and Ivanov, 2007). Die negativen Effekte des Rauchens auf das autonome Nervensystem mit Prädominanz des Sympathikus wurde auch in Gesunden festgestellt (Middlekauff, Park and Moheimani, 2014). Unsere Daten legen nahe, dass Rauchen ebenso bei Patienten mit RA die autonome Dysbalance verstärkt und sich damit negativ auf das Krankheitsgeschehen auswirkt. Die Aussagekraft der Studienergebnisse bei Rauchern könnte durch die geringe Anzahl der rauchenden Patienten insgesamt eingeschränkt sein.

Im Prädiktionsmodell zeigte sich Rauchen als negativer Prädiktor einer Veränderung des DAS28-CRP. Dies impliziert, dass das Therapieansprechen der Patienten durch Rauchen vermindert wird. Bei Abhishek *et al.* wird eine schlechtere Therapieresponse bei RA-Patienten beschrieben, die aktiv rauchten (Abhishek *et al.*, 2010).

Saevarsdottir *et al.* fanden in ihrer Studie bei rauchenden RA-Patienten ebenfalls kleinere Veränderungen im DAS28 als bei nichtrauchenden Patienten (Saevarsdottir *et al.*, 2011; Saevarsdottir *et al.*, 2015). Gleichzeitig wird in Studien Rauchen sowohl als Risikofaktor für die Pathogenese, als auch den Progress der Erkrankung beschrieben (Chang *et al.*, 2014; Masdottir *et al.*, 2000; Sugiyama *et al.*, 2010).

Raucher zeigten in unserer Studie gegenüber Nichtrauchern erhöhte sympathische Aktivität. Patienten mit erhöhter sympathischer Aktivität wiederum, zeigten in unserer Studie insgesamt eine größere Veränderung von T0 zu T1 in Bezug auf Krankheitsaktivität. Nichtsdestotrotz war das Therapieansprechen bei Rauchern vermindert.

Diese Diskrepanz kommt möglicherweise dadurch zustande, dass Rauchen als externer Faktor die autonome Balance zugunsten des Sympathikus beeinflusst. Durch eine Therapie wird bei beibehaltenem Rauchverhalten dieser Faktor nicht beeinflusst und mindert den Umfang einer Therapieresponse.

Des Weiteren ist bekannt, dass Rauchen die Metabolisierung und den Wirkfaktor einer medikamentösen Therapie negativ beeinflussen kann (Stamp *et al.*, 2009).

Es scheint darüber hinaus noch weitere Einflussfaktoren zu geben, die Rauchen zu einem negativen Prädiktor für das Therapieansprechen machen.

So sind beispielsweise negative Einflüsse von Rauchen auf Dendritische Zellen und die Aktivierung von T-Zellen bekannt (Kazantseva *et al.*, 2012; Wasén *et al.*, 2018).

Diese wiederum wirken sich negativ auf die Krankheitsaktivität bei RA aus.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Mit den Ergebnissen unserer Studie können einige Aussagen zur Krankheitsaktivität bei RA und ihr Zusammenhang mit der Aktivität des autonomen Nervensystems getroffen werden.

Krankheitsaktivität bei RA zeigte einen inversen Zusammenhang mit parasympathischer Aktivität.

Gleichfalls konnten wir eine prognostische Aussage aus den Daten lesen.

Die Veränderung von Krankheitsaktivität über die Zeit war größer bei anfänglich niedrigerer parasympathischer oder höherer sympathischer Aktivität, was darauf schließen lässt, dass Therapieansprechen bei diesen Patienten ebenfalls erhöht ist. Rauchverhalten hatte sowohl einen Einfluss auf die Aktivität des autonomen Nervensystems als auch auf Krankheitsaktivität bei RA.

Raucher hatten insgesamt eine erhöhte sympathische Aktivität sowie schlechteres Therapieansprechen.

Substanz P als entzündungsfördernder Parameter zeigte in unserer Studie ebenfalls einen inversen Zusammenhang mit dem Therapieansprechen.

Ziel der Forschung an Einflüssen verschiedener Parameter auf die Krankheitsaktivität bei RA ist letzten Endes das Verständnis der Pathogenese und der krankheitsunterhaltenden oder -lindernden Faktoren.

Außerdem sollen möglichst individuelle Therapieansätze angestrebt werden, um die Therapie für den Einzelnen so effektiv wie möglich zu gestalten. Dafür braucht es Prädiktoren.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Krankheitsaktivität bei RA direkt mit der Aktivität des autonomen Nervensystems zusammenhängt.

Definiert man das Ziel, die Krankheitsaktivität bei Patienten bestmöglich zu verbessern, ergeben sich aus diesen Ergebnissen neue Möglichkeiten.

Indem man therapeutisch an der Aktivität des autonomen Nervensystems ansetzt, könnte man damit auch die Krankheitsaktivität der RA-Patienten verbessern.

Hierzu bieten sich verschiedene Herangehensweisen an.

NPY erwies sich in unserem Patientenkollektiv als Korrelat zu CRP. Eine therapeutische Senkung von NPY könnte also zur Senkung der Entzündungsaktivität beitragen.

Es wurden bereits selektive NPY-Antagonisten zur medikamentösen Anwendung entwickelt, so zum Beispiel für die Therapie von Adipositas (Aldana *et al.*, 2000; Stephens *et al.*, 2004). Studien zur Anwendung bei RA stehen noch aus und bieten ein interessantes Gebiet für weitere Forschung.

Die Assoziation von NPY mit CRP in unserer Studie ist ein Hinweis, aber noch keine ausreichende Begründung für NPY als potenziellen Verlaufspareter für Krankheitsaktivität bei RA.

VIP als Parameter für parasympathische Aktivität zeigte in unseren Daten keine Grundlage für einen Einsatz als Verlaufspareter.

Wir konnten in unsrer Studie zeigen, dass ein Anstieg parasympathischer HRV-Parameter mit einem Rückgang von Krankheitsaktivität assoziiert ist.

HRV spiegelt die autonome Balance wider. Über eine Beeinflussung der autonomen Balance, könnte also die Krankheitsaktivität bei RA verändert werden.

Die Anwendung von HRV-Messung als therapeutisches Modell kommt vor allem in der Psychologie zum Einsatz.

Hier zeigen mentale Trainingseinheiten, sogenanntes „*biofeedback-training*“, gute Erfolge, wenn es um Stressreduktion und damit Verbesserung der autonomen Balance geht (Goessl, Curtiss and Hofmann, 2017).

Ebenso konnte ein positiver Effekt von *biofeedback-training* mit HRV-Messung bei rheumatologischen Erkrankungen wie beispielsweise der Fibromyalgie nachgewiesen werden (Hassett *et al.*, 2007).

HRV-*Biofeedback* ist ein vielversprechender Therapie-Ansatz, der auch zur Behandlung der RA zum Einsatz kommen könnte. Unsere Daten zeigen das Potential dieser Herangehensweise auf. Weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv sind hier notwendig.

Eine andere Möglichkeit, Einflussnahme auf das autonome Nervensystem als therapeutische Option zu nutzen, ist das Prinzip der Vagusnervstimulation. Diese Methode ist bislang bei therapierefraktärer Epilepsie und Depression zugelassen (Johnson and Wilson, 2018; McClintock, Trevino and Husain, 2009). Studien geben jedoch Hinweise auf weiter greifende Anwendungsmöglichkeiten. So zum Beispiel zeigte Vagusnervstimulation bei Patienten mit RA eine Unterdrückung der neurogenen Entzündung und verminderte somit Krankheitsaktivität (Koopman *et al.*, 2014; Koopman *et al.*, 2018; Koopman and Chavan *et al.*, 2016). Unsere Ergebnisse bestätigen die vielversprechende therapeutische Herangehensweise bei RA über Einflussnahme auf das autonome Nervensystem.

Niedrigere Level von Substanz-P waren in unseren Daten mit einem verbesserten autonomen Profil assoziiert. Die Senkung des Substanz P-Levels in Patienten mit RA könnte ein Therapieansatz zu Senkung von Krankheitsaktivität bei RA sein. Bei einigen Medikamenten, die schon standardmäßig zur Behandlung der RA zum Einsatz kommen, wurde eine Reduktion von Substanz P festgestellt. Zu nennen sind hier beispielsweise Glukokortikosteroide oder Etanercept, ein Tumornekrosefaktor-Inhibitor (Mousavizadeh *et al.*, 2015; Origuchi *et al.*, 2011). Aber auch Pregabalin, Gabapentin oder Capsaicin zeigten in Studien Substanz P-hemmende Wirkung (Deal *et al.*, 1991; Yamaguchi *et al.*, 2017).

Mit der Entwicklung spezifischer NK-1-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Aprepitant eröffnen ein noch spezifischeres *Targeting* von Substanz P, was erste Erfolge in Patienten mit RA zeigt (Liu *et al.*, 2019).

In unserer Studie zeigte sich, dass oft schon bei der Datenerhebung unterschiedliche Wahrnehmungen von Arzt und Patient eine Rolle spielen.

Zur Bestimmung des DAS28-CRP wird die KAP miteinberechnet, zur Bestimmung des SDAI zusätzlich die KAA.

Es wäre wünschenswert, die Inkongruenz in der Bewertung der Krankheitsaktivität bei Arzt und Patient zu verringern oder sogar zu überwinden. Dies würde das Konzept der „Partizipativen Entscheidungsfindung“ also der gemeinsamen Entscheidungsfindung in der Therapie durch Arzt und Patient günstig beeinflussen.

Das Prinzip der gemeinsamen Entscheidungsfindung wird in medizinischen Disziplinen zwar seit Jahren angestrebt, hat aber noch nicht in alle Bereiche Einzug gehalten (Bieber *et al.*, 2020). Besonders bei Erkrankungen wie der RA, die chronisch verlaufen und nach heutigem Stand nicht heilbar sind, kommt es auf ein gutes Arzt-Patienten-Verständnis an.

Für zukünftige Studien ergibt sich hierin die Möglichkeit, eine eingehendere Auswertung der unterschiedlichen Beurteilung von Krankheitsaktivität von Arzt und Patient vorzunehmen. Dadurch könnten Scores wie der DAS28-CRP oder der SDAI weiterentwickelt werden.

Unsere Daten legen einen negativen Effekt des Rauchens auf die RA nahe.

In Hinblick auf die schlechtere Therapieresponse und das ungünstigere autonome Profil ist es wünschenswert, Patienten zu motivieren, auf das Rauchen zu verzichten.

Harris *et al.* zeigten in ihrer Studie eine Möglichkeit, dieses Ziel beispielsweise über eine Kampagne zu erreichen. Dabei war von entscheidender Bedeutung, Rauchen mit der Entstehung von RA und die negativen Auswirkungen auf die Therapie in Verbindung zu bringen (Harris *et al.*, 2016). Künftige Studien könnten den Zusammenhang von Rauchen und Krankheitsaktivität bei RA untermauern und zur breiteren gesellschaftlichen Wahrnehmung dieses Problems animieren.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

Abhishek, A. *et al.* (2010) 'Anti-TNF-alpha agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers', *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 16(1), pp. 15–18.

doi: 10.1097/RHU.0b013e3181ca4a2a

Adlan, A.M. *et al.* (2014) 'Autonomic function and rheumatoid arthritis: a systematic review', *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(3), pp. 283–304.

doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.003

Aggarwal, R. *et al.* (2015) 'Distinctions between diagnostic and classification criteria?' *Arthritis Care & Research*, 67(7), pp. 891–897. doi: 10.1002/acr.22583

Aldana, I. *et al.* (2000) 'New antagonist agents of neuropeptide y receptors', *Química Nova*, 23(6), pp. 737–741. doi: 10.1590/S0100-40422000000600005

Aletaha, D. *et al.* (2005) 'Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score', *Arthritis Research & Therapy*, 7(4), R796-806. doi: 10.1186/ar1740

Aletaha, D. *et al.* (2005) 'Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states', *Arthritis and Rheumatism*, 52(9), pp. 2625–2636.

doi: 10.1002/art.21235

Aletaha, D. *et al.* (2010) '2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative', *Annals of the rheumatic diseases*, 69(9), pp. 1580–1588.

doi: 10.1136/ard.2010.138461

Aletaha, D. and Smolen, J.S. (2011) 'Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints', *Arthritis and Rheumatism*, 63(12), pp. 3702–3711.

doi: 10.1002/art.30634

Altawil, R. *et al.* (2012) 'A proposed mechanism for autonomic dysfunction in rheumatoid arthritis – reduced vagal activity related to high intrathecal IL-1 β levels', *Annals of the rheumatic diseases*, 71(Suppl 1), A7-A7. doi: 10.1136/annrhumdis-2011-201230.15

Altawil, R. *et al.* (2013) 'A proposed mechanism for autonomic dysfunction in rheumatoid arthritis – reduced vagal activity related to high intrathecal IL-1 β levels', *Annals of the rheumatic diseases*, 71(Suppl 3), p. 177. doi: 10.1136/annrhumdis-2012-eular.2038

Andersson, U. and Tracey, K.J. (2012) 'Neural reflexes in inflammation and immunity', *The Journal of Experimental Medicine*, 209(6), pp. 1057–1068.

doi: 10.1084/jem.20120571

Anichini, M. *et al.* (1997) 'Substance P in the serum of patients with rheumatoid arthritis', *Revue Du Rhumatisme (English Ed.)*, 64(1), pp. 18–21.

- Anichkov, D.A., Shostak, N.A. and Ivanov, D.S. (2007) 'Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients', *International Journal of Clinical Practice*, 61(5), pp. 777–783. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01099.x
- Aviña-Zubieta, J.A. *et al.* (2008) 'Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies', *Arthritis and Rheumatism*, 59(12), pp. 1690–1697. doi: 10.1002/art.24092
- Barton, J.L. *et al.* (2010) 'Patient-physician discordance in assessments of global disease severity in rheumatoid arthritis', *Arthritis Care & Research*, 62(6), pp. 857–864. doi: 10.1002/acr.20132
- Barutcu, I. *et al.* (2005) 'Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers', *Annals of Noninvasive Electrocardiology : the Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 10(3), pp. 324–329. doi: 10.1111/j.1542-474X.2005.00636.x
- Bedford, D.E. (1951) 'The ancient art of feeling the pulse', *British Heart Journal*, 13(4), pp. 423–437. doi: 10.1136/hrt.13.4.423
- Benichou, T. *et al.* (2018) 'Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis', *PloS One*, 13(4), e0195166. doi: 10.1371/journal.pone.0195166
- Bennett, J.C. (1978) 'The infectious etiology of rheumatoid arthritis. New considerations', *Arthritis and Rheumatism*, 21(5), pp. 531–538. doi: 10.1002/art.1780210507
- Bieber, C. *et al.* (2020) 'Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) – Patient und Arzt als Team', *Balint Journal*, 21(04), pp. 111–122. doi: 10.1055/a-1298-2866
- Billman, G.E. (2011) 'Heart rate variability - a historical perspective', *Frontiers in Physiology*, 2, p. 86. doi: 10.3389/fphys.2011.00086
- Billman, G.E. (2013) 'The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance', *Frontiers in Physiology*, 4, p. 26. doi: 10.3389/fphys.2013.00026
- Birch, J.T. and Bhattacharya, S. (2010) 'Emerging trends in diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis', *Primary Care*, 37(4), 779-92, vii. doi: 10.1016/j.pop.2010.07.001
- Blase, K.L. *et al.* (2016) 'Effectiviteit van hartritmevariabiliteitbiofeedback als aanvulling bij behandeling van depressie en posttraumatische stressstoornis', *Tijdschrift voor psychiatrie*, 58(4), pp. 292–300.
- Bodanszky, M. *et al.* (1974) 'Synthesis of the vasoactive intestinal peptide (VIP)', *Journal of the American Chemical Society*, 96(15), pp. 4973–4978. doi: 10.1021/ja00822a041
- Bolton, T.B. and Clapp, L.H. (1986) 'Endothelial-dependent relaxant actions of carbachol and substance P in arterial smooth muscle', *British Journal of Pharmacology*, 87(4), pp. 713–723. doi: 10.1111/j.1476-5381.1986.tb14589.x

- Boonen, A. and Severens, J.L. (2011) 'The burden of illness of rheumatoid arthritis', *Clinical Rheumatology*, 30(1), pp. 3–8. doi: 10.1007/s10067-010-1634-9
- Boudreau, P. *et al.* (2012) 'A circadian rhythm in heart rate variability contributes to the increased cardiac sympathovagal response to awakening in the morning', *Chronobiology International*, 29(6), pp. 757–768. doi: 10.3109/07420528.2012.674592
- Boylan, M. (2007) 'Galen: on blood, the pulse, and the arteries', *Journal of the History of Biology*, 40(2), pp. 207–230. doi: 10.1007/s10739-006-9116-2
- Bradley, L.A. *et al.* (1987) 'Effects of psychological therapy on pain behavior of rheumatoid arthritis patients. Treatment outcome and six-month followup', *Arthritis and Rheumatism*, 30(10), pp. 1105–1114. doi: 10.1002/art.1780301004
- Brückle, W. (2016) 'Was ist Rheuma?' *Merkblatt Rheuma*, pp. 1–2. Available at: https://www.rheuma-liga.de/fileadmin/public/main_domain/Dokumente/Mediencenter/Publikationen/Merkblaetter/1.1_Was_ist_Rheuma.pdf (Accessed: 16 December 2019).
- Buck, S.H. *et al.* (1982) 'Neuropeptides in sensory neurons', *Life sciences*, 30(22), pp. 1857–1866. doi: 10.1016/0024-3205(82)90465-9
- Cagirci, G. *et al.* (2009) 'Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters', *Annals of Noninvasive Electrocardiology : the Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 14(4), pp. 327–332. doi: 10.1111/j.1542-474X.2009.00321.x
- Castrejón, I. *et al.* (2010) 'Estimated cutoff points for the 28-joint disease activity score based on C-reactive protein in a longitudinal register of early arthritis', *The Journal of Rheumatology*, 37(7), pp. 1439–1443. doi: 10.3899/jrheum.091333
- Chahl, L.A. (1988) 'Antidromic vasodilatation and neurogenic inflammation', *Pharmacology & Therapeutics*, 37(2), pp. 275–300. doi: 10.1016/0163-7258(88)90029-0
- Chang, K. *et al.* (2014) 'Smoking and rheumatoid arthritis', *International Journal of Molecular Sciences*, 15(12), pp. 22279–22295. doi: 10.3390/ijms151222279
- Chang, M.M. and Leeman, S.E. (1970) 'Isolation of a sialogogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as substance P', *The Journal of Biological Chemistry*, 245(18), pp. 4784–4790.
- Claxson, A. *et al.* (1990) 'The anti-inflammatory effects of D-myo-inositol-1.2.6-trisphosphate (PP56) on animal models of inflammation', *Agents and Actions*, 29(1-2), pp. 68–70. doi: 10.1007/bf01964724
- Colmers, W.F. and Wahlestedt, C. (eds.) (1993) *The biology of neuropeptide Y and related peptides*. Clifton, NJ: Humana Press (Contemporary neuroscience).
- Contreras-Yáñez, I. and Pascual-Ramos, V. (2015) 'Window of opportunity to achieve major outcomes in early rheumatoid arthritis patients: how persistence with therapy matters', *Arthritis Research & Therapy*, 17, p. 177. doi: 10.1186/s13075-015-0697-z

- Cottin, F. *et al.* (2007) 'Ventilatory thresholds assessment from heart rate variability during an incremental exhaustive running test', *International Journal of Sports Medicine*, 28(4), pp. 287–294. doi: 10.1055/s-2006-924355
- Crofford, L.J. (2013) 'Use of NSAIDs in treating patients with arthritis', *Arthritis Research & Therapy*, 15 Suppl 3, S2. doi: 10.1186/ar4174
- Cross, M. *et al.* (2014) 'The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(7), pp. 1316–1322. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204627
- Crowson, C.S. *et al.* (2018) 'Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(1), pp. 48–54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
- Cush, J.J. (2007) 'Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity?' *The Journal of Rheumatology. Supplement*, 80, pp. 1–7.
- Daïen, C.I. and Sellam, J. (2015) 'Obesity and inflammatory arthritis: impact on occurrence, disease characteristics and therapeutic response', *RMD Open*, 1(1), e000012. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000012
- Dale, J. *et al.* (2016) 'Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(6), pp. 1043–1050. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208941
- Deal, C.L. *et al.* (1991) 'Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial', *Clinical Therapeutics*, 13(3), pp. 383–395.
- Dekker, J.M. *et al.* (1997) 'Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study', *American Journal of Epidemiology*, 145(10), pp. 899–908. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009049
- Dekkers, J.C. *et al.* (2004) 'Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease', *Clinical and Experimental Rheumatology*, 22(1), pp. 63–70.
- Dhaon, P. *et al.* (2018) 'Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients', *International Journal of Rheumatic Diseases*, 21(11), pp. 1933–1939. doi: 10.1111/1756-185X.13110
- Dobrek, Ł. *et al.* (2017) 'Spectral heart rate variability and selected biochemical markers for autonomic activity in rats under pentobarbital anesthesia', *Polish Annals of Medicine*, 24(2), pp. 180–187. doi: 10.1016/j.poamed.2017.01.001
- Doran, M.F. *et al.* (2002) 'Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period', *Arthritis and Rheumatism*, 46(3), pp. 625–631. doi: 10.1002/art.509

- Dun, N.J. and Minota, S. (1981) 'Effects of substance P on neurones of the inferior mesenteric ganglia of the guinea-pig', *The Journal of Physiology*, 321(1), pp. 259–271. doi: 10.1113/jphysiol.1981.sp013982
- Ebner, K. *et al.* (2008) 'Substance P in stress and anxiety: NK-1 receptor antagonism interacts with key brain areas of the stress circuitry', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1144, pp. 61–73. doi: 10.1196/annals.1418.018
- Edmonds, M.E. *et al.* (1979) 'Autonomic neuropathy in rheumatoid arthritis', *British Medical Journal*, 2(6183), pp. 173–175. doi: 10.1136/bmj.2.6183.173
- Einthoven, W. (1895) 'Ueber die Form des menschlichen Electrocardiogramms', *Pflüger, Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere*, 60(3-4), pp. 101–123. doi: 10.1007/BF01662582
- Eller-Berndl, D. (2015) *Herzratenvariabilität*. 2nd edn. Wien: Verl.-Haus der Ärzte.
- England, B.R. *et al.* (2018) 'Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications', *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 361, k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
- Eskandari, F., Webster, J.I. and Sternberg, E.M. (2003) 'Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases', *Arthritis Research & Therapy*, 5(6), pp. 251–265. doi: 10.1186/ar1002
- Euler, U.S. von and Gaddum, J.H. (1931) 'An unidentified depressor substance in certain tissue extracts', *The Journal of Physiology*, 72(1), pp. 74–87. doi: 10.1113/jphysiol.1931.sp002763
- Evrengül, H. *et al.* (2004) 'Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis', *Rheumatology International*, 24(4), pp. 198–202. doi: 10.1007/s00296-003-0357-5
- Ewing, D.J., Campbell, I.W. and Clarke, B.F. (1976) 'Mortality in diabetic autonomic neuropathy', *Lancet (London, England)*, 1(7960), pp. 601–603. doi: 10.1016/s0140-6736(76)90413-x
- Fahrenkrug, J. *et al.* (1978) 'Nervous release of vasoactive intestinal polypeptide in the gastrointestinal tract of cats: possible physiological implications', *The Journal of Physiology*, 284, pp. 291–305.
- Fahrenkrug, J. (1989) 'VIP and autonomic neurotransmission', *Pharmacology & Therapeutics*, 41(3), pp. 515–534. doi: 10.1016/0163-7258(89)90129-0
- Felson, D.T. *et al.* (2011) 'American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(3), pp. 404–413. doi: 10.1136/ard.2011.149765
- Fiehn, C. *et al.* (2018) 'S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten', *Zeitschrift für Rheumatologie*, 77(2), pp. 35–53. doi: 10.1007/s00393-018-0481-y
- Finckh, A. (2009) 'Early inflammatory arthritis versus rheumatoid arthritis', *Current Opinion in Rheumatology*, 21(2), pp. 118–123. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283235ac4

- Finckh, A. *et al.* (2009) 'Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis', *Annals of Internal Medicine*, 151(9), pp. 612–621. doi: 10.7326/0003-4819-151-9-200911030-00006
- Gaddum, J.H. and Schild, H. (1934) 'Depressor substances in extracts of intestine', *The Journal of Physiology*, 83(1), pp. 1–14. doi: 10.1113/jphysiol.1934.sp003206
- Ganea, D. and Delgado, M. (2003) 'The neuropeptides VIP/PACAP and T cells: inhibitors or activators?' *Current Pharmaceutical Design*, 9(12), pp. 997–1004. doi: 10.2174/1381612033455116
- Garrett, N.E. *et al.* (1992) 'Role of substance P in inflammatory arthritis', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 51(8), pp. 1014–1018.
- Gilbert, R.F. *et al.* (1980) 'Axonal transport of neuropeptides in the cervical vagus nerve of the rat', *Journal of Neurochemistry*, 34(1), pp. 108–113. doi: 10.1111/j.1471-4159.1980.tb04627.x
- Goadsby, P.J. and MacDonald, G.J. (1985) 'Extracranial vasodilatation mediated by vasoactive intestinal polypeptide (VIP)', *Brain Research*, 329(1), pp. 285–288. doi: 10.1016/0006-8993(85)90535-9
- Goekoop-Ruiterman, Y.P.M. *et al.* (2005) 'Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial', *Arthritis and Rheumatism*, 52(11), pp. 3381–3390. doi: 10.1002/art.21405
- Goessl, V.C., Curtiss, J.E. and Hofmann, S.G. (2017) 'The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis', *Psychological Medicine*, 47(15), pp. 2578–2586. doi: 10.1017/s0033291717001003
- Gomariz, R.P. *et al.* (2006) 'VIP-PACAP system in immunity: new insights for multitarget therapy', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1070, pp. 51–74. doi: 10.1196/annals.1317.031
- Gorman, J.M. and Sloan, R.P. (2000) 'Heart rate variability in depressive and anxiety disorders', *American Heart Journal*, 140(4 Suppl), pp. 77–83. doi: 10.1067/mhj.2000.109981
- Greenmyer, J.R. *et al.* (2020) 'DAS28-CRP Cutoffs for High Disease Activity and Remission Are Lower Than DAS28-ESR in Rheumatoid Arthritis', *ACR Open Rheumatology*, 2(9), pp. 507–511. doi: 10.1002/acr2.11171
- Guo, Q. *et al.* (2018) 'Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies', *Bone Research*, 6. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9
- Gutiérrez-Cañas, I. *et al.* (2006) 'VIP down-regulates TLR4 expression and TLR4-mediated chemokine production in human rheumatoid synovial fibroblasts', *Rheumatology (Oxford, England)*, 45(5), pp. 527–532. doi: 10.1093/rheumatology/kei219

- Hales, S. (2000) 'Foundations of anesthesiology. An account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on the blood and blood-vessels of animals. 1710 classical article', *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 16(1), pp. 45–47. doi: 10.1023/a:1009980631686
- Hammer, M. (2017) 'Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritits)', *Merkblatt Rheuma*, pp. 1–2. Available at: https://www.rheuma-liga.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Mediencenter/Publikationen/Merkblaetter/1.2_Rheumatoide_Arthritis.pdf (Accessed: 15 December 2019).
- Härle, P. *et al.* (2005) 'An opposing time-dependent immune-modulating effect of the sympathetic nervous system conferred by altering the cytokine profile in the local lymph nodes and spleen of mice with type II collagen-induced arthritis', *Arthritis and Rheumatism*, 52(4), pp. 1305–1313. doi: 10.1002/art.20987
- Härle, P. *et al.* (2008) 'An early sympathetic nervous system influence exacerbates collagen-induced arthritis via CD4+CD25+ cells', *Arthritis and Rheumatism*, 58(8), pp. 2347–2355. doi: 10.1002/art.23628
- Harmar, A., Schofield, J.G. and Keen, P. (1981) 'Substance P biosynthesis in dorsal root ganglia: An immunochemical study of [35S]methionine and [3H]proline incorporation in vitro', *Neuroscience*, 6(10), pp. 1917–1922. doi: 10.1016/0306-4522(81)90031-2
- Harris, H.E. *et al.* (2016) 'How to Motivate Patients with Rheumatoid Arthritis to Quit Smoking', *The Journal of Rheumatology*, 43(4), pp. 691–698. doi: 10.3899/jrheum.141368
- Hassett, A.L. *et al.* (2007) 'A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia', *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 32(1), pp. 1–10. doi: 10.1007/s10484-006-9028-0
- Hirsch, D. and Zukowska, Z. (2012) 'NPY and Stress 30 Years Later: The Peripheral View', *Cellular and Molecular Neurobiology*, 32(5), pp. 645–659. doi: 10.1007/s10571-011-9793-z
- Holman, A.J. and Ng, E. (2008) 'Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis', *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 143(1-2), pp. 58–67. doi: 10.1016/j.autneu.2008.05.005
- Holzer, P. and Holzer-Petsche, U. (1997) 'Tachykinins in the gut. Part II. Roles in neural excitation, secretion and inflammation', *Pharmacology & Therapeutics*, 73(3), pp. 219–263. doi: 10.1016/S0163-7258(96)00196-9
- Hon, E.H. and Lee, S.T. (1963) 'Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 87, pp. 814–826.
- Hörsten, S. von *et al.* (2004) 'PP, PYY and NPY: Synthesis, Storage, Release and Degradation', in Michel, M.C. (ed.) *Neuropeptide Y and Related Peptides*. (Handbook of Experimental Pharmacology, 162). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 23–44.

- Huikuri, H.V. *et al.* (1999) 'Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(8), pp. 1979–1985. doi: 10.1161/01.atv.19.8.1979
- Huikuri, H.V. and Mäkikallio, T.H. (2001) 'Heart rate variability in ischemic heart disease', *Autonomic Neuroscience*, 90(1-2), pp. 95–101. doi: 10.1016/S1566-0702(01)00273-9
- Iftikhar, K. *et al.* (2020) 'Substance P: A neuropeptide involved in the psychopathology of anxiety disorders', *Neuropeptides*, 79, p. 101993. doi: 10.1016/j.npep.2019.101993
- Jefferies, W.M. (1998) 'The etiology of rheumatoid arthritis', *Medical Hypotheses*, 51(2), pp. 111–114. doi: 10.1016/s0306-9877(98)90103-7
- Jessop, D.S. *et al.* (2000) 'Substance P is involved in terminating the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to acute stress through centrally located neurokinin-1 receptors', *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 3(3), pp. 209–220. doi: 10.3109/10253890009001125
- Johnson, R.L. and Wilson, C.G. (2018) 'A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention', *Journal of Inflammation Research*, 11, pp. 203–213. doi: 10.2147/JIR.S163248
- Joos, G.F., Germonpré, P.R. and Pauwels, R.A. (2000) 'Role of tachykinins in asthma', *Allergy*, 55(4), pp. 321–337. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00112.x
- Jorna, P.G. (1992) 'Spectral analysis of heart rate and psychological state: a review of its validity as a workload index', *Biological Psychology*, 34(2-3), pp. 237–257. doi: 10.1016/0301-0511(92)90017-o
- Jose, A.D. and Collison, D. (1970) 'The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man', *Cardiovascular Research*, 4(2), pp. 160–167. doi: 10.1093/cvr/4.2.160
- Karlson, E.W. *et al.* (2013) 'Association of environmental and genetic factors and gene-environment interactions with risk of developing rheumatoid arthritis', *Arthritis Care & Research*, 65(7), pp. 1147–1156. doi: 10.1002/acr.22005
- Kazantseva, M.G. *et al.* (2012) 'Dendritic cells provide a potential link between smoking and inflammation in rheumatoid arthritis', *Arthritis Research & Therapy*, 14(5), R208. doi: 10.1186/ar4046
- Killingsworth, C.R. *et al.* (1997) 'Rat alveolar macrophages express preprotachykinin gene-I mRNA-encoding tachykinins', *The American Journal of Physiology*, 273(5), L1073-81. doi: 10.1152/ajplung.1997.273.5.L1073
- Kim, H.-G. *et al.* (2018) 'Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature', *Psychiatry Investigation*, 15(3), pp. 235–245. doi: 10.30773/pi.2017.08.17
- Kishikawa, T. *et al.* (2019) 'Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population', *Annals of the Rheumatic Diseases*. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215743

- Koopman, F.A. *et al.* (2011) ‘Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the treatment of rheumatoid arthritis’, *Molecular Medicine*, 17(9-10), pp. 937–948. doi: 10.2119/molmed.2011.00065
- Koopman, F.A. *et al.* (2014) ‘Vagus nerve stimulation: a new bioelectronics approach to treat rheumatoid arthritis?’ *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 28(4), pp. 625–635. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.015
- Koopman, F.A. *et al.* (2016) ‘Autonomic Dysfunction Precedes Development of Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study’, *EBioMedicine*, 6, pp. 231–237. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.029
- Koopman, F.A. *et al.* (2016) ‘Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(29), pp. 8284–8289. doi: 10.1073/pnas.1605635113
- Koopman, F.A. *et al.* (2017) ‘Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis’, *Journal of Internal Medicine*, 282(1), pp. 64–75. doi: 10.1111/joim.12626
- Koopman, F.A. *et al.* (2018) ‘SAT0240 Vagus nerve stimulation in patients with rheumatoid arthritis: two-year safety and efficacy’, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(Suppl 2), 981.2-982. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1802
- Kubota, Y. *et al.* (2017) ‘Heart rate variability and lifetime risk of cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study’, *Annals of Epidemiology*, 27(10), 619-625.e2. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.08.024
- Lange, C., Kuhnert, R. and Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring (2018) *Gesundheit in Deutschland aktuell 2014/2015-EHIS (GEDA 2014/2015-EHIS)*.
- Larsson, T.A. *et al.* (2008) ‘Early vertebrate chromosome duplications and the evolution of the neuropeptide Y receptor gene regions’, *BMC Evolutionary Biology*, 8, p. 184. doi: 10.1186/1471-2148-8-184
- Laversuch, C.J. *et al.* (1997) ‘Reduction in heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus’, *The Journal of Rheumatology*, 24(8), pp. 1540–1544.
- Leal, Â. *et al.* (2018) ‘Inflammation and Autonomic Function’, in Svorc, P. (ed.) *Autonomic nervous system*. London: IntechOpen.
- Lembeck, F. (1953) ‘Zur Frage der zentralen Übertragung afferenter Impulse. III. Das Vorkommen und die Bedeutung der Substanz P in den dorsalen Wurzeln des Rückenmarks’, *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 219(3), pp. 197–213.
- Levine, J.D. *et al.* (1984) ‘Intraneuronal substance P contributes to the severity of experimental arthritis’, *Science (New York, N.Y.)*, 226(4674), pp. 547–549. doi: 10.1126/science.6208609

- Levine, J.D., Moskowitz, M.A. and Basbaum, A.I. (1985) 'The contribution of neurogenic inflammation in experimental arthritis', *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 135(2 Suppl), 843s-847s.
- Liu, X. *et al.* (2019) 'Antagonism of NK-1R using aprepitant suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes', *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), pp. 1628–1634.
doi: 10.1080/21691401.2019.1573177
- Löllgen, H. (1999) 'Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik – Herzfrequenzvariabilität', *Deutsches Ärzteblatt*, 1999(31-32), 96: A-2029-2032.
Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/18505/Serie-Neue-Methoden-in-der-kardialen-Funktionsdiagnostik-Herzfrequenzvariabilitaet> (Accessed: 10 January 2020).
- Lotz, M., Carson, D.A. and Vaughan, J.H. (1987) 'Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis', *Science (New York, N.Y.)*, 235(4791), pp. 893–895. doi: 10.1126/science.2433770
- Louthrenoo, W. *et al.* (1999) 'Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus', *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*, 92(2), pp. 97–102.
doi: 10.1093/qjmed/92.2.97
- Lundberg, J.M. *et al.* (1990) 'Neuropeptide Y and sympathetic neurotransmission', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 611, pp. 166–174. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb48930.x
- Maggi, C.A. *et al.* (1988) 'The contribution of sensory nerves to xylene-induced cystitis in rats', *Neuroscience*, 26(2), pp. 709–723. doi: 10.1016/0306-4522(88)90176-5
- Mäkinen, H. *et al.* (2005) 'Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis?' *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(10), pp. 1410–1413.
doi: 10.1136/ard.2005.037333
- Malendowicz, L.K. *et al.* (1996) 'The possible role of endogenous substance P in the modulation of the response of rat pituitary-adrenal axis to stresses', *Endocrine Research*, 22(3), pp. 311–318. doi: 10.3109/07435809609030515
- Malysheva, O., Esber, A. and Baerwald, G. (2013) 'Änderungen des autonomen Nervensystems bei rheumatoider Arthritis', *Aktuelle Rheumatologie*, 38(04), pp. 241–246. doi: 10.1055/s-0033-1351305
- Marshall, K.W., Chiu, B. and Inman, R.D. (1990) 'Substance P and arthritis: analysis of plasma and synovial fluid levels', *Arthritis and Rheumatism*, 33(1), pp. 87–90.
doi: 10.1002/art.1780330111
- Masdottir, B. *et al.* (2000) 'Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis', *Rheumatology*, 39(11), pp. 1202–1205.
doi: 10.1093/rheumatology/39.11.1202
- Massin, M.M. *et al.* (2000) 'Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability', *Archives of Disease in Childhood*, 83(2), pp. 179–182. doi: 10.1136/adc.83.2.179

- McClintock, S.M., Trevino, K. and Husain, M.M. (2009) 'Vagus nerve stimulation: Indications, efficacy, and methods', *Electroconvulsive and Neuromodulation Therapies*, pp. 543–555. doi: 10.1017/CBO9780511576393.037
- Middlekauff, H.R., Park, J. and Moheimani, R.S. (2014) 'Adverse Effects of Cigarette and Noncigarette Smoke Exposure on the Autonomic Nervous System', *Journal of the American College of Cardiology*, 64(16), pp. 1740–1750. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1201
- Morris, M.J. *et al.* (1986) 'Increases in plasma neuropeptide Y concentrations during sympathetic activation in man', *Journal of the Autonomic Nervous System*, 17(2), pp. 143–149. doi: 10.1016/0165-1838(86)90089-5
- Mousavizadeh, R. *et al.* (2015) 'Dexamethasone decreases substance P expression in human tendon cells: an in vitro study', *Rheumatology (Oxford, England)*, 54(2), pp. 318–323. doi: 10.1093/rheumatology/keu315
- Musialik-Lydka, A., Sredniawa, B. and Pasyk, S. (2003) 'Heart rate variability in heart failure', *Kardiologia Polska*, 58(1), pp. 10–16.
- Nicolau, G. *et al.* (2004) 'Sources of discrepancy in patient and physician global assessments of rheumatoid arthritis disease activity', *The Journal of Rheumatology*, 31(7), pp. 1293–1296.
- Nielen, M.M.J. *et al.* (2004) 'Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors', *Arthritis and Rheumatism*, 50(2), pp. 380–386. doi: 10.1002/art.20018
- Nolan, J. *et al.* (1998) 'Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart)', *Circulation*, 98(15), pp. 1510–1516. doi: 10.1161/01.cir.98.15.1510
- Nozdrachev, A.D. and Masliukov, P.M. (2011) 'Neuropeptide Y and autonomic nervous system', *Zhurnal evoliutsionnoi biokhunii i fiziologii*, 47(2), pp. 105–112.
- Origuchi, T. *et al.* (2011) 'Reduction in serum levels of substance P in patients with rheumatoid arthritis by etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor', *Modern Rheumatology*, 21(3), pp. 244–250. doi: 10.1007/s10165-010-0384-5
- Parati, G. *et al.* (2006) 'Point:Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation', *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 101(2), pp. 676–682. doi: 10.1152/jappphysiol.00446.2006
- Pernow, B. (1983) 'Substance P', *Pharmacological Reviews*, 35(2), pp. 85–141. Available at: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/pharmrev/35/2/85.full.pdf>.
- Pernow, J. *et al.* (1986) 'Plasma neuropeptide Y-like immunoreactivity and catecholamines during various degrees of sympathetic activation in man', *Clinical Physiology (Oxford, England)*, 6(6), pp. 561–578. doi: 10.1111/j.1475-097x.1986.tb00789.x

- Pongratz, G. and Straub, R.H. (2014) 'The sympathetic nervous response in inflammation', *Arthritis Research & Therapy*, 16. doi: 10.1186/s13075-014-0504-2
- Provan, S.A. *et al.* (2018) 'Evidence of reduced parasympathetic autonomic regulation in inflammatory joint disease: A meta-analysis study', *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(1), pp. 134–140. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.010
- Quinn, M.A. *et al.* (2003) 'Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol', *Arthritis and Rheumatism*, 48(11), pp. 3039–3045. doi: 10.1002/art.11269
- Radner, H. *et al.* (2014) 'Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), pp. 114–123. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203284
- Rantapaa-Dahlqvist, S. *et al.* (2003) 'Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis', *Arthritis and Rheumatism*, 48(10), pp. 2741–2749. doi: 10.1002/art.11223
- Raza, K. *et al.* (2011) 'Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(10), pp. 1822–1825. doi: 10.1136/ard.2011.151902
- Raza, K. and Filer, A. (2015) 'The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close?' *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(5), pp. 793–794. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206993
- Regoli, D., Boudon, A. and Fauchère, J.L. (1994) 'Receptors and antagonists for substance P and related peptides', *Pharmacological Reviews*, 46(4), pp. 551–599.
- Ribeiro da Silva, A. and Hökfelt, T. (2000) 'Neuroanatomical localisation of Substance P in the CNS and sensory neurons', *Neuropeptides*, 34(5), pp. 256–271. doi: 10.1054/npep.2000.0834
- Rich, M.W. *et al.* (1988) 'Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography', *The American Journal of Cardiology*, 62(10), pp. 714–717. doi: 10.1016/0002-9149(88)91208-8
- Rowell, L.B. (1993) *Human cardiovascular control*. New York, NY: Oxford Univ. Press.
- Sacristán, J.A. *et al.* (2020) 'Patient-physician discrepancy in the perception of immune-mediated inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. A qualitative systematic review of the literature', *PLOS ONE*, 15(6), e0234705. doi: 10.1371/journal.pone.0234705
- Saevarsdottir, S. *et al.* (2011) 'Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts', *Arthritis and Rheumatism*, 63(1), pp. 26–36. doi: 10.1002/art.27758

- Saevarsdottir, S. *et al.* (2015) 'Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(8), pp. 1509–1514. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204601
- Said, S.I. and Mutt, V. (1970) 'Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine', *Science (New York, N.Y.)*, 169(3951), pp. 1217–1218. doi: 10.1126/science.169.3951.1217
- Said, S.I. and Rosenberg, R.N. (1976) 'Vasoactive intestinal polypeptide: abundant immunoreactivity in neural cell lines and normal nervous tissue', *Science (New York, N.Y.)*, 192(4242), pp. 907–908. doi: 10.1126/science.1273576
- Sajadieh, A. *et al.* (2004) 'Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease', *European Heart Journal*, 25(5), pp. 363–370. doi: 10.1016/j.ehj.2003.12.003
- Salaffi, F. *et al.* (2009) 'Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI)', *Clinical and Experimental Rheumatology*, 27(4), pp. 552–559.
- Sammito, S. *et al.* (2014) 'Leitlinie Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft', 2014, pp. 1–60. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-0421_S2k_Herzschlagfrequenz_Herzfrequenzvariabilit%C3%A4t_2014-07.pdf (Accessed: 11 January 2020).
- Sammito, S., Sammito, W. and Böckelmann, I. (2016) 'The circadian rhythm of heart rate variability', *Biological Rhythm Research*, 47(5), pp. 717–730. doi: 10.1080/09291016.2016.1183887
- Schmidt, J.M. (1989) 'Vom "Fließen der Körpersäfte" bis zur "Überempfindlichkeit": Zur Geschichte des Rheuma-Begriffs', *natura*, 4, pp. 624–628.
- Schneider, M. *et al.* (2019) *Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis*. S3-Leitlinie. 4th edn. (2019). Darmstadt: Steinkopff Verlag. Available at: https://dgrh.de/dam/jcr:ef21c8b2-cfa2-4058-abfd-70f2d70b45b4/S3-LL%20Fr%C3%BChe%20RA_FINAL.pdf (Accessed: 2 February 2020).
- Schumacher, M. and Schulgen, G. (2002) *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. (Statistik und ihre Anwendungen). Berlin: Springer.
- Sengul, I. *et al.* (2015) 'Comparison of the DAS28-CRP and DAS28-ESR in patients with rheumatoid arthritis', *International Journal of Rheumatic Diseases*, 18(6), pp. 640–645. doi: 10.1111/1756-185X.12695
- Serafi, A. (2018) 'HEART RATE VARIABILITY (HRV)-ANALYSIS AND CLINICAL SIGNIFICANCE', *International Journal of Biology and Biotechnology*, 15, pp. 193–199.

- Sessa, F. *et al.* (2018) 'Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death', *Aging (Albany NY)*, 10(2), pp. 166–177. doi: 10.18632/aging.101386
- Shaffer, F. and Ginsberg, J.P. (2017) 'An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms', *Frontiers in Public Health*, 5. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258
- Shaffer, F., McCraty, R. and Zerr, C.L. (2014) 'A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability', *Frontiers in Psychology*, 5, p. 1040. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01040
- Shivacheva, T.K. (2020) 'DAS28-ESR and DAS28-CRP - are they Interchangeable in Measuring the Activity of Rheumatoid Arthritis in Response to Treatment with Biological Agents?' *Folia Medica*, 62(1), pp. 46–51. doi: 10.3897/folmed.62.e47714
- Singer, D.H. *et al.* (1988) 'Low heart rate variability and sudden cardiac death', *Journal of Electrocardiology*, 21 Suppl, S46-55. doi: 10.1016/0022-0736(88)90055-6
- Sizova, L. (2008a) 'Approaches to the treatment of early rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(2), pp. 173–178. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03222.x
- Sizova, L. (2008b) 'Approaches to the treatment of early rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(2), pp. 173–178. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03222.x
- Smolen, J.S. *et al.* (2017) 'EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), pp. 960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Solomon, D.H. *et al.* (2015) 'Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events', *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(6), pp. 1449–1455. doi: 10.1002/art.39098
- Stamp, L.K. *et al.* (2009) 'Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment', *Arthritis and Rheumatism*, 60(8), pp. 2248–2256. doi: 10.1002/art.24653
- Steffen, A. *et al.* (2017) *Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten*. Berlin.
- Stephens, D.P. *et al.* (2004) 'Neuropeptide Y antagonism reduces reflex cutaneous vasoconstriction in humans', *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 287(3), H1404-9. doi: 10.1152/ajpheart.00061.2004
- Stojanovich, L. *et al.* (2007) 'Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjögren syndrome and other autoimmune diseases', *Lupus*, 16(3), pp. 181–185. doi: 10.1177/0961203306076223
- Suarez-Almazor, M.E. *et al.* (2001) 'Lack of congruence in the ratings of patients' health status by patients and their physicians', *Medical Decision Making : an International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 21(2), pp. 113–121. doi: 10.1177/0272989X0102100204

- Sugiyama, D. *et al.* (2010) 'Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(1), pp. 70–81. doi: 10.1136/ard.2008.096487
- Suzuki, A., Terao, C. and Yamamoto, K. (2019) 'Linking of genetic risk variants to disease-specific gene expression via multi-omics studies in rheumatoid arthritis', *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 49(3S), S49-S53. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.007
- Symmons, D. *et al.* (2002) 'The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century', *Rheumatology (Oxford, England)*, 41(7), pp. 793–800. doi: 10.1093/rheumatology/41.7.793
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) 'Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.', *Circulation*, 93(5), pp. 1043–1065.
- Tatemoto, K., Carlquist, M. and Mutt, V. (1982) 'Neuropeptide Y--a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide', *Nature*, 296(5858), pp. 659–660. doi: 10.1038/296659a0
- Taylor, J.A. *et al.* (2001) 'Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans', *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 280(6), H2804-14. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2804
- Toyoda, M. *et al.* (2002) 'Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis', *The British Journal of Dermatology*, 147(1), pp. 71–79. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04803.x
- Tsuji, H. *et al.* (1994) 'Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study', *Circulation*, 90(2), pp. 878–883. doi: 10.1161/01.cir.90.2.878
- Umetani, K. *et al.* (1998) 'Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades', *Journal of the American College of Cardiology*, 31(3), pp. 593–601. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00554-8
- Unger, T. *et al.* (1985) 'Differential effects of central angiotensin II and substance P on sympathetic nerve activity in conscious rats. Implications for cardiovascular adaptation to behavioral responses', *Circulation Research*, 56(4), pp. 563–575. doi: 10.1161/01.res.56.4.563
- Vaillancourt, D.E. and Newell, K.M. (2002) 'Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease', *Neurobiology of Aging*, 23(1), pp. 1–11. doi: 10.1016/S0197-4580(01)00247-0
- van der Heijde, D.M. *et al.* (1992) 'Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients', *British Journal of Rheumatology*, 31(8), pp. 519–525. doi: 10.1093/rheumatology/31.8.519

- van der Pouw Kraan, T.C. *et al.* (2008) 'Responsiveness to anti-tumour necrosis factor alpha therapy is related to pre-treatment tissue inflammation levels in rheumatoid arthritis patients', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(4), pp. 563–566. doi: 10.1136/ard.2007.081950
- van Janse Rensburg, D.C. *et al.* (2012) 'Autonomic impairment in rheumatoid arthritis', *International Journal of Rheumatic Diseases*, 15(4), pp. 419–426. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01730.x
- Visser, M. *et al.* (1999) 'Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults', *JAMA*, 282(22), pp. 2131–2135. doi: 10.1001/jama.282.22.2131
- Wang, Y. *et al.* (2013) 'Altered cardiac autonomic nervous function in depression', *BMC Psychiatry*, 13, p. 187. doi: 10.1186/1471-244X-13-187
- Wasén, C. *et al.* (2018) 'Smoking Is Associated With Low Levels of Soluble PD-L1 in Rheumatoid Arthritis', *Frontiers in Immunology*, 9, p. 1677. doi: 10.3389/fimmu.2018.01677
- Wells, G. *et al.* (2008) 'Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6), pp. 954–960. doi: 10.1136/ard.2007.084459
- White, D.M. (1997) 'Release of substance P from peripheral sensory nerve terminals', *Journal of the Peripheral Nervous System : JPNS*, 2(3), pp. 191–201.
- Womack, M.D. *et al.* (2007) 'Substance P targets sympathetic control neurons in the paraventricular nucleus', *Circulation Research*, 100(11), pp. 1650–1658. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.153494
- World Health Organization (2000) *Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation*. Geneva: World Health Organization. Available at: <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=284780>.
- Yadav, R.K., Gupta, R. and Deepak, K.K. (2012) 'A pilot study on short term heart rate variability & its correlation with disease activity in Indian patients with rheumatoid arthritis', *The Indian Journal of Medical Research*, 136(4), pp. 593–598.
- Yamaguchi, K. *et al.* (2017) 'Anti-inflammatory actions of gabapentin and pregabalin on the substance P-induced mitogen-activated protein kinase activation in U373 MG human glioblastoma astrocytoma cells', *Molecular Medicine Reports*, 16(5), pp. 6109–6115. doi: 10.3892/mmr.2017.7368
- Ziegler, D. *et al.* (2001) 'Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy', *Clinical Autonomic Research : Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 11(6), pp. 369–376. doi: 10.1007/bf02292769

Zlatkovic-Svenda, M.I. *et al.* (2016) 'FRI0558 Rheumatoid Arthritis Prevalence in Europe, A Eular-Endorsed Survey', *Annals of the rheumatic diseases*, 75(Suppl 2), p. 643. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.4940

6 Danksagung

Zuallererst möchte ich Frau Dr. Johanna Mucke und Herrn Prof. Georg Pongratz danken, für die ausgezeichnete fachliche, stets optimistische und motivierende Betreuung meiner Dissertation. Bei jeder Herausforderung konnte ich auf offene Ohren, rasches Input und aktive Mithilfe zählen.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Hisaki Makimoto für die freundliche Co-Betreuung des Projektes. Weiterhin gilt mein Dank dem Klinikdirektor des Funktionsbereichs Rheumatologie Herrn Prof. Matthias Schneider.

Ein großes Dankeschön an Carla Reuter, Dr. Christina Düsing und Dr. Johanna Mucke für die tatkräftige Mitarbeit bei der Datenerhebung.

Ellen Bleck und Claudia Heier möchte ich besonders danken für die große und stets verfügbare Hilfe bei der Einpflege und Auswertung im Labor.

Weiterhin danke ich Herrn Dipl. Dok. Hasan Acar sehr für die Archivierung der im Zuge der Studie erhobenen Dokumente und spätere Datenabfrage.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Georg Pongratz für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten,

Bei Herrn Dr. Lukas Clasen möchte ich mich sehr für die freundliche Zurverfügungstellung und Einarbeitung in das Programm zur HRV-Auswertung bedanken.

Ein Besonderer Dank gilt den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Studie, die ihre Zeit und Energie in den Erfolg der Studie investierten.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Universitätsklinikums Düsseldorf sowie des St. Elisabeth-Hospitals Meerbusch-Lank, die durch Mitarbeit und Bereitstellung von Räumlichkeiten zum Gelingen der Studie beigetragen haben.

Ein Dankeschön auch an das Uniklinikum Düsseldorf, das die Kosten für die benötigten Materialien getragen hat.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meinem Freund Tao Zhang, der mich geduldig und unterstützend in dieser Zeit begleitet hat.

Ein großer Dank gilt schließlich meinen Eltern, Geschwistern und Großeltern, die während des gesamten Projekts mit Rat und Tat an meiner Seite standen und deren Unterstützung eine große Hilfe für mich war.