
**Vorstellung eines neuen Verfahrens zur
Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis:
ein Nahinfrarot-Fluoreszenzbildgebungssystem**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Daniel Friedrich Wilhelm Bauer
aus Kettwig

Gießen 2015

Aus dem Zentrum für Geriatrie und Physikalische Medizin

des HELIOS-Klinikums Berlin-Buch

Chefarzt: Prof. Dr. med. Michael N. Berliner

apl. Professor der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. M. N. Berliner

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Rickert

Tag der Disputation: 01.02.2016

Inhaltsverzeichnis.....I

1 Einleitung1

2 Theoretische Grundlagen4

2.1 Arthrose und Rheumatoide Arthritis4

2.1.1 Die Arthrose4

2.1.2 Die Rheumatoide Arthritis5

2.1.3 Arthrose und Rheumatoide Arthritis im Vergleich8

2.2 Apparative Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis10

2.2.1 Röntgen10

2.2.2 Magnetresonanztomographie11

2.2.3 Gelenk- und Weichteilsonographie12

2.2.4 Szintigraphie13

2.2.5 Bildgebende Verfahren im Vergleich13

2.3 Ein neues Verfahren: der Rheumascan14

2.3.1 Der 2-Hand-Fluoreszenz Imager14

2.3.1.1 Geräteaufbau14

2.3.1.2 Funktion15

2.3.1.3 Bedienung16

2.3.1.4 Kontraindikationen17

2.3.2 Xiralite Fluoreszenzbildgeber X417

2.3.3 ICG-Pulsion®17

2.4 Die RA_optical_1-Studie19

2.5 Vorarbeiten und erste Veröffentlichungen zur RA_optical_1-Studie.....21

3 Methoden23

3.1 Untersuchungsdesign24

3.2 Ausgewählte Stichproben27

3.2.1 Probanden27

3.2.1.1	Probandenuntersuchung	27
3.2.1.2	Stichprobenbeschreibung	28
3.2.2	Arthrosepatienten	28
3.2.2.1	Parameter zur Diagnostik der Arthrose	28
3.2.2.2	Stichprobenbeschreibung	28
3.2.3	Patienten mit Rheumatoider Arthritis	28
3.2.3.1	Parameter zur Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis	29
3.2.3.2	Stichprobenbeschreibung	29
3.2.4	Tabellarische Zusammenfassung	29
3.3	Klinisch erhobene Daten	30
3.3.1	Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke	30
3.3.2	Schwellung der Gelenke	30
3.4	Mit bildgebenden Verfahren erhobene Daten	31
3.4.1	Röntgen	31
3.4.2	MRT	31
3.4.3	Das Rheumascan-Verfahren	32
3.5	Datenverarbeitung	33
3.5.1	Datenerfassung	33
3.5.2	Datenreduktion	33
3.5.3	Bildbetrachtungs-Software	34
3.5.4	Bildbetrachtung	34
3.6	Bildauswertung	36
3.7	Statistische Verfahren	37
3.7.1	Randomisierung	37
3.7.2	Verblindung	37
3.7.3	Statistische Auswertung	37
3.8	Ziele der Untersuchung	40
4	Ergebnisse	41
4.1	Auswertung der klinisch und apparativ gewonnen Daten	41
4.1.1	Probanden	41
4.1.2	Arthrosepatienten	45
4.1.3	Patienten mit Rheumatoider Arthritis	49

4.2	Vergleich der erhobenen Daten	54
4.2.1	Vergleich der erhobenen Befunde bei Probanden	54
4.2.2	Vergleich der erhobenen Befunde bei Arthrosepatienten	55
4.2.3	Vergleich der erhobenen Befunde bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis ..	56
4.3	Vergleich der drei Studienpopulationen	58
4.3.1	Vergleich aller drei Studienpopulationen	58
4.3.2	Vergleich von Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Probanden	59
4.3.3	Vergleich von Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Arthrosepatienten ...	59
4.3.4	Vergleich von Arthrosepatienten mit Probanden	60
4.4	Vergleich der mit d. Rheumascan bei Rheumapatienten erhobenen Befunde.	62
4.4.1	Rheumascan und Schwellung der Gelenke	62
4.4.2	Rheumascan und Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke	63
4.4.3	Rheumascan und Arthrosezeichen im Röntgen	64
4.4.4	Rheumascan und Rheumazeichen im Röntgen	64
4.4.5	Rheumascan und Arthritiszeichen in der MRT	65
5	Diskussion	67
5.1	Methodenkritik	67
5.2	Differenzierung der Studienpopulationen	71
5.3	Das Rheumascan-Verfahren und etablierte Untersuchungsmethoden	74
5.4	Ausblick	76
6	Zusammenfassung	77
7	Summary	78
8	Abkürzungsverzeichnis	79
9	Abbildungsverzeichnis	80

10	Tabellenverzeichnis	82
11	Literaturverzeichnis	86
12	Anhang	91
	Anhang 1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Abbruchkriterien für die RA_optical_1-Studie	91
	Anhang 2: Ärztliche Untersuchung, EKG, Labortests, Röntgenuntersuchung und verwendete ICG-Chargen	93
	Anhang 3.1: Tabellarische Zusammenfassung der erhobenen Daten der Probanden ..	96
	Anhang 3.2: Tabellarische Zusammenfassung der erhobenen Daten der Arthrosepatienten	110
	Anhang 3.3: Tabellarische Zusammenfassung der erhobenen Daten der Patienten mit Rheumatoider Arthritis	123
	Anhang 4.1: Vergleich der erhobenen Befunde bei Probanden	134
	Anhang 4.2: Vergleich der erhobenen Befunde bei Arthrosepatienten	139
	Anhang 4.3: Vergleich der erhobenen Befunde bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis	144
13	Publikationsverzeichnis	148
14	Ehrenwörtliche Erklärung	149
15	Danksagung	150

1 Einleitung

Der Schöpfer hauchte uns Menschen von Seinem Geist ein und Er gab uns einen Körper, mit dem wir die feinsten Arbeiten ausführen, sportliche Höchstleistungen erzielen und gewagte Unternehmungen vollbringen können. Doch wie fragil, wie anfällig dieser Körper ist, bemerken wir, wenn wir Opfer eines Unfalls werden oder an einer chronischen Erkrankung leiden. Eine dieser Krankheiten, die mit starken Schmerzen und mitunter großen Einschränkungen in der Beweglichkeit verbunden ist, ist die Rheumatoide Arthritis.

Mit einer Prävalenz von 0,5 – 1 % und einer Inzidenz von 34 bis 83 / 100000 pro Jahr (Frauen) ist die Rheumatoide Arthritis eine häufige Erkrankung. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer, Männer erkranken durchschnittlich später als Frauen [47]. Neuere Daten deuten sogar auf eine Zunahme der Inzidenz der Erkrankung in der Bundesrepublik Deutschland hin [43].

Bei der Rheumatoiden Arthritis handelt es sich um eine fortschreitende Erkrankung mit hoher Invalidität und Letalität. Aufgrund der Fortschritte der Behandlung mit Basistherapeutika und Biologika ist sie jedoch gut kontrollierbar geworden [14]. Für eine bestmögliche Behandlung ist ein frühestmöglicher Behandlungsbeginn und somit eine baldige Diagnosestellung innerhalb von drei Monaten nach Beschwerdebeginn notwendig [30, 41].

Zur Diagnostik einer frühen Rheumatoiden Arthritis sind die ACR-Kriterien von 1987 [3] nicht geeignet [1], die klinischen Zeichen sind zur frühen Diagnostik ausschlaggebend [14]; in der vorliegenden Arbeit wurden die ACR-Kriterien von 2010 nicht verwendet, da diese zum Zeitpunkt der klinischen Durchführung dieser Studie noch nicht veröffentlicht waren. Etablierte bildgebende Verfahren zur Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis sind die Röntgenaufnahme, die Sonographie, die Szintigraphie und die Magnetresonanztomographie (MRT).

Im Zuge der weltweiten Bemühungen, die Frühdiagnostik der Rheumatoiden Arthritis zu verbessern, hat die Physikalisch-Technische Bundesanstalt Berlin in Zusammenarbeit mit der Firma mivenion ein ergänzendes Verfahren zur Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis entwickelt: ein Scanner, mit dessen Hilfe die Entzündungsaktivität an den Finger- und Handgelenken erkannt werden kann. Vermehrte Mikrozirkulation, ein Merkmal von Entzündungen, wird mittels eines optischen Verfahrens mit dem Fluoreszenzfarbstoff Indocyaningrün und einer

Rotlichtquelle detektiert. Die Anreicherung des Indocyaningrüns an Finger- und Handgelenken kann dabei in Echtzeit auf einem Bildschirm beobachtet werden. Diesem Verfahren liegt die Annahme zugrunde, dass eine erhöhte Entzündungsaktivität an den Gelenken in den im Rheumascan-Verfahren erzeugten Bildern durch ein stärkeres Aufleuchten im Falschfarbenfilm zu erkennen ist [13].

In der klinischen Pilotstudie, deren Daten zur Erstellung dieser Promotionsarbeit dienten, wurde der Nachweis eines Korrelats der Entzündungsaktivität bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis mittels oben genanntem Fluoreszenzbildgebungsverfahren geführt und sowohl mit Patienten mit Arthrose der Fingergelenke als auch mit gesunden Probanden verglichen. Die erhobenen Daten dienten auch zur Entwicklung einer Software zur standardisierten elektronischen Auswertung der Daten zur Abgrenzung befallener Gelenke von gesunden Gelenken [4]. Die Studie wurde von der Investitionsbank Berlin finanziert und von der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin zur Softwareentwicklung begleitet; Auftraggeber und Sponsor der klinischen Prüfung war die mivenion GmbH.

Die gesamte klinische Pilotstudie wurde an zwei Standorten durchgeführt; in diese Promotionsarbeit gehen nur die von mir selbst im HELIOS-Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation erhobenen Befunde ein.

Das Prüfprodukt war ein Prototyp eines Nahinfrarot-Fluoreszenzbildgebungssystems, 2-Hand-Fluoreszenz Imager (IMG 2). Als Fluoreszenzfarbstoff wurde Indocyaningrün der Firma Pulsion Medical Systems (ICG-Pulsion®) verwendet. Das optische Bildmaterial wurde während jeder Prüfung über 10 Minuten akquiriert [4].

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, inwieweit sich mit dem Verfahren die Rheumatoide Arthritis von der Arthrose und vom Gesunden abgrenzen lässt. Dazu wurden gesunde Probanden, Patienten mit bekannter Arthrose und Patienten mit bekannter Rheumatoider Arthritis mit dem 2-Hand-Fluoreszenz Imager untersucht und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Von jedem Probanden bzw. Patienten wurden 10-minütige Falschfarb-Filme angefertigt, die die Fluoreszenzintensität der abgebildeten Hände zeitlich wiedergeben. Es zeigt sich zunächst eine Anreicherung des Indocyaningrüns, deren Intensität an manchen Gelenken besonders zunimmt. Im Verlauf der 10 Minuten nimmt die Fluoreszenz ab.

So konnten Fluoreszenzintensitätsmaxima an einigen Gelenken gefunden werden. Die Befunde von Patienten mit Rheumatoider Arthritis konnten mittels geeigneter

statistischer Verfahren denen von Arthrosepatienten und von gesunden Probanden verglichen werden. Gelenke der Patienten mit Rheumatoider Arthritis konnten dann mit den Befunden der klinischen Untersuchung, nämlich Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke, sowie gegebenenfalls mit Röntgen- und MRT-Bildern verglichen werden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Arthrose und Rheumatoide Arthritis

2.1.1 Die Arthrose

Die Arthrose ist eine degenerative Erkrankung einzelner oder mehrerer Gelenke, die vom Knorpel ausgeht [22]. Dippe e.a. definieren Arthrose nach neueren Kriterien als "eine Störung des normalen Gleichgewichts zwischen Auf- und Abbau innerhalb des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens" [8]. Bei passageren Reizzuständen, der aktivierten Arthrose, verursacht sie Schmerzen [22].

Der kontinuierliche Knorpelverlust ist das charakteristische Merkmal der Arthrose. Zunächst weicht der Knorpel auf (Chondromalazie), wird dann rau und von immer tieferen Furchen durchzogen. Schließlich endet der Knorpelabrieb in der sogenannten Knochenglatze, dem vollständigen Verlust des Gelenkknorpels [50].

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Vorstellung, Arthrose sei ein rein mechanisches Geschehen, nicht dem aktuellen Stand der Forschung entspricht. Nicht nur ein Missverhältnis zwischen Belastung und Belastbarkeit des Gelenkknorpels ist ursächlich für den Knorpelverlust, sondern auch Zytokine und Proteasen, die aus der Synovialis und aus den Chondrozyten freigesetzt werden [31]. Auch im Knorpel findet in geringem Ausmaß ein ständiger Remodellierungsprozeß statt, der Chondrozyt bildet auch unter physiologischen Bedingungen Proteinase und deren Inhibitoren; bei Bedarf kann der Chondrozyt seine Syntheseleistung steigern und vermehrt extrazelluläre Matrixproteine bilden [50]. Auch Synovialzellen können Proteinase und deren Inhibitoren bilden und somit den Knorpelstoffwechsel beeinflussen [7].

Nicht alle Gelenke sind von der Arthrose gleich häufig betroffen. Besonders häufig sind die gewichtstragenden Gelenke der unteren Extremitäten wie Hüfte, Knie und am Fuß das erste Metatarsophalangealgelenk sowie die Gelenke der Hand, hier sind insbesondere das Carpometacarpalgelenk des Daumens und die proximalen (PIP) und distalen (DIP) Interphalangealgelenke betroffen [50].

In einem telefonischen Gesundheitssurvey ermittelte das Robert-Koch-Institut, dass in der Bundesrepublik Deutschland bei 23,3% der Frauen und bei 15,1% der Männer jemals von einem Arzt die Diagnose "Arthrose" gestellt wurde. Dabei zeigte sich eine Zunahme mit dem Lebensalter, eine höhere Prävalenz bei Frauen als bei Männern, eine

höhere Prävalenz in den alten Bundesländern und bei Frauen eine höhere Prävalenz bei Angehörigen der sozial niedrigeren Schicht [36].

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arthrose gelten das weibliche Geschlecht, für die Koxarthrose Dysplasien und für die Gonarthrose vorangegangene Verletzungen sowie langwierige berufliche Tätigkeiten in Hockstellungen [8].

Zur Diagnostik der Arthrose dient neben der klinischen Untersuchung mit den Leitsymptomen Schmerz und Funktionseinschränkung die Standardröntgenaufnahme in zwei Ebenen. Weitere Untersuchungen wie MRT, Szintigraphie, Laboruntersuchungen sowie Gelenkspunktat sind für die Alltagsdiagnostik entbehrlich, für wissenschaftliche Untersuchungen jedoch essentiell [51].

Da die Arthrose als nicht heilbar gilt, umfasst die Therapie insbesondere physikalische Therapie, Physiotherapie, manuelle Therapie, Akupunktur und medikamentöse Schmerztherapie. Zur Entlastung des arthrotisch veränderten Gelenks und zur Schmerzlinderung werden orthopädische Hilfsmittel verordnet. Bei bestehenden präarthrotischen Gelenkveränderungen wie Varus- oder Valgusfehlstellung des Knies können bei jüngeren Patienten gelenknahe Umstellungsosteotomien in Betracht gezogen werden. Sind oben genannte Therapieverfahren ausgeschöpft können Endoprothesen verschiedener Bauart implantiert werden, gegebenenfalls kann auch eine Arthrodesis eine sinnvolle Therapiealternative sein [35].

2.1.2 Die Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis wurde erstmals von A. J. Landré-Beauvais in seiner Dissertation 1800 beschrieben [26]. Die Bezeichnung 'Rheumatoide Arthritis' wurde von dem Briten Sir Alfred B. Garrod 1853 eingeführt [26].

Heute wird die Rheumatoide Arthritis, die in Deutschland auch chronische Polyarthritits genannt wird, als eine chronische Systemerkrankung des Bindegewebes, die vorwiegend die Gelenke bei möglicher systemischer und extraartikulärer Manifestation befällt und zu Deformierungen sowie Bewegungseinschränkungen führt, definiert [22].

Die Rheumatoide Arthritis ist die häufigste entzündlich rheumatische Erkrankung mit einer Inzidenz von ca. 1%; die Ätiopathogenese ist bisher nicht aufgeklärt [29]. Zwei Drittel der Betroffenen sind weiblich, der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. und 69. Lebensjahr [45]. Es handelt sich um eine chronisch-schubhafte Erkrankung, die ohne

adäquate Behandlung meist zu schweren Gelenkdestruktionen mit Funktionsverlusten und zur Invalidität führt [45].

Auslöser der Rheumatoiden Arthritis ist vermutlich eine fehlgesteuerte Reaktion des Immunsystems, wobei über ein unbekanntes Antigen wie z. B. Viren, Bakterien oder Autoantikörper T-Helferzellen stimuliert werden und somit eine Aktivierung des spezifischen Immunsystems ausgelöst wird [28]. In der Folge wird auch das unspezifische Immunsystem aktiviert; die Entzündungsreaktion wird von proinflammatorischen Zytokinen, die von Makrophagen und Fibroblasten sezerniert werden, unterhalten und in der Folge wächst der Pannus, das entzündliche Gewebe, welches sich aus der Synnovialmembran bildet, in den Knorpel und den gelenknahen Knochen ein und zerstört so die betroffenen Gelenke [2].

Endogene und exogene Ursachen begünstigen die Erkrankung. So wird eine genetische Disposition angenommen, außerdem konnten Infektionen, Nikotinabusus und physischer wie auch psychischer Stress als auslösende Ursachen identifiziert werden [45]. Monozygote Zwillinge erkranken in ca. 15 – 20% der Fälle gemeinsam und haben ein 4-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko gegenüber dizygoten Zwillingen. Es besteht eine Assoziation zu den MHC-Klasse-II-Molekülen des HLA-DR-4-Komplexes [28].

In der Zwischenzeit weiß man, dass ein Behandlungsbeginn innerhalb der ersten drei Monate nach Beschwerdebeginn Spätschäden der Rheumatoiden Arthritis deutlich reduzieren kann, unter Umständen können Schäden sogar komplett verhindert werden [2]. Somit ist eine frühestmögliche Diagnosestellung für den Erfolg der Behandlung und für ein beschwerdearmes Leben der Patienten entscheidend [14]. Die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1987 [3] sind bei der frühen Rheumatoiden Arthritis wenig sensitiv, denn die Früharthritis stellt sich bei den meisten Patienten als initial undifferenzierte Arthritis dar; ca. ein Drittel der Patienten mit undifferenzierter Arthritis entwickelt eine Rheumatoide Arthritis [39]. Derzeit sind die klinischen Parameter zur Diagnosestellung der frühen Rheumatoiden Arthritis entscheidend, weder laborchemische noch bildgebende Verfahren können diese ersetzen [39]. Klinische Zeichen einer Früharthritis sind [49]:

- Morgensteifigkeit von über einer Stunde
- Der Befall von drei oder mehr Gelenken
- Bilateraler Druckschmerz der Metatarsophalangealgelenke
- Symptombdauer länger als sechs Wochen

Der entscheidende Schritt bei der Diagnose ist der Nachweis der synovitischen Gelenkschwellung [2]. Klinisch hilfreich ist außerdem das Gelenkbefallmuster: betroffen sind zumeist die Metacarpophalangealgelenke (MCP), die proximalen Interphalangealgelenke und die Handgelenke sowie die Metatarsophalangealgelenke [45, 28].

Zur frühen Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis konnten folgende Laborparameter identifiziert werden: ein erhöhter Rheumafaktor, erhöhtes C-Reaktives Protein (CRP) und erhöhte Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide [49].

Der radiologische Nachweis von Erosionen an Finger- und Zehengelenken sowie am caput ulnae ist weitgehend spezifisch für die Rheumatoide Arthritis [27]. Da in dieser Arbeit ein neues bildgebendes Verfahren zur Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis diskutiert wird, wird die bildgebende Diagnostik weiter unten noch eingehend beschrieben.

In der Zwischenzeit stehen auch minimalinvasive Verfahren zur Frühdiagnostik der Rheumatoiden Arthritis zur Verfügung: die Entwicklung der Feinnadelbiopsie und der Miniarthroskopie ("small joint arthroscopy") eröffnen die Möglichkeit, aus kleinen Gelenken Synovialis zu gewinnen [33].

Differentialdiagnostisch müssen neben der Arthrose Virusarthritiden, Polyarthritiden im Rahmen von Kollagenosen wie z. B. dem systemischen Lupus erythematoses, eine Polymyalgia Rheumatica, eine Psoriasisarthritis und die paraneoplastische Arthritis in Betracht gezogen werden [30].

Wenn die Diagnose Rheumatoide Arthritis gestellt wurde, ist eine Therapie einzuleiten, deren Ziel es ist, den Entzündungsprozess aufzuhalten, die drohende Gelenkzerstörung zu verhindern und vorliegende extraartikuläre Organmanifestationen zu behandeln [28]. Neben den obligatorischen physikalisch-medizinischen Maßnahmen und Ergotherapie stehen die medikamentöse anti-inflammatorische Therapie, die Radiosynoviorthese und die Synovektomie als Behandlungsverfahren zur Verfügung [28]. Ziele der Physikalischen Medizin sind eine Verbesserung des allgemeinen Ganzkörpertrainingszustandes, eine Vermeidung von Gelenkinstabilitäten, -kontrakturen und -deformierungen und die Erhaltung der Gelenkfunktion [44]. Evidenz der Wirksamkeit der Behandlung besteht insbesondere für die Ergotherapie [6]. Im Rahmen der Physikalischen Medizin sollte unter Beachtung der Krankheitsaktivität im Entzündungsintervall neben der Ergotherapie insbesondere Krankengymnastik,

Schmerztherapie, Hilfsmittelberatung und Gruppenschulungen durchgeführt werden [44].

Die Entzündungsaktivität ist in der Anfangsphase der Erkrankung am stärksten ausgeprägt [45]. Deshalb sollte die medikamentöse Therapie sofort nach der Diagnosestellung beginnen und eine klinische Remission zum Ziel haben [41, 39]. Dieses Ziel kann nur mit einem frühzeitigen Beginn der Therapie mit DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) erreicht werden [39]. Goldstandard ist derzeit das Methotrexat. Mehrere Studien konnten belegen, dass der frühzeitige Einsatz einer Kombinationstherapie mit TNF-Blockern Usuren verhindern kann [2]. Als konventionelle Basistherapeutika stehen zur Verfügung: Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Cyclosporin A, Chloroquin u. a. [45]. Biologica wurden in den letzten Jahren entwickelt und haben die Behandlungsstrategien der Rheumatoiden Arthritis grundlegend verändert [45]. Zur Verfügung stehen die TNF-Blocker Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab und Certolizumabpegol sowie Anakinra, Rituximab, Tocilizumab und Abatacept [41, 45]. Glucocorticoide können die Erkrankung unterdrücken, sind aber in der Daueranwendung wegen der zahlreichen Nebenwirkungen problematisch [39]. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) können die Schmerzen lindern, jedoch den Erkrankungsverlauf nicht wesentlich beeinflussen und sind aufgrund ihrer zahlreichen Nebenwirkungen nicht für die Langzeitanwendung zu empfehlen [39].

2.1.3 Arthrose und Rheumatoide Arthritis im Vergleich

In dieser Arbeit werden die Hände von Patienten mit Arthrose und von Patienten mit Rheumatoider Arthritis betrachtet und miteinander verglichen. Der Erkrankungsbeginn der Arthrose liegt in viel höherem Lebensalter als der der Rheumatoiden Arthritis, die wiederum Allgemeinsymptome wie Appetitlosigkeit und Müdigkeit mit sich bringt. An der Hand ist der Befall verschiedener Gelenke auffällig: die Arthrose befällt zumeist die DIP (Typ Heberden) und die PIP (Typ Bouchard) während die Arthritis zunächst hauptsächlich die MCP, später auch die PIP befällt. Da es sich bei der Arthrose um eine hauptsächlich degenerative Erkrankung handelt, sind die Entzündungszeichen CRP und BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) oft im Normalbereich, während sie bei der

Rheumatoiden Arthritis, insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität, stark erhöht sein können.

In Tab. 2.1 sind beide Erkrankungen gegenübergestellt mit besonderem Augenmerk auf die Unterschiede der Erkrankungen an den Händen.

	Erkrankungs-gipfel	Befall der Gelenke	klinische Zeichen	Entzündungs-zeichen im Serum	Röntgenzeichen	Zeichen im MRT
Arthrose	höheres Lebens-alter	DIP: Typ Heberden PIP: Typ Bouchard	Schwellung	BSG normal CRP normal	Anbauten, Gelenkspalt- Verschmälerung	Anbauten, Gelenkspalt- verschmälerung, Erguss
Rheuma-toide Arthritis	40. – 69. Lebens-jahr	MCP, später auch PIP	Schwellung, Druck-schmerz	BSG erhöht CRP erhöht	Usuren	Synovitis, Gelenkerguss und Knochenödem

Tab. 2.1: Vergleich der Zeichen von Arthrose und Rheumatoider Arthritis an der Hand.

2.2 Apparative Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis

2.2.1 Röntgen

Die konventionelle Röntgenaufnahme in zwei Ebenen der Hände und Füße im Seitenvergleich ist der Standard zum Nachweis von knöchernen Veränderungen wie Usuren, Gelenkzerstörungen, Gelenkspaltverschmälerung und gelenknaher Osteoporose [45]. Die Röntgenaufnahme bietet einen guten Überblick über die anatomische Region und es besteht eine jahrzehntelange Erfahrung damit [27]. Sie kann helfen, zwischen aggressiven und blanden Verlaufsformen der Rheumatoiden Arthritis zu unterscheiden und ist zur Beurteilung des Erkrankungsverlaufs von wesentlicher Bedeutung [28]. Auch lässt sich im Röntgenbild eine Arthritis von einer Arthrose abgrenzen [52]. Im Röntgenbild kann man direkte und indirekte Arthritiszeichen unterscheiden: die indirekten Arthritiszeichen sind Weichteilschwellung, verursacht durch Synovialproliferation, Ergussbildung und perifokales Ödem sowie die gelenknahe Osteoporose; das wichtigste direkte Arthritiszeichen ist die erosive Knochendestruktion [34]. Die Röntgendiagnostik ist als kosteneffektiv anzusehen und ubiquitär verfügbar, jedoch durch die Strahlenbelastung in der Wiederholbarkeit limitiert [27].

Die strukturelle Schädigung des Gelenks infolge der Knochenerosion ist einer der besten Prädiktoren für weitere strukturelle Schädigungen; sie sind aber kein unabhängiger Risikofaktor für weitere Schädigungen, sondern in Zusammenschau mit anderen Faktoren wie der Ausprägung der Entzündungsreaktion zu betrachten [39]. Der Schweregrad der radiologischen Veränderungen kann mittels Scores, wie z. B. dem Larsen-Score, bestimmt werden [28]. Zwar stellt die obligate Röntgendiagnostik einen Ausgangsbefund dar und ist zur Diagnosesicherung geeignet, jedoch kann sie sicher kein Frühzeichen der Erkrankung abbilden [42].

Zur Erfassung der Komplikationen der zervikalen Manifestation der Rheumatoiden Arthritis, also der Instabilitäten und deren Folgen, ist die zervikale radiologische Diagnostik von besonderem Stellenwert [21].

Um einen möglichst frühen Nachweis struktureller Veränderungen der Rheumatoiden Arthritis zu erhalten, ist der Einsatz neuer bildgebender Verfahren wie Arthrosonographie und Magnetresonanztomographie geeignet [42].

2.2.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Konventionelle Röntgendiagnostik kann Gelenkdestruktionen, jedoch nicht die Frühzeichen der Rheumatoiden Arthritis abbilden; die Magnetresonanztomographie macht es möglich, frühe inflammatorische Veränderungen wie Synovitis, Gelenkerguss und Knochenödem sichtbar zu machen [46]. Der hervorragende Weichteilkontrast, der alle anatomischen Strukturen des muskuloskeletalen Systems, die von der Rheumatoiden Arthritis betroffen sein können, in einem Untersuchungsgang adäquat abbildet, begründet die zunehmende Bedeutung der MRT in der Frühdiagnostik der Rheumatoiden Arthritis [48].

Die beste Bildqualität der Magnetresonanztomographen erzielt man mit Feldstärken von 1,0 oder 1,5 Tesla, wobei für Aufnahmen der Hand eine spezielle 4-Kanal Hand- und Ellenbogenspule empfohlen wird [23]. Der Patient wird vorzugsweise in Bauchlage mit ausgestrecktem Arm gelagert, die Hände werden nacheinander gescannt; es sollten T1-Sequenzen, STIR (Short-tau-inversion-recovery)-Sequenzen und eine T1-Sequenz mit Kontrastmittel angefertigt werden [23]. So lassen sich ein Knochenmarksödem, eine Kapsulitis, eine Ergussbildung im Gelenk, Knorpelläsionen (an großen Gelenken), eine Synovialitis und Pannus, eine Tendinitis und Tendovaginitis sowie Knochenzysten und (subchondrale) knöcherne Erosionen nachweisen, die Gelenkspaltweite kann bestimmt werden [32].

Eine Differenzierung der Arthritiden mittels Magnetresonanztomographie ist nicht sicher möglich, auch die Abgrenzung zur Arthrose kann schwierig sein, da die Synovialmembran hier ebenfalls entzündlich reagieren kann [23]. Bei Kenntnis der klinischen und laborchemischen Parameter gelingt die Abgrenzung zur Arthrose aber immer, die Differenzierung der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wird deutlich verbessert [46]. Artefakte können das Vorliegen einer Rheumatoiden Arthritis vortäuschen, Bewegungsartefakte entstehen aufgrund der langen Untersuchungszeit in unbequemer Position [23].

Nachteile der Magnetresonanztomographie sind die begrenzte Verfügbarkeit, die hohen Kosten und die langen Untersuchungszeiten [46]. Alle für die MRT üblichen Kontraindikationen müssen beachtet werden [32].

Die Magnetresonanztomographie ist für die Frühdiagnostik der Rheumatoiden Arthritis außerordentlich wertvoll, insbesondere wenn die klinischen, serologischen und

projektionsradiographischen Befunde kein klares Bild ergeben [48]. Die Methode eignet sich auch zur Verlaufskontrolle unter Therapie [27].

2.2.3 Gelenk- und Weichteilsonographie

Die Ultraschalluntersuchung der Gelenke und der Weichteile ist nicht invasiv, bei fehlender Strahlenbelastung beliebig oft wiederholbar und weist eine hohe Akzeptanz beim Patienten auf [27]. Ultraschallgeräte sind flächendeckend verfügbar und überall einsetzbar; der behandelnde Rheumatologe kann selbst gezielt die schmerzhafteste Region untersuchen; dabei können Weichteile, Gelenke, Sehnen sowie Knochenoberflächen hervorragend abgebildet werden [40]. Die Untersuchung ist nicht teuer, mit ihr können andere, kostenintensivere Untersuchungen eingespart werden [40].

Die Ultraschalluntersuchung kann im Frühstadium der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden, dient aber auch zur Verlaufskontrolle unter Therapie [27]. Mit dieser Methode lassen sich ein Gelenkerguss, eine Bursitis, eine Tenosynovitis, synoviale Zysten (Baker-Zyste) und oberflächliche erosive Knochenveränderungen nachweisen [27]. Eine begleitende Nervenkompression kann gegebenenfalls aufgedeckt werden und man kann die Methode zur ultraschallgestützten Gelenkpunktion verwenden [40]. Insbesondere durch den Einsatz schmaler Applikatoren mit hohen Frequenzen (10 – 13 MHz) ist die Diagnostik im Bereich der Finger- und Handgelenke effektiver, leichter anwendbar und deutlich aussagekräftiger geworden [38]. Dabei ist es möglich, die Erkrankung bereits in den frühen Phasen durch Erkennen des entzündlichen Substrats nachzuweisen, noch bevor man im Röntgen knöcherne Veränderungen sehen kann; dabei gelingt zumeist auch die exakte Zuordnung der Pathologie zu den anatomischen Strukturen [9].

Die Ultraschalldiagnostik der Gelenke setzt eine intensive Schulung und Erfahrung des Untersuchers voraus [27]. Die Qualifikation der Untersucher ist durch die Landesärztekammern geregelt [40].

2.2.4 Szintigraphie

Die Mehrphasenganzkörperskelettszintigraphie wird insbesondere in der Frühphase einer Erkrankung zum Nachweis bzw. Ausschluss entzündlicher Gelenk- und Wirbelsäulenaaffektionen eingesetzt; bereits ohne morphologisches Korrelat kann sie durch die an entzündeten Gelenk- und Wirbelsäulenabschnitten veränderten Stoffwechseleigenschaften von Gelenken und Weichteilen Hinweise für eine entzündliche Gelenkmanifestation liefern [27]. Mit der Szintigraphie lassen sich Arthritis von Arthrose unterscheiden [28]. Die Blutpoolphase (2 – 5 min p. i.) erlaubt Aussagen über die entzündliche (Weichteil-) Komponente ("Arthritis"), die Knochenstoffwechselphase (2 – 5 h p. i.) über länger dauernde knöcherne Prozesse ("Arthrose") [37].

Die Untersuchung ist eine hoch sensitive, jedoch wenig spezifische Methode, mit der bei relativ geringen Kosten das gesamte Skelett erfasst werden kann und die sich somit bei multilokulären Beschwerden als Screeningmethode eignet [52]. Die Szintigraphie ist mit einem hohen Zeitaufwand verbunden (ca. drei Stunden) und arbeitet mit ionisierender Strahlung, die Strahlenexposition ist aber geringer als eine Ganzkörperabbildung mittels Röntgen/CT [37].

2.2.5 Bildgebende Verfahren im Vergleich

Bezüglich des Einsatzes bildgebender Verfahren müssen neben den Belastungen für die Patienten und der Machbarkeit einer Methode auch die Kosten für die Durchführung mit in Betracht gezogen werden. In Tabelle 2.2 sind die Vor- und Nachteile der Methoden gegenübergestellt.

	Strahlenbelastung	Frühphase der Erkrankung	Durchführbarkeit	Kosten	Untersuchungszeit
Röntgen	niedrig	nein	einfach	niedrig	kurz
Sonographie	keine	ja	einfach	niedrig	mittel
MRT	keine	ja	aufwendig	sehr hoch	lange
Szintigraphie	hoch	ja	aufwendig	hoch	lange

Tab. 2.2: Vergleich bildgebender Verfahren zur Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis.

2.3 Ein neues Verfahren: der Rheumascan

Exogene oder endogene Farbstoffmoleküle können mittels Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge angeregt werden. Diese geben dann Licht oder Wärme ab. Mit Hilfe einer speziellen Kamera und geeigneter Software kann damit ein Fluoreszenzbild erzeugt werden. Für die Bildgebung wird Nahinfrarot mit einer Wellenlänge zwischen 700 und 1000 nm verwendet. Licht dieser Wellenlänge hat eine größere Eindringtiefe als sichtbares Licht (400 bis 700 nm), da Absorption und Streuung durch biologisches Gewebe geringer sind [4].

Mittels intravenöser Injektion des Farbstoffs Indocyaningrün (ICG) als Kontrastmittel lässt sich der Kontrast der Bildgebung im Nahinfrarotbereich deutlich verbessern. Dieses Diagnostikum wird bereits klinisch genutzt, ist für die Herz-, Kreislauf- und Mikrozirkulationsdiagnostik zugelassen und verschreibbar als ICG-Pulsion® erhältlich [4].

Bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist eine Veränderung der Mikrozirkulation zu erwarten; ICG-Pulsion® ist somit zur Diagnostik der im Prüfverfahren angestrebten Ergebnisse zugelassen und ein dazu geeignetes Mittel.

2.3.1 Der 2-Hand-Floureszenz Imager

Der 2-Hand-Floureszenz-Imager (IMG 2) ist ein Gerät, das zur Früherkennung entzündlicher Veränderungen der Gelenke der Hände und zur Verlaufskontrolle einer Therapie dient, indem es die Fluoreszenzsignale von dem intravenös injizierten Fluoreszenzfarbstoff Indocyaningrün nach Anregung durch Licht geeigneter Wellenlänge erfasst. Es werden beide Hände gleichzeitig gescannt [13].

2.3.1.1 Geräteaufbau

In einem Gehäuse befinden sich als Strahlungsquelle zwei LEDs (Light Emitting Diode), die im oberen Bereich des Gerätes angebracht sind. Ebenso befindet sich im oberen Teil des Gerätes die EMCCD-Kamera, die die Fluoreszenz detektiert. Im unteren Teil des Gerätes befindet sich eine Schublade, die zwei handförmige Vertiefungen zur

Handauflage aufweist (s. Abb. 2.1). Die Zugangsöffnung des Handraums wird durch einen Vorhang aus Kunststoffmatten gegen Eindringen von Fremdlicht abgedeckt [13].

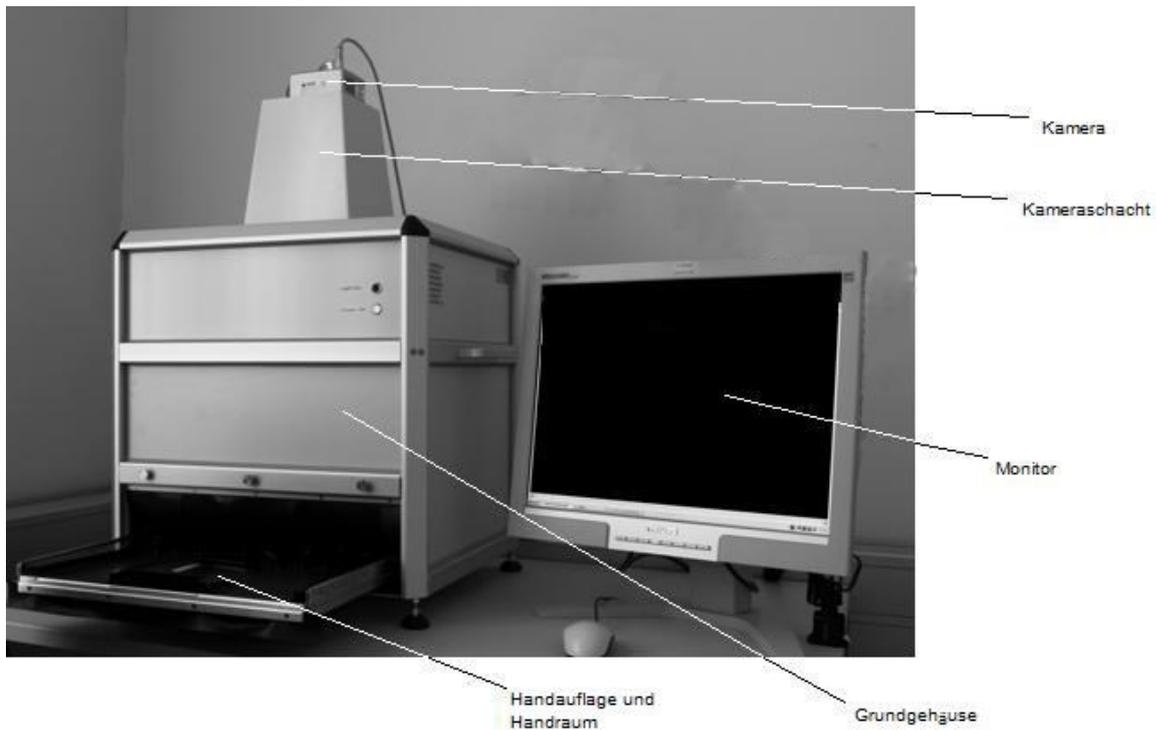


Abb. 2.1: Aufbau des 2-Hand-Fluoreszenz Imagers, Prototyp: auf dem Grundgehäuse befinden sich Kameraschacht und Kamera, im unteren Teil des Gehäuses befindet sich der Handraum mit Handauflage als Schublade. Daneben der Monitor zur Bedienung des Programms und Beobachtung der ermittelten Bilder in Echtzeit.

2.3.1.2 Funktion

Durch das lichtdichte Gehäuse und den Vorhang aus Kunststoffmatten ist das Innere des Gerätes vor Fremdlicht geschützt. Zwei Leuchtdioden (LEDs) mit einer Ausgangsleistung von 0,5 W im oberen Teil des Gerätes dienen zur Beleuchtung mit Licht im Infrarotbereich der Wellenlänge 750 nm. Dieses Licht trifft auf die Hände, die auf der Handauflage im unteren Bereich des Gerätes aufliegen. Dort wird es reflektiert, gegebenenfalls regt es Indocyaningrün zur Fluoreszenz an. Dieses reflektierte bzw. emittierte Licht wird von der ebenfalls im oberen Bereich des Gerätes befindlichen EMCCD-Kamera der Firma Andor (Modell „SurCam 247“) detektiert und diese so ermittelten Signale werden an den Computer weitergeleitet (s. Abb. 2.2.) [13].

Um den langwelligen Anteil des Lichtes zu unterdrücken wurde vor das von den LEDs emittierte Licht ein Kurzpassfilter (cut-off $\lambda_{50\%} = 760 \text{ nm}$) geschaltet. Ein Langpassfilter (cut-off $\lambda_{50\%} = 800 \text{ nm}$) wurde vor die Kamera gesetzt [13].

Die Steuerung des Gerätes erfolgt über den selben Computer, der auch zur Datenaufnahme und -verarbeitung dient.

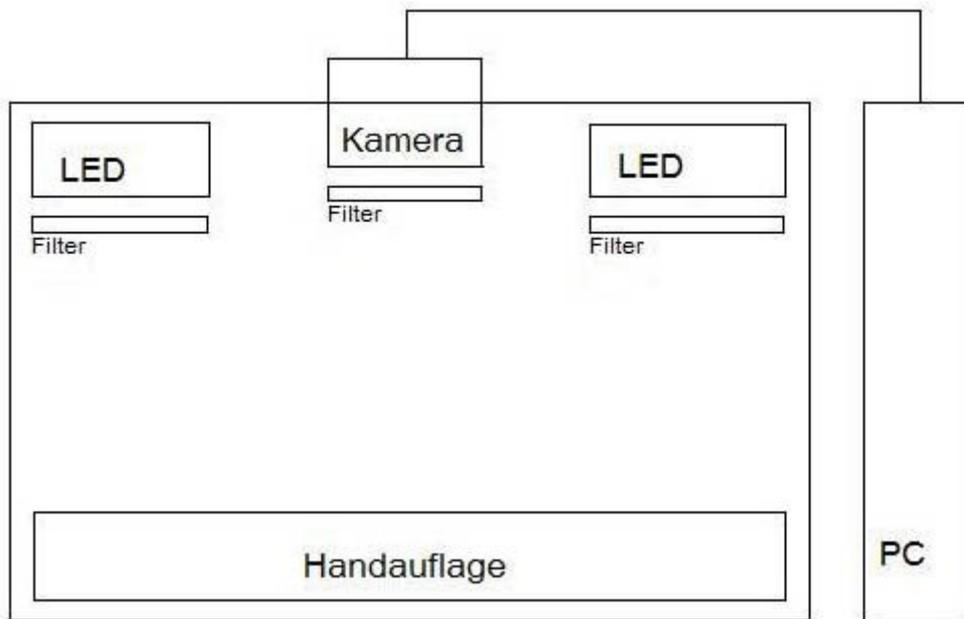


Abb. 2.2: Schematische Darstellung der Funktionsweise des Messgerätes [13].

2.3.1.3 Bedienung

Der Patient bzw. Proband sitzt auf einem kipp sicheren Stuhl vor dem Tisch, auf dem der IMG 2 aufgestellt ist. Die Hände befinden sich auf der Handauflage im Inneren des Gerätes und werden nicht bewegt. Der Raum wird abgedunkelt, gedimmtes Licht mit einfarbigen LEDs außerhalb der Wellenlängen von 750 nm bis 900 nm kann eingeschaltet werden [13].

Die Messung beginnt durch Starten des Programms auf dem Computer, nach 10 Sekunden wird ICG intravenös injiziert. Das Programm zur Akquirierung der Daten kann entsprechend den Bedürfnissen des Untersuchers konfiguriert werden: Aufnahmemodi wie Einzelbild oder Film sowie Belichtungszeit und Verstärkung können eingestellt werden. Das Programm speichert die Daten und zeigt Echtzeitbilder

der Kamera. Die Datenerfassung kann manuell beendet werden oder endet nach einer voreingestellten Zeit [4].

2.3.1.4 Kontraindikationen

Aufgrund der Funktionsweise des Gerätes ergibt sich kein besonderes Risiko für den Patienten. Kontraindikationen beziehen sich ausschließlich auf den verwendeten Farbstoff Indocyaningrün (s. u.). Das Gerät ist ein Medizinprodukt der Klasse IIa entsprechend der Richtlinie über Medizinprodukte von 1993. Hersteller des Gerätes ist die Physikalisch-Technische Bundesanstalt Berlin [13].

2.3.2 Xiralite Fluoreszenzbildgeber X4

Der 2-Hand-Fluoreszenz Imager wird bereits als Xiralite Fluoreszenzbildgeber X4 von der Firma mivenion vertrieben. Dieses Gerät unterscheidet sich zwar optisch von dem in dieser Studie getesteten Imager, das Funktionsprinzip und der Geräteaufbau blieben im Wesentlichen jedoch unverändert [18]. Eine Auswertesoftware wurde installiert.

2.3.3 ICG-Pulsion®

Indocyaningrün (ICG) wurde Anfang der 1940er Jahre in Deutschland als photographische Farbe entwickelt [16]. Im Jahre 1956 wurde es erstmals an der Mayo Clinic, USA (United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika) in Zusammenarbeit mit den Eastman Kodak Laboratories und dem Pharmakonzern Hynson, Westcott and Dunning an Menschen getestet [19]. Im Jahre 1959 wurde Indocyaningrün durch die FDA (Federal Drug Administration) in den USA zugelassen, im Jahre 1965 erfolgte die Zulassung in der DDR (Deutsche Demokratische Republik). Indocyaningrün wird von der Firma Pulsion Medical Systems AG, München, unter dem Namen ICG-Pulsion® als verschreibungspflichtiges Medikament vertrieben. Die Summenformel des Moleküls lautet: $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$, das Molekulargewicht beträgt

774,96 Dalton. Das Absorptionsmaximum liegt bei 800 nm, das Emissionsmaximum für Fluoreszenzmessungen liegt bei 830 nm [15].

Indocyaningrün unterliegt im Organismus keinem Stoffwechsel, das Verteilungsvolumen entspricht dem Blutvolumen. Die Aufnahme aus dem Plasma erfolgt ausschließlich durch die Leberparenchymzellen und wird in die Gallenflüssigkeit unmetabolisiert ausgeschieden. Das Medikament wird intravenös injiziert, nach oraler oder rektaler Applikation erfolgt keine Rückresorption durch den Darm [15].

Anaphylaktische Reaktionen und Urticaria wurden bei Patienten mit und ohne allergischer Vorgeschichte auf Jodide beobachtet. In sehr seltenen Fällen wurde ein Koronarspasmus beschrieben. Außerdem kann in sehr seltenen Fällen Übelkeit auftreten [15].

Das Medikament darf nicht angewendet werden bei einer Allergie auf Indocyaningrün oder Natriumiodid sowie bei Jodallergie. Außerdem darf es nicht bei einer manifesten Hyperthyreose, autonomen Schilddrüsenadenomen und fokalen sowie diffusen Autonomen der Schilddrüse angewendet werden. Die Anwendung bei Patienten, die unter Betablockertherapie stehen, sollte mit Vorsicht erfolgen, die Indikationsstellung bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz muss besonders streng gestellt werden [15].

Die tägliche Gesamtdosis soll bei Erwachsenen unter 5 mg/kg KGW (Körpergewicht) liegen, die empfohlene Dosierung zur Mikrozirkulationsdiagnostik beim Erwachsenen beträgt 0,1 bis 0,3 mg/kg KGW in einer Bolusinjektion [15].

2.4 Die RA_optical_1-Studie

Zum Nachweis eines Korrelates der Entzündungsaktivität bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis der Hand- und / oder Fingergelenke mit einem neuen Fluoreszenzbildgebungssystem wurde eine prospektive, multizentrische klinische Pilotstudie in Auftrag gegeben, die eine Anwendung einer Methodik der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Kooperation mit der Firma mivenion GmbH war. Der Titel der Studie lautete: „Klinische Studie zur Bewertung eines neuen bildgebenden Verfahrens zur Messung der Mikrozirkulation bei Patienten mit entzündlichen rheumatischen Gelenkveränderungen“, Akronym: „RA_optical_1“. Die Studie wurde des Weiteren zum differentialdiagnostischen Proof-of-Concept durchgeführt; dazu wurde die kontrastverstärkte optische Bildgebung bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis der Hand- und / oder Fingergelenke mit der kontrastverstärkten optischen Bildgebung bei Patienten mit Arthrose der Hand verglichen. Außerdem war die Studie notwendig zur Entwicklung softwarebasierter diagnostischer Algorithmen; um dieses Ziel zu erreichen, war auch die Verwendung von Bild- und Kontrastmittelverteilungsdaten von Gesunden notwendig [4].

Prüfprodukte dieser Studie waren zwei Prototypen eines Nahinfrarot-Fluoreszenzbildgebungssystems: 1. Rheuma-Scanner Sc-200; 2. 2-Hand-Fluoreszenz Imager (IMG 2). Hersteller beider Geräte war die Physikalisch-Technische Bundesanstalt Berlin. Der Fluoreszenzfarbstoff Indocyaningrün (Herstellerpräparat ICG Pulsion®) wurde verwendet. Beide Geräte wurden auf den verwendeten Fluoreszenzfarbstoff abgestimmt, der Rheuma-Scanner Sc-200 verwendet als Strahlungsquelle Laserlicht der Wellenlänge 750 nm, der IMG 2 verwendet Leuchtdioden (LEDs) der Wellenlänge 750 nm [4].

Die Studie wurde an zwei Standorten durchgeführt: in den HELIOS-Kliniken Berlin-Buch und Bad Saarow.

Als Vergleichsverfahren dienten MRT-Aufnahmen der Hand- und Fingergelenke unter Verwendung eines unspezifischen Kontrastmittels sowie Röntgenaufnahmen der Hände.

Die Studienpopulation bestand aus drei Gruppen:

1. Gruppe: 30 Patienten mit gesicherter Rheumatoider Arthritis der Hand

2. Gruppe: 30 Patienten mit gesicherter Arthrose der Hand

3. Gruppe: 30 gesunde Probanden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 1 zusammengefasst.

Nach Einschluss in die Studie, körperlicher Untersuchung und ggf. Anfertigen von Röntgen- und MRT-Bildern wurden die Hand/Hände der Patienten bzw. Probanden auf die Auflagevorrichtung des Gerätes gelegt, ICG im Bolus intravenös injiziert und Bilddaten zu definierten Zeitpunkten über 10 Minuten akquiriert.

Zur Sicherheit wurden vor und nach der Prüfung die Vitalparameter der Patienten bzw. Probanden gemessen und unerwünschte Ereignisse über einen Zeitraum von 48 Stunden dokumentiert.

Die erhaltenen Bilddaten wurden bezüglich der Verteilung sowie des zeitlichen Verlaufes des Fluoreszenzsignals analysiert und mit den klinischen Daten sowie der Bildgebung durch MRT und Röntgen verglichen [4].

Eine Ethikgenehmigung der Ethikkommission, Ethikausschuss 1 am Campus Charité – Mitte lag für die Studie unter der Antragsnummer EA1/039/08 vor. Bei dieser Studie wurden die Regeln zur Sicherstellung von wissenschaftlichem Arbeiten (GCP guideline) eingehalten.

2.5 Vorarbeiten und erste Veröffentlichungen zur RA_optical_1-Studie

Im Jahr 2006 konnten Fischer et al. [18] am Mäusemodell zeigen, dass eine Borellia-induzierte Arthritis mittels Fluoreszenzmessung detektiert werden kann. Zur Fluoreszenzmessung wurden zwei unspezifische Färbungen benutzt, dabei das in der vorliegenden Studie verwendete ICG. Bei histologisch gesicherter Arthritis im Frühstadium wurde die Fluoreszenz nach Injektion des ICG über den Gelenken gemessen, analysiert und mit den Werten von gesunden Mäusen verglichen.

Berger et al. zeigten in einem Konferenzpapier 2007 [5] anhand eines Mäusemodells der Rheumatoiden Arthritis, dass die Autoren einen flying-spot scanner für Fluoreszenzbildgebung entwickelt haben, der den schnellen Anstieg der Intensität der Fluoreszenz bei der Rheumatoiden Arthritis im Vergleich zu Gelenken bei gesunden Mäusen zeigt.

An 5 Patienten mit Rheumatischen Erkrankungen und 5 Probanden konnten Fischer et al. 2010 [17] zeigen, dass ICG an entzündenden Gelenken bei Patienten ein anderes kinetisches Verhalten zeigt im Vergleich zu normalen Gelenken. Die Resultate wurden mit MRT-Befunden korreliert. Es konnte gezeigt werden, dass kontrastverstärkte Fluoreszenzbildgebung frühe Fingergelenkveränderungen, die von Rheumatoider Arthritis oder Psoriasisarthritis hervorgerufen werden, detektieren kann. Die mit dieser Methode erhaltenen Informationen sind denen, die mittels MRT erhalten werden, vergleichbar.

Die Daten, denen auch diese Dissertation zugrunde liegt, analysierten Ebert et al. [12] bezüglich des zeitlichen Verhaltens des ICGs. Dabei konnte gezeigt werden, dass das zeitliche Verhalten und auch die Maxima der räumlichen Verteilung der Fluoreszenzintensitäten gesunde von entzündeten Gelenken unterscheiden kann. Es wurde gezeigt, dass die Fluoreszenzintensität bei gesunden Probanden zuerst an den Fingerspitzen ansteigt, bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis dagegen zuerst an den Gelenken. Auch der Abfall der Fluoreszenzintensität zeigte Unterschiede, die Verteilung der Fluoreszenz war bei Gesunden deutlich homogener als bei Patienten.

Dziekian et al. zeigten in zwei Veröffentlichungen 2010 und 2011 [10, 11] anhand der dieser Dissertation zugrundeliegenden Daten sowie der Daten, die im Rahmen der RA_optical_1-Studie in Bad Saarow gewonnen wurden, dass beide verwendete Systeme, der Rheuma-Scanner Sc-200 und der 2-Hand-Fluoreszenz Imager (IMG 2),

Rheumatoide Arthritis an Fingergelenken detektieren können. Es wurden Daten der Patienten mit Rheumatoider Arthritis und von Probanden miteinander verglichen, wobei Varianzen der zeitlichen Korrelationsfunktionen der Fluoreszenzintensitäten errechnet wurden. Dazu wurden Normalisierungen gebildet, indem die Fingerspitze, von der angenommen wurde, dass sie nicht von der Rheumatoiden Arthritis betroffen war, mit den Gelenken des selben Fingers korreliert wurden [10, 11]. Insbesondere zeigten die Gelenkreihen PIP und MCP gute Resultate; in der Veröffentlichung von 2011 [11] wurde die Gelenkreihe DIP nicht analysiert, da zu wenig Gelenke mit Rheumatoider Arthritis betroffen waren. Eine Differenzierung zwischen entzündeten und nicht entzündeten Gelenken wurde nicht vorgenommen, stattdessen wurde angenommen, dass bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis alle Gelenke potentiell entzündet sind [11]. Im Rahmen der Veröffentlichung konnte auch gezeigt werden, dass der 2-Hand-Fluoreszenz Imager eine deutlich sensitivere Unterscheidung zwischen den untersuchten Populationen zulässt als der Rheuma-Scanner Sc-200 [10].

3 Methoden

Um den Stellenwert des neuen Verfahrens zur Detektion der Rheumatoiden Arthritis zum gegebenen Zeitpunkt einordnen zu können, wurden bei Patienten und Probanden klinische Daten wie Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung der Gelenke erhoben, bei Patienten wurden außerdem Untersuchungen mit den etablierten bildgebenden Verfahren Röntgen und MRT durchgeführt. Daraufhin wurden Daten mit dem 2-Hand-Fluoreszenz-Imager (IMG 2), im Folgenden auch „Rheumascanner“ genannt, erfasst.

Die Daten wurden dann mittels geeigneter statistischer Verfahren analysiert. Somit konnte die Aussagekraft des neuen Verfahrens bezüglich der Unterscheidung zwischen den Stichproben getestet werden. Auch konnten Aussagen bezüglich des Vergleichs der mit dem neuen Verfahren erhobenen Daten mit den klinisch sowie mit den etablierten bildgebenden Verfahren erhobenen Daten getroffen werden.

3.1 Untersuchungsdesign

Es wurden drei Studienpopulationen akquiriert:

1. Gruppe: gesicherte Rheumatoide Arthritis
2. Gruppe: radiologisch gesicherte Arthrose der Hand
3. Normalbefund basierend auf den Ergebnissen der Voruntersuchung

Die Ein- und Ausschlusskriterien zu den Populationen finden sich in Anhang 1.

Die Patientenrekrutierung erfolgte durch Auswahl geeigneter stationärer und ambulanter Patienten.

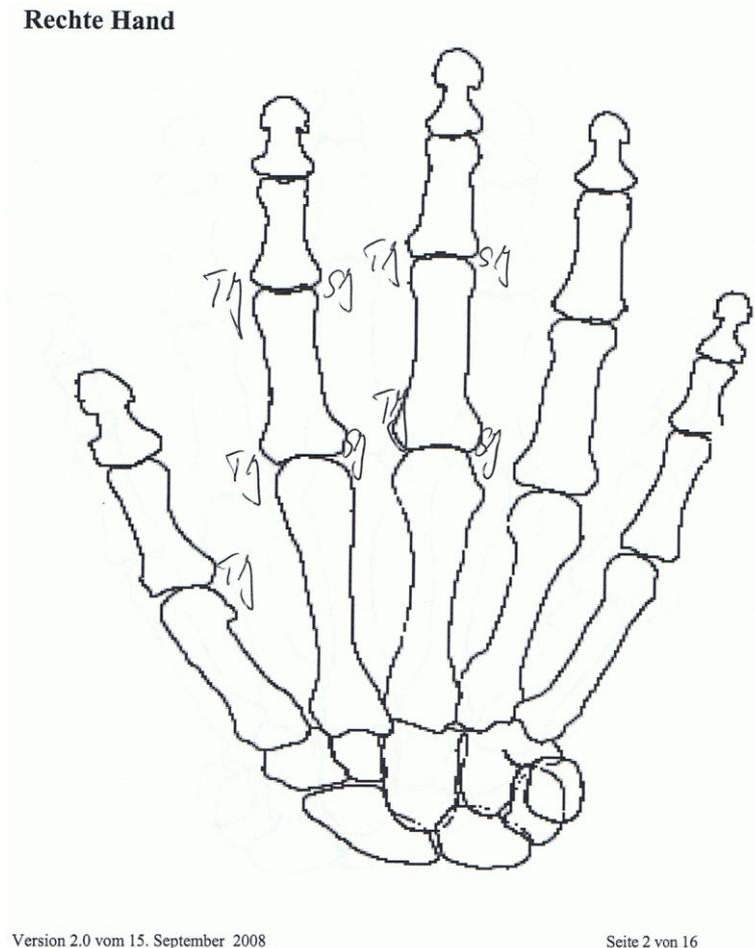
Probanden wurden durch Ansprechen rekrutiert, zumeist wurden Zivildienstleistende, Auszubildende oder Personen aus dem Bekanntenkreis des Krankenhauspersonals angeworben.

Nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten / Probanden wurden zunächst klinische Daten gesammelt und auf einem Formblatt eingetragen (s. Abb. 3.1 und Anhang 2), daraufhin wurden bei Patienten apparative Befunde mittels Röntgen und MRT erhoben, soweit dazu eine Einwilligung vorlag.

Auch diese Daten wurden in Formblättern erfasst, tabellarisch aufgearbeitet und dann statistisch ausgewertet.

An jeder Hand wurden an 15 Gelenken die Befunde Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung erhoben: am ersten Finger Metacarpophalangealgelenk und Interphalangealgelenk, am zweiten bis fünften Finger Metacarpophalangealgelenk, proximales Interphalangealgelenk und distales Interphalangealgelenk sowie das "Handgelenk", unter dem alle Gelenke der Handwurzelknochen und das Carpometacarpalgelenk zusammengefasst wurden.

Rechte Hand



Version 2.0 vom 15. September 2008

Seite 2 von 16

Abb. 3.1: Beispiel der Dokumentation der Druckschmerzhaftigkeit (TJ) und der Schwellung (SJ) von Gelenken eines Patienten

Im Anschluss wurden die Patienten / Probanden zur Untersuchung mit dem 2-Hand-Fluoreszenz-Imager (IMG 2) einbestellt.

Vor der Prüfung wurden von den Patienten / Probanden die Vitalparameter (Blutdruck, Puls) gemessen und dokumentiert. Die Patienten / Probanden wurden nach ihrem aktuellen Befinden befragt, dies wurde als "Baseline finding" dokumentiert.

Darauf folgte die Anlage einer intravenösen Verweilkanüle und die Bereitstellung der körperrgewichtsadaptierten Menge des Medikaments ICG-Pulsion®.

Daraufhin wurde der Raum abgedunkelt, die Patienten / Probanden legten die Hände auf die vorgesehene Position im 2-Hand-Fluoreszenz-Imager (IMG 2), die Patienten / Probanden wurden gebeten, die Hände während des Prüfverfahrens nicht zu bewegen und die 10-minütige Messung wurde durchgeführt: für 10 Sekunden wurden Aufnahmen der Hände vor der intravenösen Injektion des ICG-Pulsion® durchgeführt,

dann wurde das Medikament vom Prüfarzt im Bolus injiziert und bis zum Ablauf der 10 Minuten Bilddaten gesammelt. Pro Sekunde wurden 4 Bilder aufgenommen.

Nach Beendigung der Prüfung wurden erneut die Vitalparameter Blutdruck und Puls gemessen und dokumentiert.

Dokumentiert wurden außerdem Zeitpunkt der Injektion, appliziertes Volumen und Chargennummer; unerwünschte Ereignisse und Abweichungen vom Prüfprotokoll.

Spätestens achtundvierzig Stunden nach der Untersuchung wurde eine Nachbeobachtung durchgeführt. Diese erfolgte soweit wie möglich persönlich, gegebenenfalls wurde telefonisch bei den Patienten / Probanden nach Befinden und nach mit der Untersuchung in Zusammenhang stehenden Ereignissen gefragt.

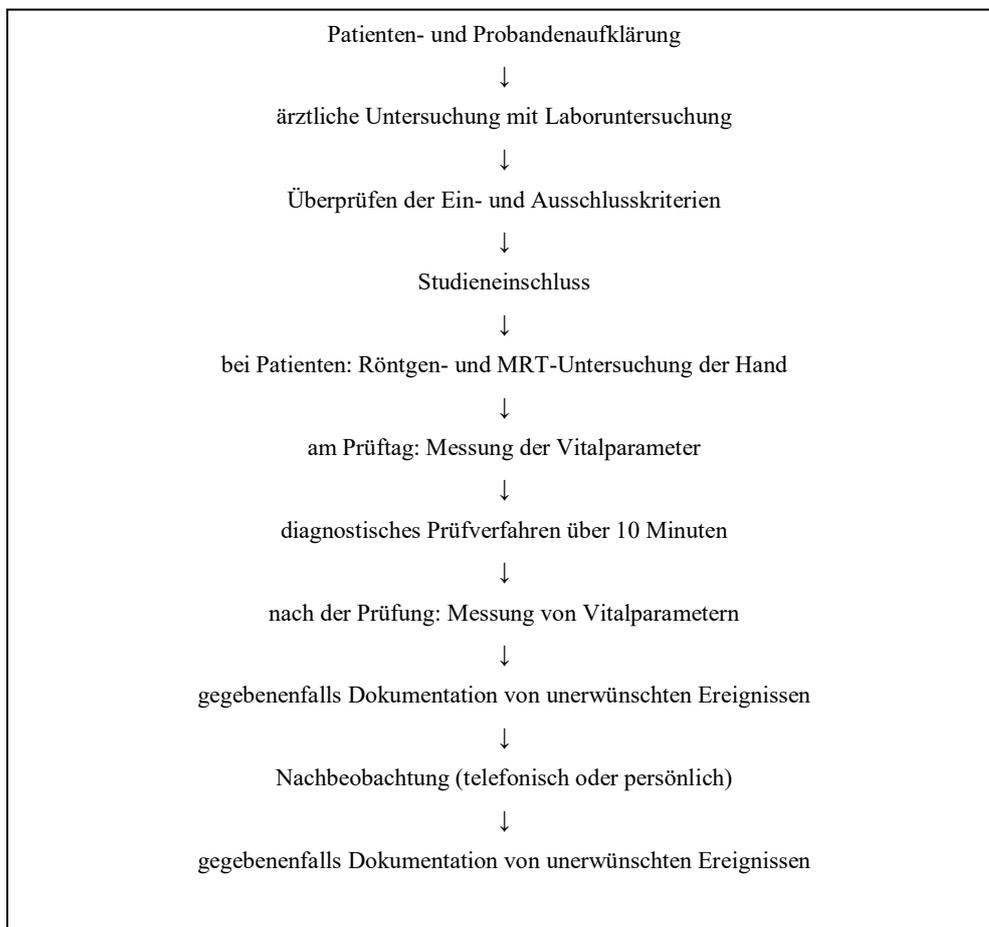


Abb. 3.2: Flussdiagramm des Untersuchungsablaufs (nach [4])

3.2 Ausgewählte Stichproben

In dieser Studie wurden 41 Personen untersucht, drei drop outs wurden bei keinem Ergebnis berücksichtigt. Von den 38 in die Studie eingeschlossenen Teilnehmern waren 9 männlich und 29 weiblich. Die Studienteilnehmer waren zwischen 19 und 90 Jahre alt, im Mittel 53,1 Jahre.

Da in dieser Untersuchung die Funktionsweise des Gerätes getestet werden sollte und nicht eine Krankheit neu detektiert werden sollte, wurde auf eine gleichmäßige Verteilung der Altersstruktur zwischen den einzelnen Stichproben verzichtet zugunsten der Sicherstellung der Rekrutierung gesunder Probanden und von Patienten mit den zu untersuchenden Erkrankungen. Daraus ergibt sich eine deutlich jüngere Altersstruktur bei der Stichprobe der gesunden Probanden und eine deutlich höhere Altersstruktur bei der Stichprobe der Arthrosepatienten, siehe auch Tab. 3.1.

3.2.1 Probanden

Als gesunde Probanden wurden sowohl Personen aus dem Umfeld der Klinik als auch Externe angeworben.

3.2.1.1 Probandenuntersuchung

Nach dem Ausfüllen eines Fragebogens erfolgte die Anamneseerhebung und eine allgemeine ärztliche Untersuchung durch den Prüfarzt mit besonderer Befundung der Finger- und Handgelenke. Des Weiteren wurden Körpergröße und -gewicht bestimmt, der Blutdruck und der Puls gemessen sowie ein EKG abgeleitet und befundet. Es erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung der in Anhang 2 aufgeführten Laborwerte.

3.2.1.2 Stichprobenbeschreibung

In der Studie wurden 15 Probanden untersucht, ein drop out wurde bei keinem Ergebnis berücksichtigt. Von den 14 in die Studie eingeschlossenen Probanden waren 7 männlich und 7 weiblich. Die Probanden waren zwischen 19 und 50 Jahren alt, im Mittel 24,9 Jahre.

3.2.2 Arthrosepatienten

Die Rekrutierung der Patienten mit gesicherter Arthrose erfolgte durch Auswahl in der Klinik.

3.2.2.1 Parameter zur Diagnostik der Arthrose

Die Diagnostik der Arthrose erfolgte anhand der klinischen Zeichen wie Schwellung sowie Ruhe- und / oder Anlaufschmerz und wurde radiologisch gesichert.

3.2.2.2 Stichprobenbeschreibung

In der Studie wurden 14 Arthrosepatienten untersucht, ein drop out wurde bei keinem Ergebnis berücksichtigt. Von den 13 in die Studie eingeschlossenen Arthrosepatienten waren 1 männlich und 12 weiblich. Die Arthrosepatienten waren zwischen 56 und 90 Jahren alt, im Mittel 75,5 Jahre.

3.2.3 Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Die Patienten mit gesicherter Rheumatoider Arthritis wurden sowohl in der Klinik als auch in der Rheuma-Ambulanz angeworben.

3.2.3.1 Parameter zur Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis

Die Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis erfolgte anhand der ACR-Kriterien von 1987 [3], siehe Anhang 2. Die überarbeiteten ACR-Kriterien von 2010 [1] flossen nicht in die Studie ein, da sie zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch nicht veröffentlicht waren.

3.2.3.2 Stichprobenbeschreibung

In der Studie wurden 12 Arthrosepatienten untersucht, ein drop out wurde bei keinem Ergebnis berücksichtigt. Von den 11 in die Studie eingeschlossenen Rheumapatienten waren 1 männlich und 10 weiblich. Die Arthrosepatienten waren zwischen 51 und 74 Jahren alt, im Mittel 62,5 Jahre.

3.2.4 Tabellarische Zusammenfassung

Stichprobe	Anzahl der Probanden / Patienten	Drop outs	Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Probanden / Patienten	davon eingeschlossene Probanden / Patienten Anzahl männlich	davon eingeschlossene Probanden / Patienten Anzahl weiblich	Altersstruktur [Jahre]	Altersmittel [Jahre]
Probanden	15	1	14	7	7	19 – 50	24,9
Arthrosepat.	14	1	13	1	12	56 – 90	75,5
Rheumapat.	12	1	11	1	10	51 – 74	62,5

Tab. 3.1: Stichprobenbeschreibung aller untersuchten Populationen

3.3 Klinisch erhobene Daten

3.3.1 Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke

Die Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke wurde durch festen Druck des ersten und zweiten Fingers des untersuchenden Arztes auf das entsprechende Gelenk geprüft. Ein Gelenk wurde dann als druckschmerzhaft gewertet, wenn der Patient ein Schmerzgefühl angab. Diese Untersuchung wurde bei allen Patienten und bei allen Probanden an jeweils beiden Händen durchgeführt.

	Anzahl der Individuen	Anzahl der Hände	Anzahl der Gelenke
Probanden	14	28	420
Arthrosepatienten	13	26	390
Rheumapatienten	11	22	330

Tab. 3.2: Anzahl der in der Studie erfassten Parameter „Druckschmerz eines Gelenkes“

3.3.2 Schwellung der Gelenke

Für die Einstufung eines Gelenks als „geschwollenes Gelenk“ war der subjektive Eindruck des untersuchenden Arztes entscheidend. Ein Gelenk wurde dann als geschwollen gewertet, wenn sich eine Schwellung im Gelenkbereich zeigte, die sich von nicht affektierten Gelenken deutlich unterschied. Auch diese Untersuchung wurde bei allen Patienten und bei allen Probanden durchgeführt.

	Anzahl der Individuen	Anzahl der Hände	Anzahl der Gelenke
Probanden	14	28	420
Arthrosepatienten	13	26	390
Rheumapatienten	11	22	330

Tab. 3.3: Anzahl der in der Studie erfassten Parameter „Schwellung eines Gelenkes“

3.4 Mit bildgebenden Verfahren erhobene Daten

3.4.1 Röntgen

Sofern eine Einwilligung der Patienten vorlag, wurde eine Röntgenuntersuchung beider Hände auf einer Platte durchgeführt. Die Auswertung der Röntgenbilder erfolgte durch einen erfahrenen Rheumatologen.

Von Probanden wurden keine Röntgenbilder angefertigt.

	Anzahl der Individuen	Anzahl der Hände	Anzahl der Gelenke
Probanden	0	0	0
Arthrosepatienten	12	23	345
Rheumapatienten	8	15	225

Tab. 3.4: Anzahl der in der Studie erfassten Röntgenuntersuchungen

3.4.2 MRT

Bei Vorliegen einer Einwilligung wurde von einer Hand der Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Die Auswahl der Hand erfolgte durch den untersuchenden Arzt. Für gewöhnlich wurde die Hand ausgewählt, die in der klinischen Untersuchung mehr Auffälligkeiten zeigte, sofern keine technischen Hindernisse vorlagen, wie z. B. eine Omarthrose auf der betroffenen Seite. Bei zwei Patienten konnten beide Hände erfasst werden.

Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte durch einen Radiologen.

Von Probanden wurden keine MRT-Bilder angefertigt.

	Anzahl der Individuen	Anzahl der Hände	Anzahl der Gelenke
Probanden	0	0	0
Arthrosepatienten	4	5	75
Rheumapatienten	3	4	60

Tab. 3.5: Anzahl der in der Studie erfassten MRT-Untersuchungen

3.4.3 Das Rheumascan-Verfahren

In dieser Studie wurde ein neues Verfahren zur Erfassung von entzündlichen Veränderungen an den Gelenken der Hand erprobt. Dazu wurden von allen Probanden und von allen Patienten mit dem 2-Hand-Fluoreszenz-Imager (IMG 2) Daten, wie unter 3.1 beschrieben, erhoben.

	Anzahl der Individuen	Anzahl der Hände	Anzahl der Gelenke
Probanden	14	28	420
Arthrosepatienten	13	26	390
Rheumapatienten	11	22	330

Tab. 3.6: Anzahl der in der Studie erfassten Untersuchungen mit dem Rheumascan-Verfahren

3.5 Datenverarbeitung

3.5.1 Datenerfassung

Zwei LEDs im oberen Bereich des Gerätes leuchten mit Rotlicht der Wellenlänge 750 nm, das das injizierte Indocyaningrün zur Fluoreszenz anregt. Dieses vom ICG emittierte Licht mit einem Emissionsmaximum der Wellenlänge 830 nm wird von der ebenfalls im oberen Bereich des Gerätes befindlichen EMCCD-Kamera detektiert; diese so ermittelten Signale werden an den Computer weitergeleitet und dort gespeichert [13].

3.5.2 Datenreduktion

Zur Reduktion der Datenanzahl wurden die Daten im Computer in Falschfarben umgerechnet, d. h. den Daten wurden Farbwerte zugeordnet [4]. Diese wurden dem Betrachter als Bilder präsentiert. Dazu wurde die „Medizin-Standard“ Skala der verwendeten Software (siehe 3.5.3) benutzt. Die generierten Farben reichen von dunkelblau, entsprechend kaum detektiertes Fluoreszenzlicht, über grün, gelb und rot bis weiß, das sehr viel reflektiertem Fluoreszenzlicht zugeordnet wurde; siehe auch Abbildung 3.3.

Diese Bilder können während der Untersuchung direkt betrachtet werden, sie werden außerdem auf der Festplatte gespeichert [13].

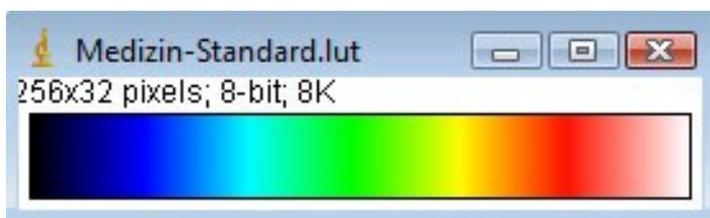


Abb. 3.3: Farbwerte der verwendeten Medizin-Standard Skala

3.5.3 Bildbetrachtungs-Software

Zur Betrachtung der durch das Prüfverfahren generierten Bilder und deren Farbcodierung wurde der PTB-Player ImageJ 1.41 verwendet. Weitere Informationen finden sich unter <http://rsb.info.nih.gov/ij/>.

3.5.4 Bildbetrachtung

Die durch das Prüfverfahren erzeugten Bilder können während der Aufzeichnung unmittelbar auf einem Bildschirm betrachtet werden. Dabei werden Falschfarben verwendet: die durch das Messverfahren gemessene, vom ICG-Pulsion® emittierte Strahlung wird entsprechend der Intensität in Farben codiert, siehe auch 3.5.2. Dabei ändert sich die der Farbe zugeordnete Intensität kontinuierlich, es werden also relative Farbwerte ermittelt; der Zahlenwert der durch den Computer zugeordneten Farbe wird zeitgleich auf einer Skala mit angegeben. Abb. 3.4 a) bis f) zeigt an einem Beispiel die Aufzeichnung anhand von 6 ausgewählten Bildern einer Patientin mit Rheumatoider Arthritis.

Die so erzeugten Filme werden auf der Festplatte gespeichert und können beliebig oft betrachtet werden.

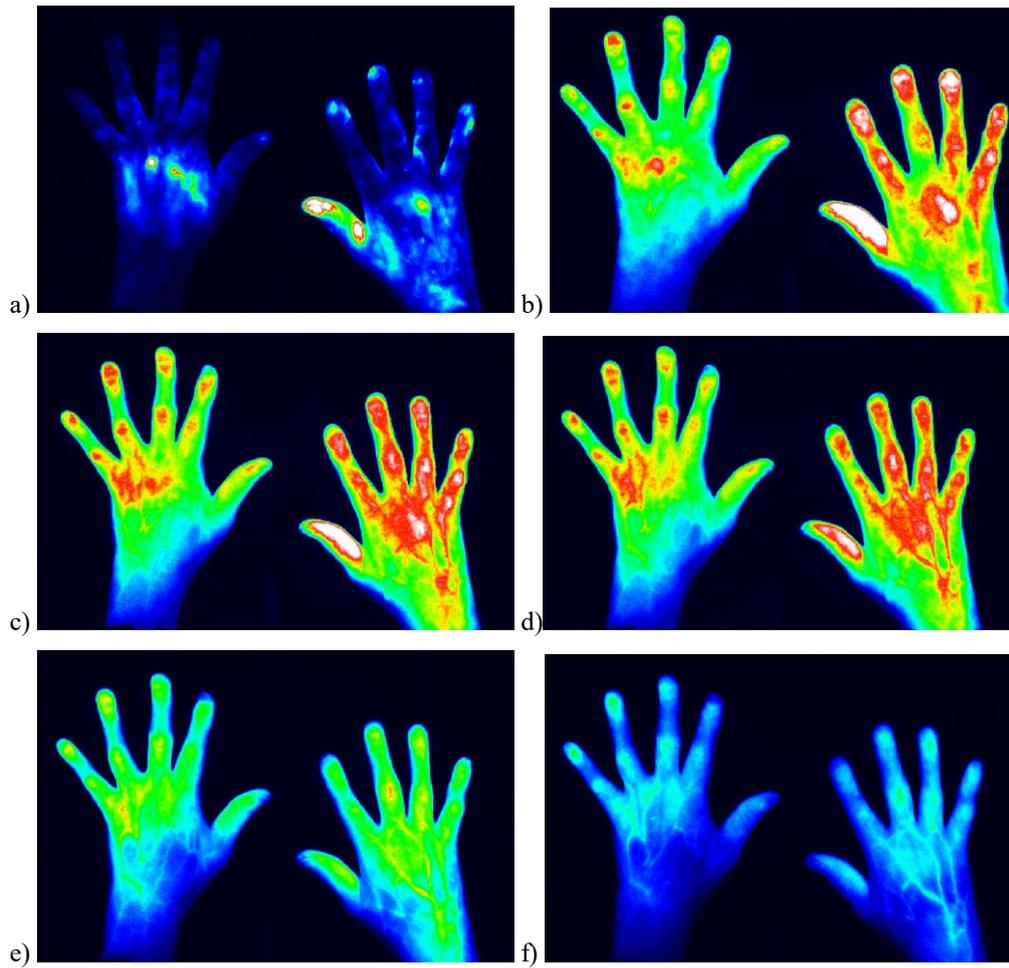


Abb. 3.4: Beispielbilder einer Aufnahme einer Patientin mit Rheumatoider Arthritis. a) Anflutphase; b) deutliche Anflutung des ICG; c) subjektives Maximum; d) Anfang der Abklingphase; e) Abklingphase; f) Abklingphase, Ende der Aufnahme

3.6 Bildauswertung

Aus den elektronisch generierten Bildern wurde pro Patient / Proband ein Bild ausgewählt: dazu wurde der Film des Probanden / Patienten zunächst vollständig betrachtet. Aufgrund des Verlaufs der Anflutung des Kontrastmittels wurde für jeden Probanden / Patienten individuell das Bild bestimmt, bei dem subjektiv die Farbwerte am deutlichsten sichtbar waren.

Die durch den Computer ermittelten Farbwerte wurden semiquantitativ einer Skala von 0 bis 3 zugeordnet. Dazu wurden die Farbwerte wie in dem in Abb. 3.5 abgebildeten Beispiel benutzt. Diese Zahlenwerte wurden dem jeweiligen Gelenk zuordnet.

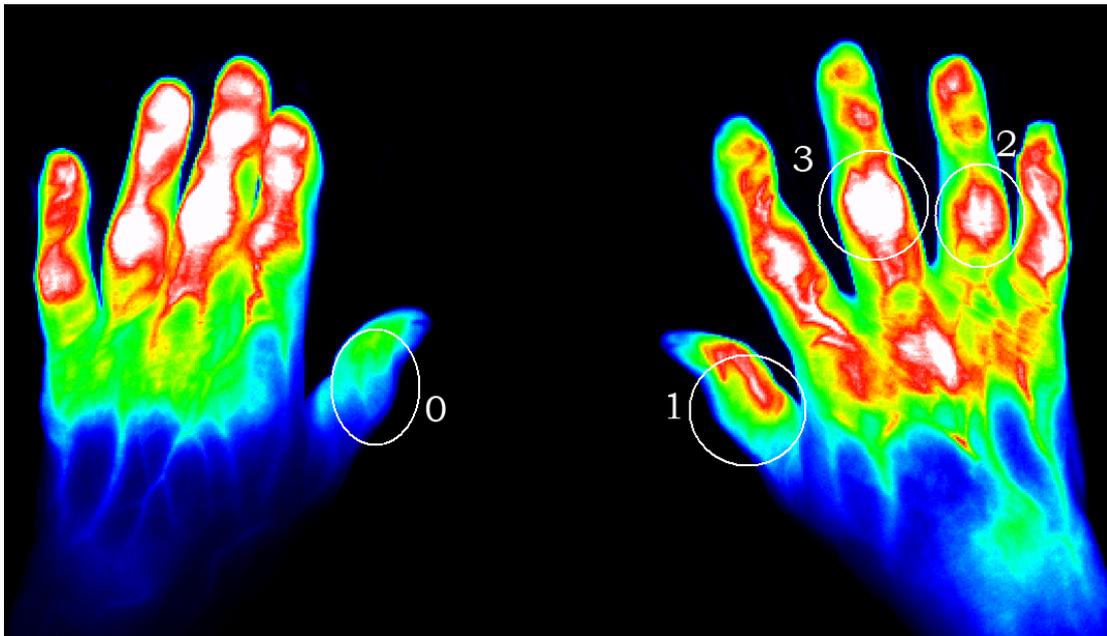


Abb. 3.5: Zuordnung der Farbwerte zu der Skala 0 bis 3

3.7 Statistische Verfahren

3.7.1 Randomisierung

Eine Zufälligkeit bei der Auswahl der Patienten ergibt sich daraus, dass alle Patienten, die den Einschlusskriterien genügten und keine Ausschlusskriterien aufwiesen, bis zum Erreichen der gewünschten Anzahl der Studienteilnehmer untersucht wurden. Eine Randomisierung wurde dadurch nicht erreicht.

3.7.2 Verblindung

Eine Verblindung konnte methodisch nicht durchgeführt werden.

3.7.3 Statistische Auswertung

Die ermittelten Daten wurden zunächst tabellarisch aufgearbeitet und nach Gelenkgruppen sortiert. Es folgte die Überprüfung auf Normalverteilung mittels P-Plot und Kolmogorov-Smirnov-Test, die ergab, dass die meisten ermittelten Daten normalverteilt waren. Da es sich um voneinander unabhängige, ordinalskalierte Daten handelt, wurden sie zunächst mittels Kruskal-Wallis-Test untersucht; damit wurde gezeigt, ob sich die drei Studienpopulationen voneinander unterschieden. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen.

Daraufhin wurden die Daten der einzelnen Studienpopulationen, die ebenfalls voneinander unabhängig waren, mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen, um herauszuarbeiten, ob anhand der Bilder zwischen Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Probanden bzw. Arthrosepatienten unterschieden werden kann. Auch hier wurde das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgelegt.

Alle vorstehenden Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS durchgeführt.

In einem weiteren Schritt wurden die Einzelergebnisse der Population der Patienten mit Rheumatoider Arthritis mittels Likelihood Ratio (LR), basierend auf den Ergebnissen von Sensitivität und Spezifität, verglichen: so konnte gezeigt werden, ob die im

Rheumascan-Verfahren erzeugten Bilder mit den klinisch und apparativ gewonnenen Daten übereinstimmen.

Die Berechnung der Likelihood Ratio erfolgt zunächst durch Berechnung von Spezifität und Sensitivität:

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{a + c};$$

$$\text{Spezifität} = \frac{d}{b + d}.$$

Dabei sind a: richtig positiv, b: falsch positiv, c: falsch negativ und d: richtig negativ entsprechend folgender Tabelle:

	Kondition (z. B. Schwellung) vorhanden	Kondition (z. B. Schwellung) nicht vorhanden
Testresultat (Aufleuchten) positiv	a	b
Testresultat (Aufleuchten) negativ	c	d

Tab. 3.7: Tabellarische Darstellung der Untersuchungsergebnisse zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität; in a bis d werden die Anzahl der jeweils übereinstimmenden Ergebnisse eingetragen

Die Likelihood Ratio errechnet sich dann folgendermaßen:

$$LR+ = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}};$$

$$LR- = \frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}}.$$

Die positive Likelihood Ratio LR+ bedeutet bei hohem Wert, dass die Kondition bei positivem Testergebnis wahrscheinlich vorhanden ist, die negative Likelihood Ratio LR- gibt bei kleinem Wert an, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Kondition bei negativem Testergebnis trotzdem vorhanden ist. Ein informativer Test hat also eine möglichst hohe LR+ und eine LR- möglichst nahe bei 0.

Die Bewertung der Übereinstimmung der mittels Likelihood Ratio untersuchten Daten wird in folgender Tabelle dargestellt:

LR+	LR-	Bedeutung	Übereinstimmung
> 10	< 0.1	oft beweiskräftig	exzellent
5 – 10	0,1 – 0,2	oft aussagekräftig	gut
2 – 5	0,2 – 0,5	manchmal aussagekräftig	angemessen
1 – 2	0,5 – 1	selten aussagekräftig	dürftig

Tab. 3.8: Bewertung der Likelihood Ratio (nach [25, 24])

3.8 Ziele der Untersuchung

Mit dem „Rheumascan“ wird ein neues Verfahren zur Detektion der Rheumatoiden Arthritis vorgestellt. Das Gerät wurde entwickelt, um dem klinisch tätigen Arzt eine weitere Möglichkeit zu geben, die Rheumatoide Arthritis von anderen entzündlich aktiven Gelenkerkrankungen abzugrenzen. Auch soll das Gerät zur Früherkennung der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden.

In dieser klinischen Studie wird die grundlegende Funktionsweise des „Rheumascan“ geprüft:

Den klinisch tätigen Arzt interessiert bei einem neuen Verfahren in der Rheumatologie zunächst, ob dieses die befallenen Gelenke von gesunden Gelenken sowie von Gelenken von Patienten mit Arthrose unterscheiden kann; dies sollte auch die vorrangige Fragestellung dieser Untersuchung sein. Die der Untersuchung zugrundeliegende Grundannahme dabei ist, dass in den Bildern, die mit dem Rheumascan-Verfahren erzeugt werden, in Projektion auf die Fingergelenke bei erhöhter Mikrozirkulation als Zeichen von Entzündungsaktivität eine relativ zum Umgebungsgewebe stärkere Fluoreszenz, die sich durch Aufleuchten zeigt, gesehen werden kann [13].

Weiterhin interessiert, ob das neue Verfahren die klinisch erhobenen Daten und / oder die Daten, die mittels etablierten Verfahren wie Röntgen und MRT gewonnen wurden, bestätigen kann.

4 Ergebnisse

Im Abschnitt 4.1 werden zunächst die durch die klinischen und apparativen Untersuchungen gewonnenen Daten vorgestellt und gruppenweise entsprechend der Gelenkreihen zusammengefasst. Darauf folgen in Abschnitt 4.2 die Ergebnisse, die sich aus dem Vergleich der gewonnenen Daten ergeben. Im Abschnitt 4.3 werden die daraus erhobenen statistischen Daten vorgestellt.

4.1 Auswertung der klinisch und apparativ gewonnenen Daten

Im Folgenden werden die mit dem neuen Verfahren „Rheumascan“ gewonnenen Bilder von jedem Probanden / Patienten gezeigt. Die hiermit, sowie durch die klinische Untersuchung und, falls vorhanden, durch Röntgen und MRT gewonnenen Daten wurden tabellarisch zusammengefasst, siehe auch Anhang 3.1 bis 3.3.

Nach dem Erfassen der klinisch und apparativ gewonnenen Daten wurden diese aufgearbeitet: aussagekräftige Ergebnisse ergaben sich durch Zusammenfassen der Befunde der Gelenkreihen.

Außerdem wurden für jeden Probanden bzw. Patienten getrennt alle mit dem „Rheumascan“ ermittelten Helligkeitswerte entsprechend dem Aufleuchten und der Einteilung in Werte der Skala von 0 bis 3 in einer Gelenkreihe (MCP, PIP, DIP, HG) addiert und somit ein Gesamtwert errechnet.

4.1.1 Probanden

Nachstehend finden sich die Bilder von Probanden, die vom Auswerter subjektiv als die Bilder ausgewählt wurden, bei denen die Intensität der detektierten Fluoreszenzemission maximal war.

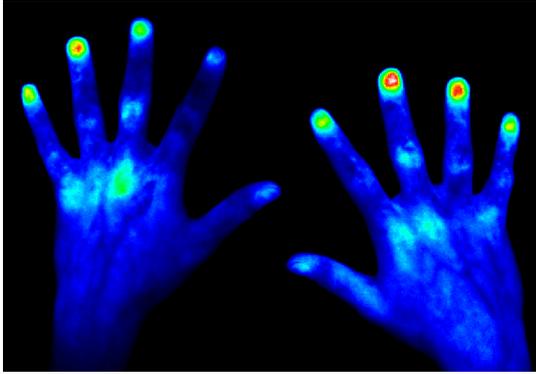


Abb. 4.1: maximale Helligkeitswerte bei Proband 007

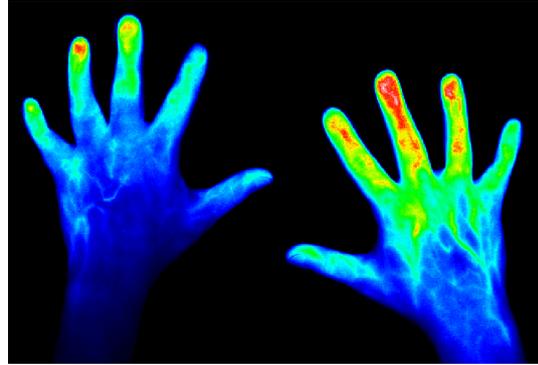


Abb. 4.2: maximale Helligkeitswerte bei Proband 010



Abb. 4.3: maximale Helligkeitswerte bei Proband 013



Abb. 4.4: maximale Helligkeitswerte bei Proband 014

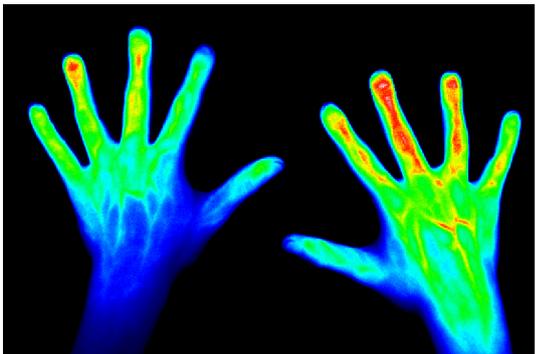


Abb. 4.5: maximale Helligkeitswerte bei Proband 021

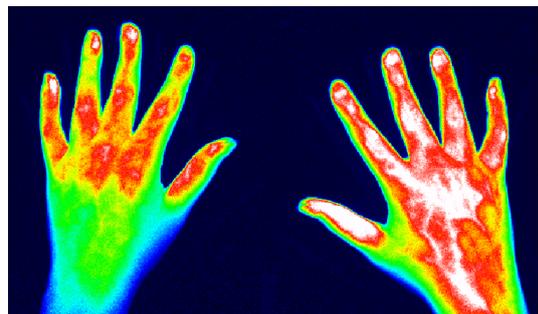


Abb. 4.6: maximale Helligkeitswerte bei Proband 022



Abb. 4.7: maximale Helligkeitswerte bei Proband 029



Abb. 4.8: maximale Helligkeitswerte bei Proband 030



Abb. 4.9: maximale Helligkeitswerte bei Proband 031



Abb. 4.10: maximale Helligkeitswerte bei Proband 032



Abb. 4.11: maximale Helligkeitswerte bei Proband 033



Abb. 4.12: maximale Helligkeitswerte bei Proband 034

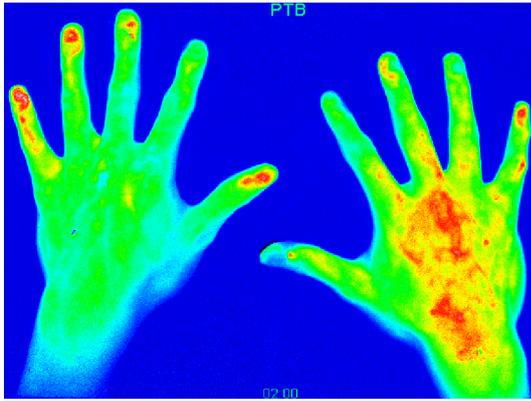


Abb. 4.13: maximale Helligkeitswerte bei Proband 035



Abb. 4.14: maximale Helligkeitswerte bei Proband 036

Bei der Durchsicht der im Rheumascan-Verfahren gewonnenen Bilder von Probanden zeigte sich ein Aufleuchten über verschiedenen Gelenken. Dies war über alle Gelenkreihen verteilt und niedriger Intensität, zumeist entsprechend „1“ der semiquantitativen Skala. Aufleuchten der Intensität „2“ fand sich gehäuft in der mittleren Gelenkreihe PIP. Die Verteilung der erfassten Lichtintensität ist in Abb. 4.15 dargestellt.

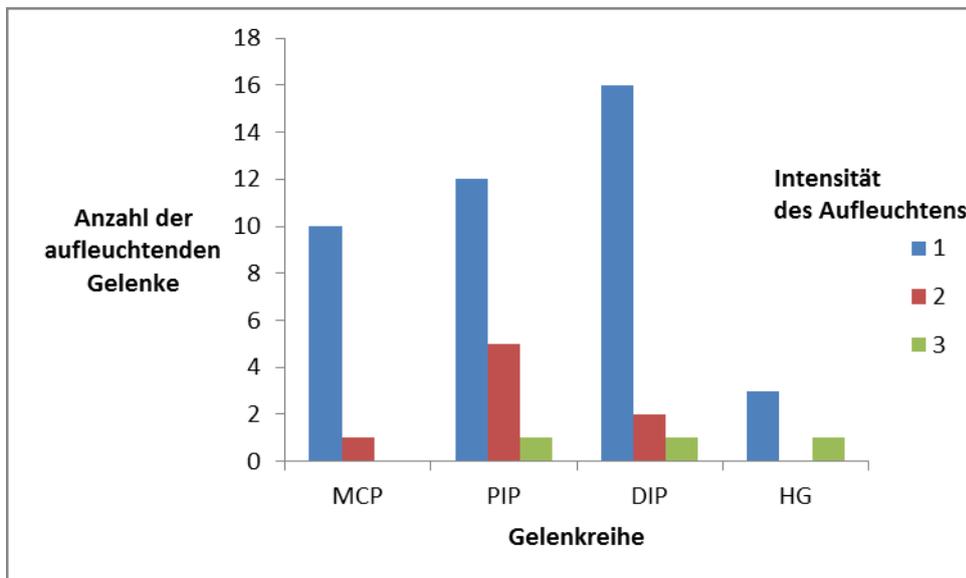


Abb. 4.15: Summarische Darstellung der im Rheumascan gesehenen Intensität des Aufleuchtens über den Gelenkreihen MCP, PIP, DIP und HG bei Probanden

In der klinischen Untersuchung der Probanden fand sich bei keinem Patienten eine Schwellung oder Druckschmerzhaftigkeit der Fingergelenke bzw. des Handgelenks. Eine tabellarische Darstellung der Befunde findet sich in Anhang 3.1.

4.1.2 Arthrosepatienten

Im Folgenden finden sich die Bilder von Arthrosepatienten, die vom Auswerter subjektiv als die Bilder ausgewählt wurden, bei denen die Intensität der detektierten Fluoreszenzemission maximal war.

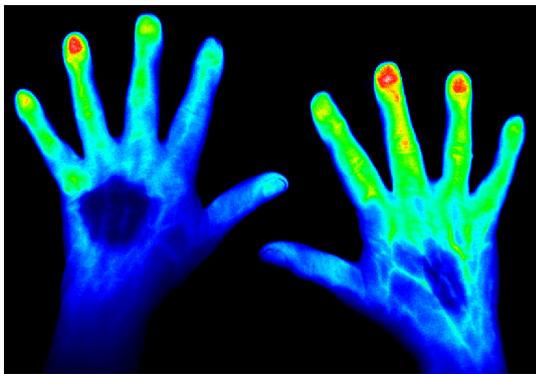


Abb. 4.16: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 009



Abb. 4.17: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 012



Abb. 4.18: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 015



Abb. 4.19: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 019



Abb. 4.20: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 024

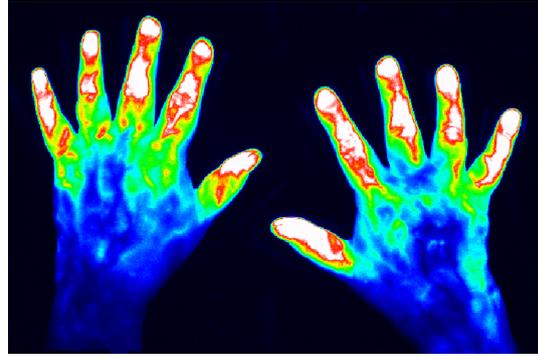


Abb. 4.21: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 026

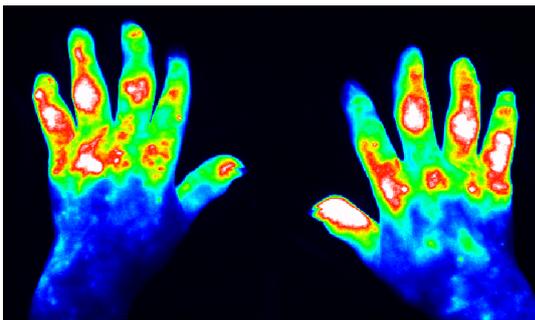


Abb. 4.22: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 027

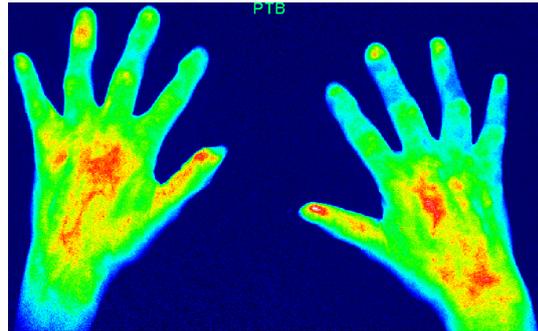


Abb. 4.23: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 037

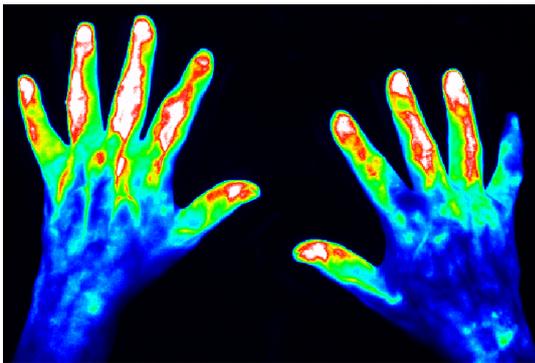


Abb. 4.24: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 041



Abb. 4.25: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 042



Abb. 4.26: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 043



Abb. 4.27: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 044

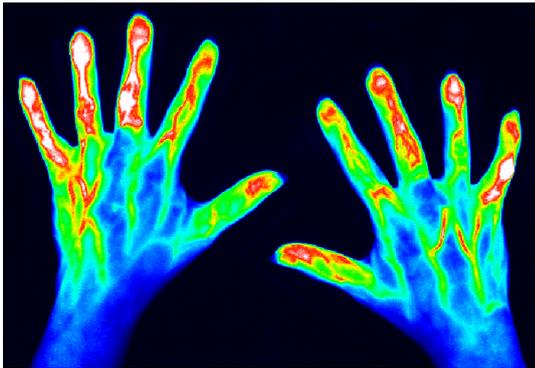


Abb. 4.28: maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 045

Bei der Untersuchung der Arthrosepatienten im Rheumascan-Verfahren sah man häufig Aufleuchten über den Gelenken. Dieses zeigte eine ungleichmäßige Verteilung: betroffen waren insbesondere die mittlere Gelenkreihe PIP, bei der sich die größte Häufung von Aufleuchten der Intensität „2“ und der Intensität „3“ zeigte, sowie der distalen Gelenkreihe DIP, deren Aufleuchten gehäuft der Intensität „1“ zugeordnet wurde; siehe auch Abb. 4.29. In der Gelenkreihe MCP wurde insgesamt weniger Aufleuchten registriert, dieses wurde zumeist den Intensitäten „1“ oder „2“ zugeordnet. In der Gelenkreihe HG wurde Aufleuchten selten gesehen.

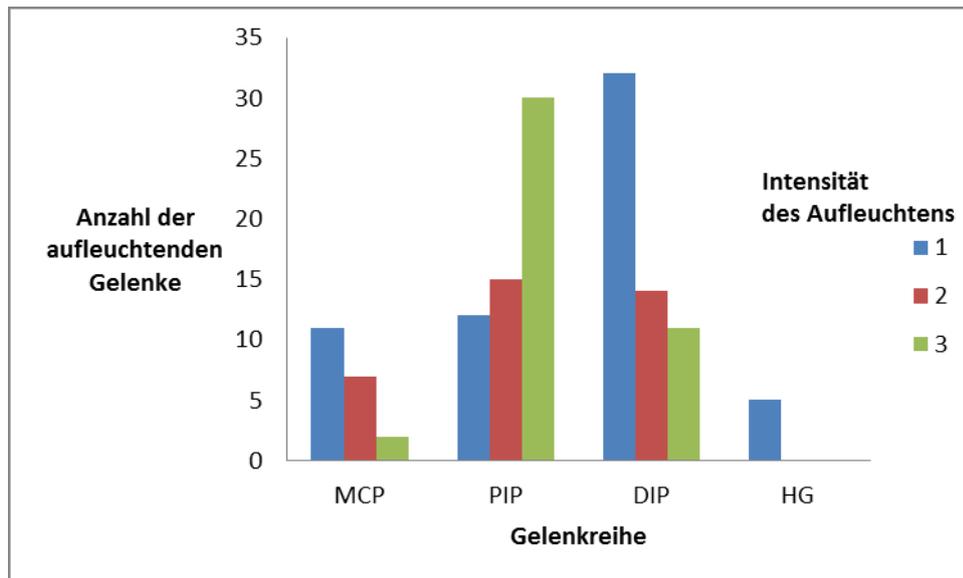


Abb. 4.29: summarische Darstellung der im Rheumascan gesehenen Intensität des Aufleuchtens über den Gelenkreihen MCP, PIP, DIP und HG bei Arthrosepatienten

Erwartungsgemäß fanden sich bei der klinischen Untersuchung von Arthrosepatienten eine hohe Anzahl geschwollener und / oder druckschmerzhafter Gelenke, gleichmäßig über die Gelenkreihen verteilt. Auch die Röntgenuntersuchungen zeigten eine Vielzahl arthrosentypischer Veränderungen, insbesondere in den Gelenkreihen DIP, PIP und HG. Arthritiszeichen fanden sich in den MRT-Untersuchungen selten. Tabelle 4.1 zeigt eine Zusammenfassung der Befunde; eine detaillierte Darstellung findet sich in Anhang 3.2. Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der pro Gelenkreihe und pro Untersuchung erfassten Gelenke zeigt Abbildung 4.30 zur besseren Veranschaulichung der Befunde das Verhältnis der Anzahl der betroffenen Gelenke zu der Anzahl der jeweils untersuchten Gelenke. Dabei zeigt sich, dass in der Röntgenuntersuchung Arthrosezeichen in allen Gelenkreihen gesehen wurden, insbesondere in den Gelenkreihen DIP und HG waren fast alle untersuchten Gelenke betroffen. Schwellung und Druckschmerz der Gelenke dagegen finden sich, mit Ausnahme der Handgelenke, in weniger als der Hälfte der untersuchten Gelenke. Arthritiszeichen wurden im MRT in den Gelenkreihen MCP und PIP selten gesehen.

Arthrosepatienten (Anzahl)				
	Schwellung	Druckschmerz	Arthrosezeichen im Rö	Arthritiszeichen im MRT
MCP	44	19	50	4
PIP	49	25	67	3
DIP	66	34	107	0
HG	17	17	22	0

Tab. 4.1: summarische Zusammenfassung der klinisch und apparativ gewonnen Befunde bei Arthrosepatienten

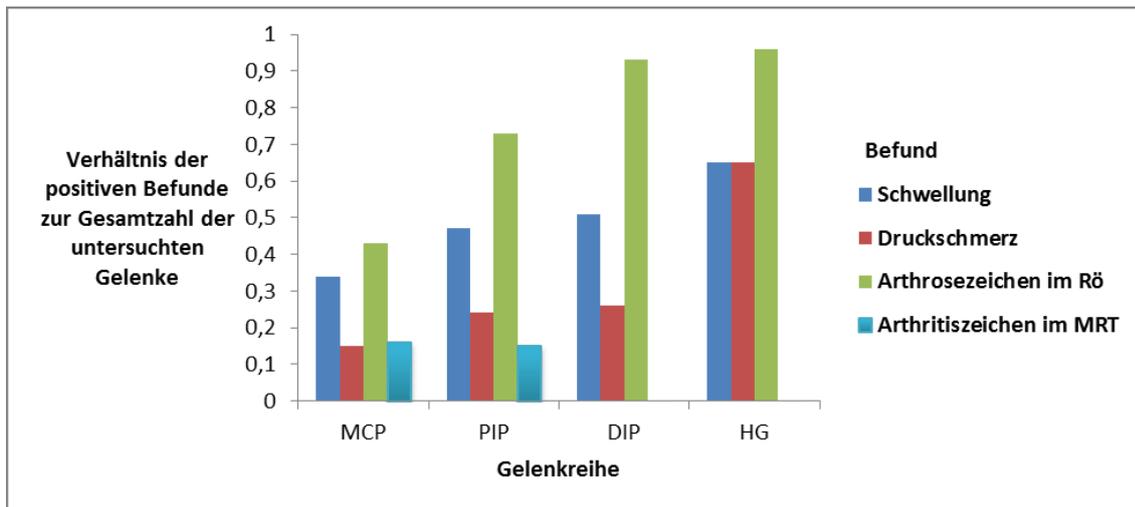


Abb. 4.30: Darstellung der Relation der Gelenke, die in der klinischen und apparativen Untersuchung bei Arthrosepatienten positive Befunde zeigen, zu der Gesamtanzahl der jeweils untersuchten Gelenke

4.1.3 Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Hier werden die Bilder von Patienten mit Rheumatoider Arthritis („Rheumapatienten“) gezeigt, die vom Auswerter subjektiv als die Bilder ausgewählt wurden, bei denen die Intensität der detektierten Fluoreszenzemission maximal war.



Abb. 4.31: maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 008



Abb. 4.32: maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 011



Abb. 4.33: maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 016

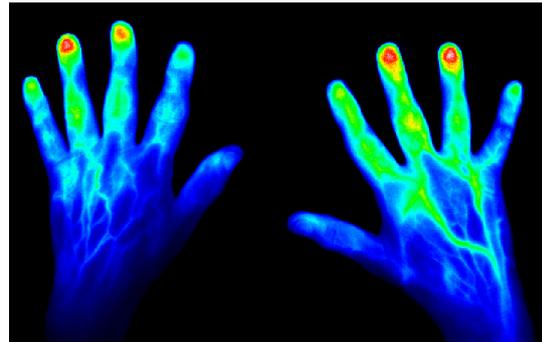


Abb. 4.34: maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 017

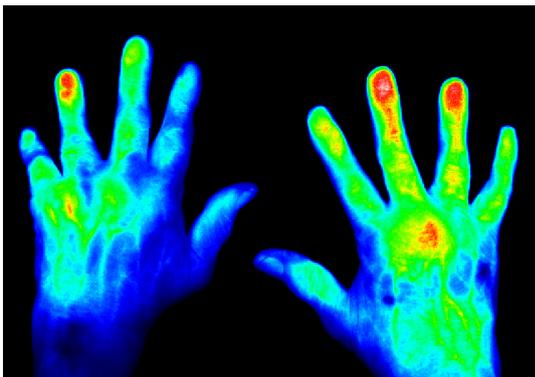


Abb. 4.35: maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 018

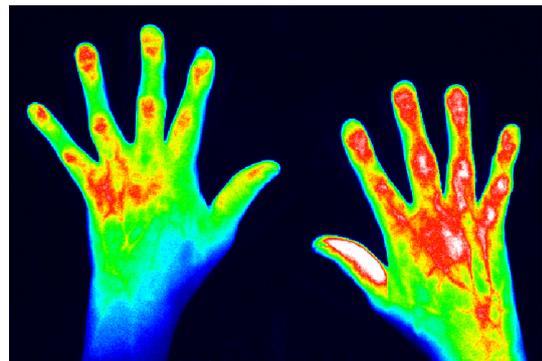


Abb. 4.36: maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 023

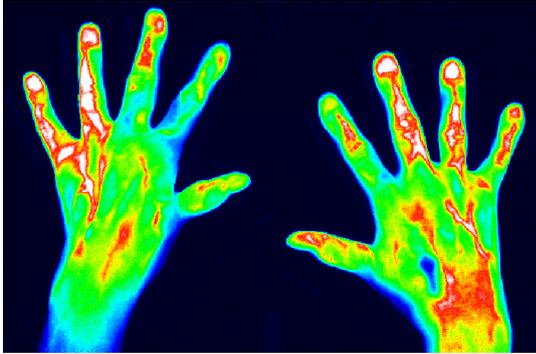


Abb. 4.37: maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 025

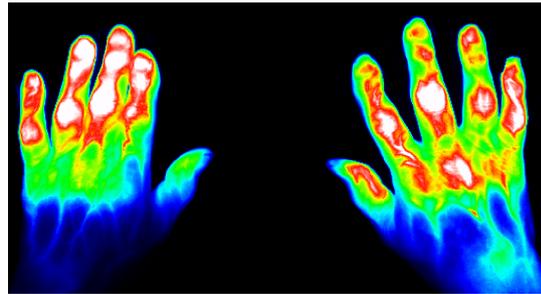


Abb. 4.38: maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 028



Abb. 4.39: maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 038



Abb. 4.40: maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 039



Abb. 4.41: maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 040

Im Rheumascan-Verfahren zeigte sich bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis häufig ein Aufleuchten über den Gelenken. Dies wurde am häufigsten über der mittleren Gelenkreihe PIP gesehen, dabei waren die Intensitäten gleichmäßig verteilt. Über der distalen Gelenkreihe DIP zeigte sich das Aufleuchten zumeist mit einer Intensität von „1“. Die Intensität „3“ wurde auch über den Gelenkreihen MCP und DIP gesehen, siehe auch Abb. 4.42. In der Gelenkreihe HG wurde Aufleuchten nur selten gesehen.

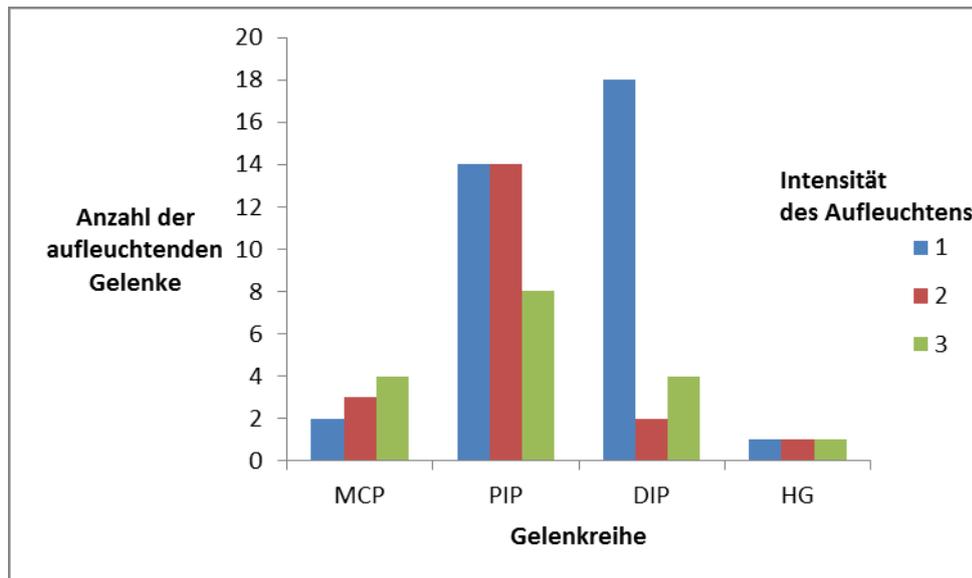


Abb. 4.42: summarische Darstellung der im Rheumascan gesehenen Intensität des Aufleuchtens über den Gelenkreihen MCP, PIP, DIP und HG bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Bei der klinischen Untersuchung der Patienten mit Rheumatoider Arthritis fanden sich eine hohe Anzahl geschwollener und / oder druckschmerzhafter Gelenke insbesondere in den Gelenkreihen MCP und PIP. In den Röntgenuntersuchungen wurden arthrotische Gelenkveränderungen zumeist in der Gelenkreihe DIP gesehen, rheumatische Gelenkveränderungen zeigte das Röntgen gehäuft in den Gelenkreihen MCP und PIP. Im MRT waren Arthritiszeichen in den Gelenkreihen MCP und PIP zu finden. Tabelle 4.2 zeigt eine summarische Zusammenfassung der erhobenen Befunde; in den Tabellen in Anhang 3.3 sind die Untersuchungsbefunde detailliert dargestellt.

Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der pro Gelenkreihe und pro Untersuchung erfassten Gelenke wurde das Verhältnis der Anzahl der betroffenen Gelenke zu der Anzahl der jeweils untersuchten Gelenke bestimmt. Dies wird in Abbildung 4.43 dargestellt. Dabei zeigt sich, dass Arthrosezeichen im Röntgen bei einem hohen Prozentsatz der untersuchten Gelenke in den Gelenkreihen DIP und HG zu sehen sind, während Rheumazeichen im Röntgen in fast allen Gelenken der Gelenkreihen MCP und PIP zu sehen waren, zu einem geringeren Anteil auch in der Gelenkreihe HG. Arthritiszeichen im MRT finden sich seltener, betroffen sind die Gelenkreihen MCP und PIP.

Rheumapatienten (Anzahl)					
	Schwellung	Druckschmerz	Arthrosezeichen im Röntgen	Rheumazeichen im Röntgen	Arthritiszeichen im MRT
MCP	43	43	3	63	4
PIP	39	36	10	50	4
DIP	13	6	53	8	1
HG	6	14	9	8	0

Tab. 4.2: summarische Zusammenfassung der klinisch und apparativ gewonnenen Befunde bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

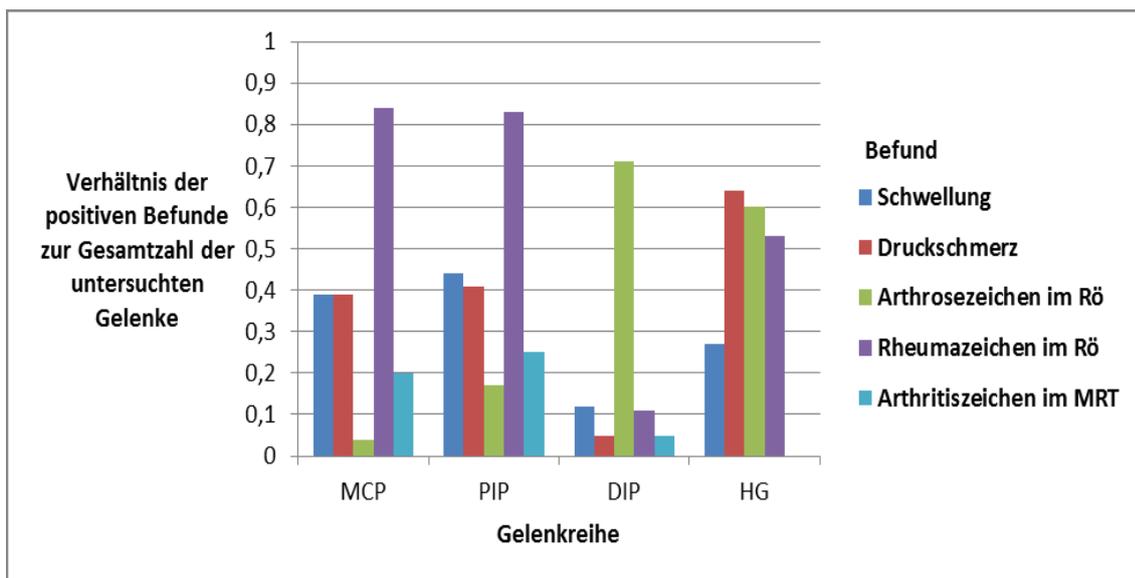


Abb. 4.43: Darstellung der Relation der Gelenke, die in der klinischen und apparativen Untersuchung bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis positive Befunde zeigen, zu der Gesamtanzahl der jeweils untersuchten Gelenke

4.2 Vergleich der erhobenen Daten

Die entsprechend der Gelenkreihen zusammengefassten Daten wurden in einem nächsten Schritt miteinander verglichen:

Nachdem für jeden Probanden bzw. Patienten getrennt alle mit dem „Rheumascan“ ermittelten Helligkeitswerte entsprechend dem Aufleuchten und der Einteilung in Werte der Skala von 0 bis 3 in einer Gelenkreihe (MCP, PIP, DIP, Handgelenk) addiert und somit ein Gesamtwert errechnet wurde, wurde außerdem ermittelt, wie oft in der jeweiligen Gelenkreihe bei dem jeweiligen Patienten bzw. Probanden das Aufleuchten mit dem klinisch erhobenen Befund sowie mit dem mit Röntgen oder MRT erhobenen Befund übereinstimmte. Somit wurde beispielsweise die Übereinstimmung „Aufleuchten des Gelenks (Wert 1 bis 3)“ mit dem Befund „Schwellung vorhanden“ mit einem '+' bewertet, ebenso erhielt die Übereinstimmung „kein Aufleuchten des Gelenks (Wert 0)“ mit dem Befund „keine Schwellung vorhanden“ ein '+'. Mit einem '-' wurde dementsprechend die fehlende Übereinstimmung bei „Aufleuchten des Gelenks (Wert 1 bis 3)“ mit dem Befund „keine Schwellung vorhanden“ bzw. bei „kein Aufleuchten des Gelenks (Wert 0)“ mit dem Befund „Schwellung vorhanden“ bewertet. Mit den übrigen Befunden wurde analog verfahren.

Diese Daten wurden tabellarisch zusammengefasst und finden sich in Anhang 4.1 bis 4.3. Zur weiteren statischen Aufarbeitung wurden sie für alle Probanden, Arthrosepatienten bzw. Rheumapatienten entsprechend der Gelenkreihen summiert. Somit konnten die Daten untereinander verglichen werden.

4.2.1 Vergleich der erhobenen Befunde bei Probanden

Bei Probanden fanden sich in der klinischen Untersuchung weder Druckschmerz noch Schwellung über den Finger- und Handgelenken. Somit wurde jedes Aufleuchten im Rheumascan-Verfahren über einem Gelenk mit einem „-“ bewertet.

Aufleuchten konnte man insbesondere in den Gelenkreihen PIP und DIP sehen, zu einem geringeren Ausmaß in den Gelenkreihen MCP und HG.

Beim Vergleich des Aufleuchtens mit den klinisch erfassten Befunden Schwellung und Druckschmerz des Gelenkes fand sich zumeist Übereinstimmung („+“). In absteigender

Häufigkeit zeigte sich in den Gelenkreihen PIP, DIP und HG eine fehlende Übereinstimmung („-“) bei maximal ca. einem Fünftel der Gelenke, siehe auch Tab. 4.3.

Probanden					
Lokalisation	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	12	129	11	129	11
PIP	25	93	19	93	19
DIP	23	119	21	119	21
Handgelenk	6	24	4	24	4

Tab. 4.3: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei allen Probanden

4.2.2 Vergleich der erhobenen Befunde bei Arthrosepatienten

In der klinischen Untersuchung der Arthrosepatienten fanden sich oft Druckschmerz und Schwellung über den Finger- und Handgelenken, ebenso wurden in den Röntgenuntersuchungen arthrotische Veränderungen gesehen. Zeichen der Arthritis im MRT wurden bei Arthrosepatienten kaum gesehen, siehe auch 4.1.2.

Aufleuchten im Rheumascan-Verfahren konnte man in den drei Gelenkreihen MCP, PIP und DIP sehen, selten dagegen in der Gelenkreihe HG.

Wie in Tab. 4.4 zusammengefasst, konnte bei dem Vergleich von Aufleuchten und Schwellung des Gelenks zumeist eine Übereinstimmung („+“) in den Gelenkreihen MCP, PIP und DIP gefunden werden, während eine fehlende Übereinstimmung („-“) öfter in der Gelenkreihe HG ermittelt wurde.

Deutlich häufiger stimmte das Aufleuchten mit dem Druckschmerz über dem Gelenk in den Gelenkreihen MCP und DIP überein, während Übereinstimmung und fehlende Übereinstimmung in den Gelenkreihen PIP und HG etwa gleich verteilt waren.

Der Vergleich von Aufleuchten und Arthrosezeichen des Gelenks im Röntgen entsprach sich in den Gelenkreihen MCP und PIP überwiegend, in der Gelenkreihe DIP deckten diese sich seltener und in der Gelenkreihe HG fast gar nicht.

Aufleuchten im Rheumascan-Verfahren und Arthritiszeichen des Gelenks im MRT stimmte in den drei Gelenkreihen MCP, PIP und DIP zumeist überein, in der

Gelenkreihe HG waren Übereinstimmung und fehlende Übereinstimmung fast gleich verteilt.

Arthrosepatienten									
Lokalisation	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Röntgen: Arthrose		MRT: Arthritis	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	33	73	57	92	38	62	53	21	4
PIP	153	57	47	49	55	54	38	17	3
DIP	108	59	71	77	53	54	61	17	8
Handgelenk	5	12	14	14	12	6	17	3	2

Tab. 4.4: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei allen Arthrosepatienten

4.2.3 Vergleich der erhobenen Befunde bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Patienten mit Rheumatoider Arthritis zeigten in der klinischen Untersuchung oft Druckschmerz und Schwellung über den Finger- und Handgelenken, außerdem wurden in der Röntgenuntersuchung arthrotische und rheumatypische Veränderungen, sowie im MRT Zeichen der Arthritis gesehen, wie unter 4.1.3 detailliert aufgeführt.

Tab. 4.5 fasst die Vergleiche bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis zusammen. Aufleuchten und Schwellung des Gelenks stimmte in allen Gelenkreihen überwiegend überein („+“), wobei die Deckungsgleichheit in der Gelenkreihe PIP am wenigsten ausgeprägt war, während sie in den Gelenkreihen DIP und HG am häufigsten war.

Bei dem Vergleich von Aufleuchten und Druckschmerz des Gelenks fand sich in der Gelenkreihe HG zumeist eine fehlende Übereinstimmung („-“), während in den anderen Gelenkreihen die Übereinstimmung überwog. In der Gelenkreihe DIP war diese am stärksten ausgeprägt.

Aufleuchten im Rheumascan-Verfahren und Arthrosezeichen des Gelenks im Röntgen stimmte in der Gelenkreihe MCP gut überein, während in der Gelenkreihe PIP Übereinstimmung und fehlende Übereinstimmung ausgeglichen waren und in den Gelenkreihen DIP und HG die fehlende Übereinstimmung überwog.

In der Gelenkreihe DIP fand sich bei dem Vergleich von Aufleuchten und Rheumazeichen des Gelenks im Röntgen überwiegend Deckungsgleichheit, während diese in den anderen Gelenkreihen seltener war. In der Gelenkreihe MCP war diese am wenigsten ausgeprägt.

In der Mehrzahl der Untersuchungen mittels MRT fand sich Übereinstimmung von Aufleuchten im Rheumascan-Verfahren und Arthritiszeichen des Gelenks. Am ausgeprägtesten war diese in der Gelenkreihe HG, in der keine fehlende Übereinstimmung auftrat, in der Gelenkreihe PIP war sie am geringsten ausgeprägt.

Patienten mit Rheumatoider Arthritis											
Lokalisation	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Röntgen: Arthrose		Röntgen: Rheuma		MRT: Arthritis	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	20	68	42	71	39	65	10	17	58	16	4
PIP	66	49	39	52	36	33	27	27	33	10	6
DIP	34	79	31	83	27	36	39	45	30	16	4
Handgelenk	6	15	7	7	15	6	9	7	8	4	0

Tab. 4.5: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei allen Patienten mit Rheumatoider Arthritis

4.3 Vergleich der drei Studienpopulationen

Im nächsten Schritt wurden die unter 4.2 ermittelten Daten mittels P-Plot und Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Die meisten Daten waren sowohl im Kolmogorov-Smirnov-Test als auch in den Histogrammen des P-Plots normalverteilt. Da es sich um ordinalskalierte Daten handelte, wurden im Folgenden nicht-parametrische Tests verwendet; diese eignen sich auch für nicht normalverteilte Daten.

Die Summen des Aufleuchtens der im Rheumascan-Verfahren generierten Bilder in den Gelenkreihen wurden zwischen den Studienpopulationen verglichen, um herauszufinden, ob sich die im Rheumascan-Verfahren ermittelten Helligkeitswerte unterscheiden. Zunächst wurde untersucht, ob sich die Daten aller drei Populationen, Probanden, Arthrosepatienten und Patienten mit Rheumatoider Arthritis, unterscheiden. Da sich dabei zeigte, dass die Studienpopulationen verschieden sind, wurde anschließend verglichen, ob sich die Werte der Patienten mit Rheumatoider Arthritis von denen der Probanden und von denen der Arthrosepatienten unterscheiden.

4.3.1 Vergleich aller drei Studienpopulationen

Im ersten Schritt wurden die in 4.2 ermittelten Summen des Aufleuchtens über den Gelenkreihen der drei Studienpopulationen Probanden, Arthrosepatienten und Patienten mit Rheumatoider Arthritis mittels Kruskal-Wallis-Test untereinander verglichen.

Beim Vergleich der PIP dieser drei Stichproben wurde ein p-Wert von 0,027 errechnet. Hier zeigte sich also ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten des Aufleuchtens, während der Vergleich der anderen Gelenkreihen p-Werte von über 0,05 ergab; alle p-Werte sind in Tab. 4.6 aufgelistet. Somit konnte mit dem Rheumascan-Verfahren nur über der Gelenkreihe PIP einen statistisch signifikanter Unterschied der drei Populationen ermittelt werden.

Um diesen gefundenen Unterschied besser einordnen zu können und auf eine Relevanz bezüglich der Fähigkeit des Rheumascan-Verfahrens zur Unterscheidung zwischen an Rheumatoider Arthritis erkrankter Patienten von gesunden Probanden bzw. von Arthrosepatienten zu erkennen, wurden diese Populationen im Folgenden getrennt voneinander statistisch untersucht.

Kruskal-Wallis-Test: Vergleich aller drei Stichproben				
	MCP	PIP	DIP	HG
p-Wert	0,378	0,027	0,062	0,914

Tab. 4.6: statistischer Vergleich des Aufleuchtens bei allen drei Stichproben

4.3.2 Vergleich von Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Probanden

Die erhobenen Daten des Aufleuchtens über den Gelenken waren normalverteilt und die Populationen der Patienten mit Rheumatoider Arthritis und der Probanden voneinander unabhängig. Der Mann-Whitney-U-Test wurde angewendet.

Der Vergleich des im Rheumascan-Verfahren ermittelten Aufleuchtens bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Probanden ergab über allen Gelenkreihen p-Werte über dem Signifikanzniveau von 0,05, wie in Tab. 4.7 zu sehen. Somit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied des Aufleuchtens zwischen diesen zwei Studienpopulationen gefunden werden.

Mann-Whitney-U-Test: Vergleich von RA-Patienten mit Probanden				
	MCP	PIP	DIP	HG
p-Wert	0,244	0,095	0,403	0,809

Tab. 4.7: statistischer Vergleich des Aufleuchtens bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und bei Probanden

4.3.3 Vergleich von Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Arthrosepatienten

Auch für den Vergleich der Daten des Aufleuchtens über den Gelenken der Patienten mit Rheumatoider Arthritis und der Arthrosepatienten konnte der Mann-Whitney-U-Test angewendet werden. Wie Tab. 4.8 entnommen werden kann, zeigten die Resultate hier ebenfalls p-Werte über dem Signifikanzniveau von 0,05. Somit findet sich beim

Vergleich von gesehenem Aufleuchten im Rheumascan-Verfahren gleichfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen Populationen.

Mann-Whitney-U-Test: Vergleich von RA-Patienten mit Arthrosepatienten				
	MCP	PIP	DIP	HG
p-Wert	0,955	0,228	0,167	0,776

Tab. 4.8: statistischer Vergleich des Aufleuchtens bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und bei Arthrosepatienten

Der in Abschnitt 4.3.1 gefundene statistisch signifikante Unterschied zwischen den drei Studienpopulationen konnten also nicht mit den Ergebnissen, die beim Vergleich von Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Probanden bzw. mit Arthrosepatienten gefunden wurden, erklärt werden. Somit wurde als nächster Schritt auch ein Vergleich der Arthrosepatienten mit Probanden durchgeführt.

4.3.4 Vergleich von Arthrosepatienten mit Probanden

Die Voraussetzungen für die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests waren in diesem Fall ebenfalls gegeben und dieser wurde angewendet.

Beim Vergleich von gesehenem Aufleuchten im Rheumascan-Verfahren über den Gelenkreihen PIP und DIP konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Arthrosepatienten und Probanden gefunden werden, wie Tab. 4.9 zu entnehmen ist. Dagegen fand sich über den Gelenkreihen MCP und HG kein statistisch signifikanter Unterschied des Aufleuchtens.

Damit kann das Ergebnis des Vergleichs aller drei Stichproben unter 4.3.1 erklärt werden: die hohe statistische Signifikanz des Vergleichs von gesehenem Aufleuchten über der Gelenkreiche PIP zwischen den Studienpopulationen Arthrosepatienten und Probanden erklärt das Ergebnis des Vergleichs aller drei Stichproben.

Mann-Whitney-U-Test: Vergleich von Arthrosepatienten mit Probanden				
	MCP	PIP	DIP	HG
p-Wert	0,350	0,019	0,025	0,943

Tab. 4.9: statistischer Vergleich des Aufleuchtens bei Patienten mit Arthrosepatienten und bei Probanden

4.4 Vergleich der mit dem Rheumascan bei Rheumapatienten erhobenen Befunde

Das zweite Ziel dieser Untersuchung war zu prüfen, ob die bei Patienten mit gesicherter Rheumatoider Arthritis (RA) erhobenen Befunde Schwellung des Gelenks, Druckschmerzhaftigkeit des Gelenks, Arthrosezeichen im Röntgen, Rheumazeichen im Röntgen und Arthritiszeichen im MRT mit dem Aufleuchten über den Gelenken im Rheumascan-Verfahren übereinstimmen.

Eine geeignete statistische Methode dazu ist die Ermittlung der Likelihood Ratio (LR). Die positive Likelihood Ratio (LR+) gibt an, ob die untersuchte Kondition (z. B. „Schwellung“) vorhanden ist, wenn der Test (Aufleuchten über dem Gelenk) positiv ist. Die negative Likelihood Ratio (LR-) gibt an, ob die untersuchte Kondition vorhanden ist, obwohl der Test negativ ist. Die Bedeutung der LR-Werte wurde in Tab. 3.7 im Einzelnen angegeben.

Zur Berechnung der LR werden zunächst sowohl Sensitivität als auch Spezifität errechnet. Diese werden im Folgenden in den Tabellen mit angegeben.

4.4.1 Rheumascan und Schwellung der Gelenke

Die Auswertung des Vergleichs der im Rheumascan-Verfahren gewonnenen Bilder mit der klinischen Untersuchung „Schwellung des Gelenks“ ist in Tab. 4.10 zusammengefasst. In allen Gelenkreihen wurde eine LR+ und eine LR- errechnet, die eine dürftige Übereinstimmung der Befunde angibt. Somit wird die Schwellung des Gelenks bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis nicht im Rheumascan-Verfahren angezeigt.

	Aufleuchten & Schwellung			
	MCP	PIP	DIP	HG
Sensitivität	0,12	0,46	0,23	0,17
Spezifität	0,94	0,63	0,78	0,88
LR +	2	1,24	1,05	1,42
LR -	0,94	0,86	0,99	0,94

Tab. 4.10: Patienten mit RA: Sensitivität, Spezifität sowie LR beim Vergleich von Aufleuchten über den Gelenken im Rheumascan-Verfahren und Schwellung des Gelenks

4.4.2 Rheumascan und Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke

Bei dem Vergleich der im Rheumascan-Verfahren gewonnenen Bilder mit der klinischen Untersuchung „Druckschmerzhaftigkeit des Gelenks“ wird in der Gelenkreihe MCP eine LR+ von 5,33 und eine LR- von 0,87 errechnet. Dies entspricht einer guten Übereinstimmung bzw. einer dürftigen Übereinstimmung. Die weiteren Werte, die eine dürftige Übereinstimmung anzeigen, sind der Tab. 4.11 zu entnehmen.

Somit zeigt sich, dass die Druckschmerzhaftigkeit des Gelenks bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis im Rheumascan-Verfahren in der Gelenkreihe MCP zuverlässig angezeigt wird, in den weiteren Gelenkreihen dagegen nicht angezeigt wird.

	Aufleuchten & Druckschmerz			
	MCP	PIP	DIP	HG
Sensitivität	0,16	0,5	0,2	0,07
Spezifität	0,97	0,65	0,87	0,75
LR +	5,33	1,43	0,91	0,28
LR -	0,87	0,77	1,03	1,24

Tab. 4.11: Patienten mit RA: Sensitivität, Spezifität sowie LR beim Vergleich von Aufleuchten über den Gelenken im Rheumascan-Verfahren und Druckschmerzhaftigkeit des Gelenks

4.4.3 Rheumascan und Arthrosezeichen im Röntgen

Die Werte der Likelihood Ratio des Vergleichs der im Rheumascan-Verfahren gewonnenen Bilder mit der Röntgenuntersuchung „Arthrosezeichen des Gelenks“ können der Tab. 4.12 entnommen werden. Die Arthrosezeichen des Gelenks im Röntgen in der Gelenkreihe PIP wurden mit einer LR+ von 1,60 und einer LR- von 0,40 angezeigt. Dies entspricht einer dürftigen Übereinstimmung, bzw. einer angemessenen Übereinstimmung, die manchmal aussagekräftig ist. In den weiteren Gelenkreihen konnte keine angemessene Übereinstimmung ermittelt werden.

Die Auswertung des Vergleichs der im Rheumascan-Verfahren gewonnenen Bilder mit der Röntgenuntersuchung „Arthrosezeichen des Gelenks“ ergibt, dass die Arthrosezeichen des Gelenks im Röntgen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis im Rheumascan-Verfahren in der Gelenkreihe PIP mit geringer Zuverlässigkeit angezeigt werden.

	Aufleuchten & Arthrosezeichen im Rö			
	MCP	PIP	DIP	HG
Sensitivität	0	0,8	0,34	0,11
Spezifität	0,9	0,5	0,82	0,83
LR +	0	1,6	1,89	0,65
LR -	1,11	0,4	0,8	1,07

Tab. 4.12: Patienten mit RA: Sensitivität, Spezifität sowie LR beim Vergleich von Aufleuchten über den Gelenken im Rheumascan-Verfahren und Arthrosezeichen des Gelenks im Röntgen

4.4.4 Rheumascan und Rheumazeichen im Röntgen

Die Auswertung des Vergleichs der im Rheumascan-Verfahren gewonnenen Bilder mit der radiologischen Untersuchung „Rheumazeichen des Gelenks“ mittels Likelihood Ratio ergibt, dass die Rheumazeichen des Gelenks im Röntgen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis nicht im Rheumascan-Verfahren angezeigt werden. Die Werte der LR+ und LR- sind in Tab. 4.13 detailliert aufgeführt.

	Aufleuchten & Rheumazeichen im Rö			
	MCP	PIP	DIP	HG
Sensitivität	0,1	0,48	0	0,13
Spezifität	0,92	0,2	0,67	0,86
LR +	1,25	0,6	0	0,93
LR -	0,98	2,6	1,49	1,01

Tab. 4.13: Patienten mit RA: Sensitivität, Spezifität sowie LR beim Vergleich von Aufleuchten über den Gelenken im Rheumascan-Verfahren und Rheumazeichen des Gelenks im Röntgen

4.4.5 Rheumascan und Arthritiszeichen in der MRT

Die Werte der LR, die beim Vergleich der im Rheumascan-Verfahren erzeugten Bilder mit den Arthritiszeichen des Gelenks im MRT sind Tab. 4.14 zu entnehmen. Die LR+ der Gelenkreihe DIP entspricht einer angemessenen Übereinstimmung, während in der Gelenkreihe PIP eine dürftige Übereinstimmung festgestellt wird. In beiden Gelenkreihen wurde eine LR- von 0,00 errechnet, die einer exzellenten Übereinstimmung entspricht.

In der Gelenkreihe MCP wurden für die LR Werte ermittelt, die einer angemessenen Übereinstimmung bzw. einer dürftigen Übereinstimmung entsprechen.

Die Arthritiszeichen im MRT der Handgelenkreihe wurden im Rheumascan-Verfahren nicht angezeigt. Deswegen lassen sich keine mathematisch sinnvollen Werte für Sensitivität, LR+ und LR- errechnen.

Zusammenfassend ergibt die Auswertung des Vergleichs der im Rheumascan-Verfahren gewonnenen Bilder mit der MRT Untersuchung „Arthritis des Gelenks“, dass die Arthritiszeichen des Gelenks im MRT bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis im Rheumascan-Verfahren in den Gelenkreihen PIP und DIP sehr zuverlässig angezeigt werden, während die Arthritiszeichen im MRT in der Gelenkreihe MCP mit geringer Zuverlässigkeit angezeigt werden.

	Aufleuchten & Arthritiszeichen im MRT			
	MCP	PIP	DIP	HG
Sensitivität	0,25	1	1	n. m.
Spezifität	0,94	0,5	0,79	1
LR +	4,17	2	4,76	n. m.
LR -	0,8	0	0	n. m.
n. m. = nicht möglich, mathematisch nicht sinnvoll				

Tab. 4.14: Patienten mit RA: Sensitivität, Spezifität sowie LR beim Vergleich von Aufleuchten über den Gelenken im Rheumascan-Verfahren und Arthritiszeichen des Gelenks im MRT

5 Diskussion

5.1 Methodenkritik

Die Auswahl der Probanden und Patienten erfolgte durch Ansprechen in der Klinik, in der Rheumasprechstunde oder im Bekanntenkreis. Dadurch wurde eine Zufälligkeit der Patientenauswahl erreicht, da solange Patienten, die sich unabhängig von der Studie in der Klinik befanden beziehungsweise die Rheumasprechstunde aufsuchten, rekrutiert wurden, bis die Anzahl der zu untersuchenden Patienten erreicht war; eine Randomisierung konnte nicht erreicht werden. Eine Verblindung konnte nicht durchgeführt werden, die Voruntersuchung der Probanden und Patienten wurde von dem Prüfarzt durchgeführt, der auch die Untersuchung mit dem Rheumascanner und ebenso die Auswertung vornahm.

Die Voruntersuchung der Patienten und Probanden wurde durchgeführt, nachdem eine Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité Berlin und die schriftliche Einwilligung der jeweiligen Patienten und Probanden vorlag.

Da gesunde Probanden eher junge Menschen sind, Arthrosepatienten dagegen schon ein höheres Alter erreicht haben und Patienten mit Rheumatoider Arthritis zumeist mittleren bis höheren Alters sind, ergibt sich eine deutlich verschiedene Altersstruktur der Studienpopulationen. Diese wurde bewusst in Kauf genommen, um sicherzustellen, dass die zu untersuchenden Merkmale vorlagen. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass diese Unterschiede in der Altersstruktur eine Auswirkung auf die Ergebnisse haben. Unterschiede könnten unter anderem bestehen bezüglich verschiedener Dicke von Haut- und Unterhautgewebsschichten, verschiedener Durchblutung, veränderter Permeabilität der Haut für Licht, also auch emittierter Fluoreszenz sowie der Ausscheidung von ICG.

In dieser Studie wurden in den Populationen „gesunde Probanden“, „Arthrosepatienten“ und „Patienten mit Rheumatoider Arthritis“ nur eine geringe Anzahl von jeweils 11 bis 14 Probanden bzw. Patienten erreicht. Somit konnte keine repräsentative Auswahl von Patienten mit Rheumatoider Arthritis und von Arthrosepatienten erzielt werden. Dies schränkt die Aussagekraft der ermittelten Daten ein. In einer folgenden Untersuchung

wie unten beschrieben, wäre eine höhere Anzahl von Studienteilnehmern wünschenswert.

In jeder Studienpopulation gab es je einen drop-out. Diese wurden in keiner Auswertung berücksichtigt. Da diese Studienteilnehmer aus verschiedenen Gründen von der Auswertung ausgeschlossen wurden (paravasale Injektion, keine Vene punktierbar, Rückzug der Teilnahme) kann man davon ausgehen, dass sich aufgrund der drop-outs kein systematischer Fehler ergibt.

Die Annahme, dass eine relativ zum Umgebungsgewebe erhöhte Fluoreszenz über entzündeten Gelenken zu sehen ist, scheint schlüssig: Entzündung ruft eine erhöhte Zirkulation von Blut hervor. Dadurch entsteht eine höhere Konzentration von zuvor i. v. injiziertem ICG, welches wiederum eine erhöhte Fluoreszenz hervorruft. Dies konnte am Mäusemodell sowohl für eine künstlich hervorgerufene Borellien-Arthritis [16], als auch bei histologisch gesicherter Rheumatoider Arthritis [19] gezeigt werden.

Im Rahmen der RA_optical_1-Studie wurden Daten erhoben, die keinen Eingang in die Auswertung dieser Arbeit fanden. So wurden die Baseline-findings, d. h. die Angaben der Probanden und Patienten, die sie direkt von Beginn der Untersuchung mit dem Rheumascanner machten, nicht in diese Untersuchung mit aufgenommen, da es sich bei der geringen Anzahl von Probanden und Patienten nur um Einzelfallauswertungen handeln kann. Diese Angaben sind für die Entwicklung einer neuen Software hilfreich, konnten aber im Rahmen von unseren Statistiken nicht berücksichtigt werden.

Auch die Angaben der Probanden und Patienten in der Nachuntersuchung wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Diese Angaben dienten der Sicherstellung der Verträglichkeit des Verfahrens, haben aber keinen Einfluss auf das Ziel unserer Untersuchung.

Ein eventueller Einfluss anderer Erkrankungen der Patienten bzw. der Probanden sowie die eingenommene Medikation konnte aufgrund der Stichprobengröße nicht statistisch ausgewertet werden. Diese können jedoch das Entzündungsgeschehen oder die Durchblutung verändern.

Die bei Probanden und Patienten klinisch erhobenen Daten waren untersucherabhängig. So wurden die Merkmale „Schwellung des Gelenks“ und „Druckschmerz des Gelenks“

von einem Untersucher erhoben. Insbesondere die Druckschmerzhaftigkeit des Gelenks ist von der Stärke des Drucks durch den Untersucher und von dem individuellen Schmerzempfinden des Patienten abhängig. Diese Daten sind jeweils mehrere Tage vor der Untersuchung mit dem Rheumascanner vorgenommen worden, so dass nicht bekannt ist, ob sich diese subjektiven und untersucherabhängigen Daten zum Zeitpunkt der Untersuchung mit dem Rheumascanner schon verändert haben. Andererseits können diese Daten nicht direkt vor der Untersuchung mit dem Rheumascanner vorgenommen werden, da der Druck auf die Gelenke eine Reaktion des Gewebes hervorrufen würde, die möglicherweise mit einer Erhöhung der Durchblutung verbunden wäre.

Die Auswertung der Bilder, die im Rheumascan-Verfahren erzeugt wurden, sind ebenfalls subjektiv vom Auswerter abhängig. Auf die Auswertung haben Einfluss die Auswahl des als maximales Aufleuchten ausgewählten Bildes, die dem Aufleuchten zugeordnete Intensität (Wert 1 bis 3) und die Zuordnung zum Gelenk. In dem ausgewählten Bild leuchten wiederum nicht alle Gelenke mit der jeweils maximalen Intensität auf, gegebenenfalls war diese bereits wieder im Abklingen oder hat das Maximum noch nicht erreicht. Des Weiteren lässt sich anhand der gewonnenen Bilder nicht sicher abgrenzen, ob das Aufleuchten dem Gelenk oder anderen Strukturen, wie darüber liegender Haut oder Gefäßen, zugeordnet werden muss.

Der Abstand der Gelenke zu der detektierenden Kamera sollte konstant sein, um eine zuverlässige Messung der Intensität der Fluoreszenz zu gewährleisten. Dazu wurden die Hände der Probanden und Patienten auf einer vorgeformten Unterlage platziert. Manche Patienten, insbesondere mit arthrotischen Veränderungen der Handgelenke, konnten ihre Hände aufgrund der Deformationen jedoch nicht flach auf der Unterlage auflegen. Durch den veränderten Abstand vom Gelenk zur Kamera könnte die gemessene Intensität verändert sein.

Die Auswertung der Röntgenbilder erfolgte durch einen erfahrenen Rheumatologen, die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte durch einen Radiologen. Aufgrund der etablierten Vorgehensweise der Auswertung dieser Bilder ist diese zuverlässig.

Nicht alle Patienten stimmten der Durchführung einer MRT und / oder eines Röntgens der Hände zu. Dadurch gingen beim Vergleich des neuen Verfahrens mit den etablierten klinischen und apparativen Untersuchungen eine höhere Anzahl von Rheumascan-Bildern in die statistische Auswertung ein als Röntgen- bzw. MRT-Bilder.

Im Rheumascan-Verfahren wurden Bilder erzeugt, die Falschfarben anzeigen. Dabei werden Fluoreszenzwerte relativ zum Umgebungsgewebe einer Farbe zugeordnet. Dieses Vorgehen ist sinnvoll, da dadurch auch bei erhöhter Fluoreszenz des umgebenden Gewebes durch die in allen durchbluteten Geweben zunehmende ICG-Konzentration eine Abgrenzung der erhöhten Anreicherung an den Gelenken deutlicher sichtbar wird. Diese Farben werden für jedes Bild des Filmes neu berechnet, so dass die der Farbe zugrundeliegende Konzentration von ICG bzw. die Stärke der Fluoreszenz nicht einer Farbe zugeordnet werden kann. Dies betrifft sowohl die Bilder eines Patienten als auch die Bilder im Vergleich verschiedener Patienten.

Die Ergebnisse der klinischen und apparativen Untersuchungen wurden entsprechend der Gelenkreihen zusammengefasst. Dies erfolgte, da bekannt ist, dass gehäuft Gelenke verschiedener Gelenkreihen bei den Erkrankungen Rheumatoide Arthritis und Arthrose betroffen sind, siehe auch Tab. 2.1. Somit konnten statistische Auswertungen von einer ausreichend großen Anzahl von Gelenken vorgenommen werden.

Zunächst wurden die Ergebnisse der klinischen und der apparativen Untersuchungen mit den Bildern des Rheumascan-Verfahren verglichen. Daraufhin wurden die drei Stichproben mittels Kruskal-Wallis-Test bzw. mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Diese nicht-parametrischen Tests eigneten sich für die vorliegende Auswertung, da die erhobenen Werte in einer Ordinal-Skalierung vorlagen. Somit konnte gesehen werden, ob sich die drei Studienpopulationen beim Rheumascan-Verfahren unterscheiden. Zum Vergleich der verschiedenen klinischen und apparativen Untersuchungen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit dem Rheumascan-Verfahren eignete sich die Likelihood Ratio. Damit konnten die verschiedenen Untersuchungsmethoden sicher miteinander verglichen werden.

5.2 Differenzierung der Studienpopulationen

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war herauszufinden, ob mit anhand des Rheumascan-Verfahrens erzeugter Bilder Patienten mit gesicherter Rheumatoider Arthritis von gesunden Probanden und von Arthrosepatienten unterschieden werden können.

Die Ergebnisse der Auswertung zeigen, dass beim Vergleich von Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Probanden kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden konnte. Auch beim Vergleich von Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Arthrosepatienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Aufleuchtens.

Da die erhobenen Daten im Kruskal-Wallis-Test beim Vergleich aller drei Studienpopulationen einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Gelenkreihe PIP zeigten, wurde zusätzlich ein Vergleich von Arthrosepatienten mit gesunden Probanden durchgeführt. Dabei zeigten sich hochsignifikante Unterschiede zwischen diesen Studienpopulationen bei den Gelenkreihen PIP und DIP.

Die Auswertung zeigt also, dass die Betrachtung der im Rheumascan-Verfahren gewonnenen Bilder alleine, ohne Zusammenschau mit den klinisch erhobenen Daten sowie mit den anhand weiterer bildgebender Verfahren gewonnenen Bildern, keine Abgrenzung von Patienten mit Rheumatoider Arthritis von gesunden Probanden oder von Arthrosepatienten zulässt.

Da die im Rheumascan-Verfahren erzeugten Bilder zunächst sehr eindrucksvoll sind, lassen sie ein besseres Ergebnis erwarten. Dass dies bei dem von uns verwendenden Prototyp nicht der Fall ist, kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Zunächst ist die Auswahl der Bilder, die als maximale Fluoreszenz gewertet wurden, subjektiv. Hier gibt es sicherlich verschiedene Ergebnisse, wenn mehrere Auswerter die Bilder beurteilen; auch der gleiche Auswerter kommt bei mehreren Beurteilungen derselben Filme möglicherweise zu unterschiedlichen Ergebnissen. Außerdem erfolgte das Aufleuchten über einem Gelenk nicht bei allen Gelenken gleichzeitig, so dass das ausgewählte Bild mit maximalem Aufleuchten nicht immer das maximale Aufleuchten über allen Gelenken zeigt. Bei der Betrachtung der Bilder ist auch das Aufleuchten nicht immer sicher einem Gelenk zuzuordnen, so dass hier eine weitere mögliche Fehlerquelle besteht. Eine sehr wichtige Einschränkung der Beurteilbarkeit der Bilder

ist die dem Verfahren inhärente Tatsache, dass zweidimensionale Bilder von dreidimensionalen Körpern erzeugt werden. Dadurch werden die Durchblutung der Haut und anderer Strukturen, die über dem jeweiligen Gelenk liegen, ebenfalls dem Gelenk zugeordnet. Insbesondere hier sollte anhand einer Software zur Datenauswertung, die der Hersteller im Rahmen der RA_optical_1-Studie entwickeln will, und / oder dreidimensionaler Bildgebung versucht werden, eine bessere Zuordnung der Fluoreszenz zum Gelenk zu ermöglichen. Des Weiteren konnte nicht ausgeschlossen werden, dass der erhebliche Altersunterschied zwischen den Studienpopulationen und die damit verbundene möglicherweise veränderte Durchblutung in den Altersgruppen einen Einfluss auf die Bildgebung hat. Die unterschiedliche mechanische Beanspruchung der Gelenke der Hand in den verschiedenen Populationen kann auch einen Einfluss auf die Durchblutung haben: Greifarbeit beispielsweise beim Fahrradfahren oder Stöße verschiedener Art sind denkbare Quellen vermehrter Durchblutung insbesondere bei jüngeren Personen. Die Größe der Studienpopulationen kann ebenfalls einen Einfluss auf die statistische Beurteilbarkeit der Aussagen haben. Bei 41 Studienteilnehmern verteilt auf drei Stichproben ist die statistische Aussagekraft limitiert.

Auch Dziekan et al. [11] ermittelten, dass zwischen den in der Veröffentlichung untersuchten Populationen (Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Probanden) kein signifikant verschiedenes Fluoreszenzmaximum zu messen war. In dieser Untersuchung wurden jedoch alle Gelenke einer Gelenkreihe mit einbezogen, während in der vorliegenden Arbeit nur diejenigen Gelenke ausgewählt wurden, die eine relativ höhere Fluoreszenz gegenüber dem Umgebungsgewebe über den Gelenken zeigten. Der Ansatz der Auswertungen ist also grundlegend verschieden, beide Verfahren können jedoch Patienten mit Rheumatoider Arthritis nicht von gesunden Probanden unterscheiden.

Die weitere Auswertung von Dziekan et al. [10, 11] wurde unter der Hypothese eines schnelleren Anflutens der Fluoreszenz bei entzündeten Gelenken vorgenommen. Dabei wurde nicht zwischen entzündeten und nicht-entzündeten Gelenken unterschieden, sondern alle Gelenke der Patienten mit Rheumatoider Arthritis als möglicherweise entzündet angenommen. So konnten Unterschiede zwischen den Populationen errechnet werden, die mit dem Auge des Betrachters nicht erkannt werden können.

Die Tatsache, dass in dieser Untersuchung statistisch signifikante Unterschiede zwischen Arthrosepatienten und Probanden gefunden wurden, nicht aber zwischen

Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Probanden bzw. Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Arthrosepatienten, erstaunt zunächst, da bei Arthrosepatienten keine oder nur geringe Entzündungsaktivität der Gelenke angenommen werden kann. Möglicherweise ist die durch die bei Arthrose typische Deformierung der Gelenke für die stärkere Fluoreszenzintensität über den Gelenken verantwortlich, denn durch die Deformität hielten einige Patienten die Hände in den Fingergelenken leicht flektiert, so dass die Gelenkreihen MCP und PIP näher zur detektierenden Kamera zu liegen kamen. Auch ist die Dicke, Konsistenz und Struktur von Haut und Unterhaut bei älteren Personen sicherlich verändert, so dass eine bessere Permeabilität für emittierte Fluoreszenz bestehen könnte.

5.3 Das Rheumascan-Verfahren und etablierte Untersuchungsmethoden

Das zweite Ziel dieser Untersuchung war nachzuprüfen, ob die im Rheumascan-Verfahren bei Patienten mit gesicherter Rheumatoider Arthritis erzeugten Bilder eine Entsprechung in den etablierten Untersuchungsmethoden hat. So wurden die Bilder mit der Schwellung der Gelenke, der Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke, den Arthrosezeichen im Röntgen, den Rheumazeichen im Röntgen und den Arthritiszeichen im MRT verglichen.

Zumeist ergab die statistische Auswertung mittels Likelihood Ratio, dass die Bilder nicht den etablierten Untersuchungsverfahren entsprechen. Dabei gab es jedoch Ausnahmen:

Beim Vergleich der im Rheumascan-Verfahren erhaltenen Bilder mit der Schwellung der Gelenke zeigte sich, dass die Bilder nicht der Schwellung eines Gelenks entsprechen.

In den Gelenkreihen PIP und DIP lag keine Entsprechung beim Vergleich der Bilder mit der Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke vor, in der Gelenkreihe MCP bestand jedoch eine manchmal aussagekräftige Übereinstimmung der LR+; wenn das Rheumascan-Verfahren ein Aufleuchten über der Gelenkreihe MCP anzeigt, so ist oft auch eine Druckschmerzhaftigkeit vorhanden.

Für die Bilder des Rheumascan-Verfahrens verglichen mit den Arthrosezeichen im Röntgenbild konnte in der Gelenkreihe PIP eine manchmal aussagekräftige Übereinstimmung der LR- errechnet werden; wenn das Rheumascan-Verfahren kein Aufleuchten über der Gelenkreihe PIP anzeigt, dann sind zumeist auch keine Arthrosezeichen im Röntgenbild zu erkennen. In den Gelenkreihen MCP und DIP fand sich keine Übereinstimmung.

Keine statistisch signifikante Übereinstimmung fand sich beim Vergleich der im Rheumascan-Verfahren erzeugten Bilder mit Rheumazeichen im Röntgenbild.

Die größten Übereinstimmungen fanden sich beim Vergleich der Bilder, die im Rheumascan-Verfahren erzeugt wurden, mit den Arthritiszeichen in MRT-Bildern: in der Gelenkreihe MCP fand sich eine manchmal aussagekräftige Übereinstimmung der LR+; wenn im Rheumascan-Verfahren ein Aufleuchten angezeigt wurde, dann waren oft auch Arthritiszeichen in der MRT zu sehen. In den Gelenkreihen PIP und DIP fand sich eine exzellente Übereinstimmung der Befunde der LR-; wenn über den Gelenkreihen PIP und DIP kein Aufleuchten angezeigt wurde, dann waren auch keine

Arthritiszeichen in der MRT zu sehen. Die LR+ zeigte in den Gelenkreihen PIP und DIP eine manchmal aussagekräftige Übereinstimmung; wenn über diesen Gelenkreihen ein Aufleuchten im Rheumascan-Verfahren gesehen wurde, dann waren oft auch Arthritiszeichen in der MRT in diesen Gelenkreihen zu sehen.

Auch für diesen Teil der Untersuchung gelten die oben aufgeführten Einschränkungen bezüglich Inter-Rater-Reliabilität und Intra-Rater-Reliabilität, der Zweidimensionalität der erzeugten Bilder bei dreidimensionalen Körpern, bezüglich der subjektiven Auswahl der Bilder sowie der geringen Anzahl der untersuchten Patienten mit Rheumatoider Arthritis.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen annehmen, dass die im Rheumascan-Verfahren erzeugten Bilder eine Übereinstimmung mit den Befunden der MRT zeigen. Da die bei den Gelenkreihen DIP und PIP erreichte hohe Sensitivität von 1 jedoch dadurch erreicht wurde, dass bei geringer Anzahl von durchgeführten MRTs kein falsch negativer, aber auch nur ein richtig positiver Wert bzw. vier richtig positive Werte vorlagen, bedürfen diese Ergebnisse einer Verifikation mit einer größeren Studienpopulation. Auch die Gelenkreihe MCP zeigte beim Vergleich der mit der MRT gewonnenen Befunde mit dem Aufleuchten eine bessere Übereinstimmung als bei den anderen Untersuchungsverfahren, diese Übereinstimmung ist aber nicht so eindrucksvoll wie in den Gelenkreihen DIP und PIP.

Die Gelenkreihe MCP zeigte eine bessere Übereinstimmung der im Rheumascan-Verfahren erhaltenen Bilder mit der Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke und die Gelenkreihe PIP mit den Arthrosezeichen im Röntgen. Beide Befunde sind aber nicht beweiskräftig und es müssen größere Studien abgewartet werden, um zu entscheiden, ob diese Befunde eine Praxisrelevanz haben.

In der Zusammenschau sehen wir, dass die im Rheumascan-Verfahren erzeugten Bilder ein eigenständiges Untersuchungsverfahren darstellen. Möglicherweise hat das Rheumascan-Verfahren die gleiche Aussagekraft wie die MRT, denn hier fand sich die deutlichste Übereinstimmung der Befunde. Dies entspricht auch den Ergebnissen, die Fischer et al. [17] publizierten.

5.4 Ausblick

Das Rheumascan-Verfahren stellt eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis dar, wobei der von uns verwendete Prototyp nicht als alleiniges Diagnostikverfahren verwendet werden kann. Es zeigte sich, dass die erzeugten Bilder nicht die bisherigen klinischen und bildgebenden Verfahren ersetzen kann, sondern, bei guter Übereinstimmung mit den mittels MRT erhobenen Befunden, ein eigenständiges Diagnostikverfahren darstellt.

Mit Hilfe einer Software zur Auswertung der erzeugten Bilder, die eine sicherere Abgrenzung der Fluoreszenz im Gelenk von oberflächlicher Fluoreszenz zulässt und eine bessere Zuordnung der Fluoreszenz zum Gelenk erlaubt, wird das hier vorgestellte Verfahren möglicherweise einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis einnehmen können.

Das Gerät wird unter dem Namen Xiralite Fluoreszenzbildgeber X4 bereits mit einer dazugehörenden Software in der Praxis eingesetzt.

Um dem Ziel näher zu kommen, das Verfahren zur Frühdiagnostik der Rheumatoiden Arthritis einzusetzen, sollte eine Evaluation an Patienten im Frühstadium der Erkrankung durchgeführt werden. Dazu sind weitere Studien, insbesondere mit Verlaufsbeobachtungen von Patienten, die potentiell an Rheumatoider Arthritis erkrankt sind, inklusive Messungen vor der Diagnosestellung, notwendig.

6 Zusammenfassung

In dieser Studie wird mit dem 2-Hand-Fluoreszenz Imager („Rheumascanner“) ein neues Verfahren zur Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis vorgestellt. Dieses beruht auf der Detektion von emittierter Fluoreszenz nach intravenöser Injektion eines Fluoreszenzfarbstoffs, des Indocyaningrüns, und Bestrahlung der Hände mit einer Rotlichtquelle. Die Fluoreszenz wird mittels einer Kamera detektiert, die Daten werden vom Computer in Falschfarbbilder umgerechnet und diese können dann in Echtzeit als Film beobachtet werden.

Erhöhte Entzündungsaktivität soll durch stärkeres Aufleuchten im Falschfarbfilm erkannt werden und damit die Rheumatoide Arthritis diagnostiziert werden. Um nachzuweisen, ob diese Annahme bestätigt werden kann, wurden die im Rheumascan-Verfahren erzeugten Bilder von Patienten mit bekannter Rheumatoider Arthritis mit Arthrosepatienten und mit gesunden Probanden verglichen. Außerdem wurden die Bilder der Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit den klinischen Befunden Schwellung des Gelenks, Druckschmerzhaftigkeit des Gelenks, Arthrosezeichen im Röntgen, Rheumazeichen im Röntgen und Arthritiszeichen im MRT verglichen.

Die Befunde „Aufleuchten im Rheumascan“, bewertet in einer numerischen Skala von 0 bis 3, sowie die klinisch und apparativ erhobenen Befunde wurden miteinander verglichen, gemäß der Gelenkreihen zusammengefasst und statistisch ausgewertet.

Es zeigte sich, dass es sich beim Rheumascan-Verfahren um ein eigenständiges Diagnostikverfahren handelt, dessen Befunde am besten mit denen der MRT übereinstimmen, insbesondere in den Gelenkreihen PIP und DIP. Auch die Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke der Gelenkreihe MCP konnte im Rheumascan-Verfahren dargestellt werden.

Mit dem vorliegenden Gerät gelang jedoch keine Abgrenzung der Patienten mit Rheumatoider Arthritis von gesunden Probanden oder von Arthrosepatienten. Die Tatsache, dass das Rheumascan-Verfahren eine Differenzierung von Arthrosepatienten und Probanden zuließ, führten wir auf mögliche methodische Unsicherheiten zurück.

Um das Ziel zu erreichen, die Rheumatoide Arthritis von anderen Erkrankungen und von Gesunden abzugrenzen und um das Verfahren für die Frühdiagnostik der Rheumatoiden Arthritis etablieren zu können, ist eine neue Software notwendig; außerdem sollten zur weiteren Evaluierung Langzeitstudien mit Patienten, bei denen der Verdacht einer Rheumatoiden Arthritis geäußert wurde, durchgeführt werden.

7 Summary

This study introduces the 2-Hand-Fluoreszenz Imager („Rheumascan“), a new device for detecting Rheumatoid Arthritis. After intravenous injection of Indocyanine Green and exposition of the patient’s hands to red light, it detects emitted fluorescence with a built-in camera. The data are converted into colors, which are digitally assembled into pictures; these pictures can be seen as a film in real-time.

Activity of inflammation shall be detected by brighter colors in the false color images and Rheumatoid Arthritis shall be diagnosed. For proving this assumption, the images of patients, who are known to have Rheumatoid Arthritis, were compared to images acquired from healthy clients and from patients with osteoarthritis of the hand. Furthermore the images of patients with Rheumatoid Arthritis were compared to the clinical findings “swelling of the joint”, “painful joint”, to the findings in x-ray pictures “arthrosis of the joint” and “signs of rheumatism of the joint” and to the MRI findings “arthritis of the joint”.

The finding “lightening” in the images, rated on a scale from 0 to 3, as well as the clinical and radiological findings were compared, then summed up according to the rows of the joints and finally statistically evaluated.

It could be seen that the “Rheumascan” is a diagnostic procedure of its own. The findings can be compared best to the findings from the MRI, especially in the joint-rows ‘Proximal Interphalangeal Joint’ and ‘Distal Interphalangeal Joint’. Also the finding “pain of the joint” in the joint row ‘Metacarpophalangeal Joint’ could be displayed with the “Rheumascan”.

With the device tested, patients with Rheumatoid Arthritis could not be distinguished from healthy clients or patients with osteoarthritis of the hand. The fact, that patients with osteoarthritis could be distinguished from healthy clients was explained by methodical uncertainties.

For reaching the aim of differentiating Rheumatoid Arthritis from other diseases and for diagnosing the early stage of Rheumatoid Arthritis, a software for the “Rheumascan” should be developed. Furthermore long term studies with patients suspect to Rheumatoid Arthritis should be implemented for evaluation.

8 Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CRP	C-Reaktives Protein
DIP	Distales Interphalangealgelenk
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DMARD	disease modifying antirheumatic drugs
EMCCD	Electron Multiplying Charge Coupled Device
FDA	Federal Drug Administration
HG	Handgelenk
HLA-DR 4 Komplex	Human Leucocyte Antigen – DR4 Komplex
ICG	Indocyaningrün
IMG	Hand-Fluoreszenz Imager
k. Aufn.	keine Aufnahme
KGW	Körpergewicht
LED	Light Emitting Diode
LR	Likelihood Ratio
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MHC-Moleküle	Major Compatibility Complex – Moleküle
MRT	Magnetresonanztomographie
n. m.	nicht möglich
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
Pat.	Patient
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
RA	Rheumatoide Arthritis
Rö	Röntgen
STIR	short-tau-inversion-recovery
TNF-Blocker	Tumor Nekrose Faktor – Blocker
USA	United States of America
W	Watt

9 **Abbildungsverzeichnis**

2.1	Aufbau des 2-Hand-Fluoreszenz Imagers	15
2.2	Funktionsweise des Messgerätes	16
3.1	Beispiel der Dokumentation	25
3.2	Flussdiagramm des Untersuchungsablaufs	26
3.3	Farbwerte der verwendeten Medizin-Standard Skala	33
3.4	Beispielbilder einer Aufnahme	35
3.5	Zuordnung der Farbwerte	36
4.1	maximale Helligkeitswerte bei Proband 007	42
4.2	maximale Helligkeitswerte bei Proband 010	42
4.3	maximale Helligkeitswerte bei Proband 013	42
4.4	maximale Helligkeitswerte bei Proband 014	42
4.5	maximale Helligkeitswerte bei Proband 021	42
4.6	maximale Helligkeitswerte bei Proband 022	42
4.7	maximale Helligkeitswerte bei Proband 029	43
4.8	maximale Helligkeitswerte bei Proband 030	43
4.9	maximale Helligkeitswerte bei Proband 031	43
4.10	maximale Helligkeitswerte bei Proband 032	43
4.11	maximale Helligkeitswerte bei Proband 033	43
4.12	maximale Helligkeitswerte bei Proband 034	43
4.13	maximale Helligkeitswerte bei Proband 035	44
4.14	maximale Helligkeitswerte bei Proband 036	44
4.15	summarische Darstellung der Intensität des Aufleuchtens bei Probanden	44
4.16	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 009	45
4.17	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 012	45
4.18	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 015	45
4.19	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 019	45
4.20	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 024	46
4.21	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 026	46
4.22	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 027	46
4.23	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 037	46
4.24	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 041	46
4.25	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 042	46

4.26	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 043	47
4.27	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 044	47
4.28	maximale Helligkeitswerte bei Arthrosepatient 045	47
4.29	summarische Darstellung der Intensität des Aufleuchtens bei Arthrosepat.	48
4.30	Relation der klin. und app. erhobenen Befunde bei Arthrosepatienten	49
4.31	maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 008	50
4.32	maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 011	50
4.33	maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 016	50
4.34	maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 017	50
4.35	maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 018	50
4.36	maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 023	50
4.37	maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 025	51
4.38	maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 028	51
4.39	maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 038	51
4.40	maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 039	51
4.41	maximale Helligkeitswerte bei Rheumapatient 040	51
4.42	summarische Darstellung der Intensität des Aufleuchtens bei Rheumapat.	52
4.43	Relation der klin. und app. erhobenen Befunde bei Rheumapatienten	53

10 Tabellenverzeichnis

2.1	Vergleich der Zeichen von Arthrose und Rheumatoider Arthritis an der Hand	.9
2.2	Vergleich bildgebender Verfahren zur Diagnostik d. Rheumatoiden Arthritis	13
3.1	Stichprobenbeschreibung aller untersuchten Populationen29
3.2	Anzahl der in d. Studie erfassten Parameter „Druckschmerz eines Gelenks“	.30
3.3	Anzahl der in der Studie erfassten Parameter „Schwellung eines Gelenks“	...30
3.4	Anzahl der in der Studie erfassten Röntgenuntersuchungen31
3.5	Anzahl der in der Studie erfassten MRT-Untersuchungen31
3.6	Anzahl der in der Studie erfassten Untersuchungen mit dem Rheumascan- Verfahren32
3.7	Tabellarische Darstellung der Untersuchungsergebnisse zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität38
3.8	Bewertung der Likelihood Ratio39
4.1	summarische Zusammenfassung der klinisch und apparativ gewonnenen Befunde bei Arthrosepatienten49
4.2	summarische Zusammenfassung der klinisch und apparativ gewonnenen Befunde bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis53
4.3	summarische Zusammenfassung der Übereinstimmung in den Gelenkreihen bei allen Probanden55
4.4	summarische Zusammenfassung der Übereinstimmung in den Gelenkreihen bei allen Arthrosepatienten56
4.5	summarische Zusammenfassung der Übereinstimmung in den Gelenkreihen bei allen Patienten mit Rheumatoider Arthritis57
4.6	statistischer Vergleich des Aufleuchtens bei allen drei Stichproben59
4.7	statistischer Vergleich des Aufleuchtens bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und bei Probanden59
4.8	statistischer Vergleich des Aufleuchtens bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und bei Arthrosepatienten60
4.9	statistischer Vergleich des Aufleuchtens bei Arthrosepatienten und bei Probanden61
4.10	Sensitivität, Spezifität und LR: Aufleuchten und Schwellung des Gelenks	...63
4.11	Sensitivität, Spezifität und LR: Aufleuchten und Druckschmerzhaftigkeit63
4.12	Sensitivität, Spezifität und LR: Aufleuchten und Arthrosezeichen im Röntgen64

4.13	Sensitivität, Spezifität und LR: Aufleuchten und Rheumazeichen im Rö	65
4.14	Sensitivität, Spezifität und LR: Aufleuchten und Arthritiszeichen im MRT ...	66
A 3.1	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 007	96
A 3.2	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 010	97
A 3.3	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 013	98
A 3.4	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 014	99
A 3.5	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 021	100
A 3.6	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 022	101
A 3.7	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 029	102
A 3.8	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 030	103
A 3.9	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 031	104
A 3.10	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 032	105
A 3.11	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 033	106
A 3.12	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 034	107
A 3.13	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 035	108
A 3.14	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 036	109
A 3.15	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 009	110
A 3.16	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 012	111
A 3.17	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 015	112
A 3.18	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 019	113
A 3.19	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 024	114
A 3.20	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 026	115
A 3.21	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 027	116
A 3.22	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 037	117
A 3.23	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 041	118
A 3.24	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 042	119
A 3.25	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 043	120
A 3.26	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 044	121
A 3.27	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 045	122
A 3.28	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 008	123
A 3.29	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 011	124
A 3.30	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 016	125
A 3.31	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 017	126
A 3.32	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 018	127

A 3.33	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 023	128
A 3.34	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 025	129
A 3.35	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 028	130
A 3.36	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 038	131
A 3.37	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 039	132
A 3.38	Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 040	133
A 4.1	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 007.....	134
A 4.2	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 010.....	134
A 4.3	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 013.....	134
A 4.4	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 014.....	135
A 4.5	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 021.....	135
A 4.6	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 022.....	135
A 4.7	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 029.....	136
A 4.8	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 030.....	136
A 4.9	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 031.....	136
A 4.10	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 032.....	137
A 4.11	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 033.....	137
A 4.12	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 034.....	137
A 4.13	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 035.....	138
A 4.14	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Proband 036.....	138
A 4.15	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 009	139
A 4.16	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 012	139
A 4.17	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 015	139
A 4.18	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 019	140
A 4.19	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 024	140
A 4.20	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 026	140
A 4.21	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 027	141
A 4.22	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 037	141
A 4.23	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 041	141
A 4.24	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 042	142
A 4.25	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 043	142
A 4.26	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 044	142
A 4.27	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Arthrosepat. 045	143
A 4.28	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Rheumapat. 008	144

A 4.29	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Rheumapat.	011	.144
A 4.30	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Rheumapat.	016	.144
A 4.31	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Rheumapat.	017	.145
A 4.32	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Rheumapat.	018	.145
A 4.33	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Rheumapat.	023	.145
A 4.34	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Rheumapat.	025	.146
A 4.35	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Rheumapat.	028	.146
A 4.36	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Rheumapat.	038	.146
A 4.37	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Rheumapat.	039	.147
A 4.38	Summarische Zusammenfassung in den Gelenkreihen bei Rheumapat.	040	.147

11 Literaturverzeichnis

1. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J., Funovits J., Felson D. T., Bingham C. O. 3rd, Birnbaum N. S., Burmester G. R., Bykerk V. P., Cohen M. D., Combe B., Costenbader K. H., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G., Hazes J. M., Hobbs K., Huizinga T. W., Kavanaugh A., Kay J., Kvien T. K., Laing T., Mease P., Ménard H. A., Moreland L. W., Naden R. L., Pincus T., Smolen J. S., Stanislawska-Biernat E., Symmons D., Tak P. P., Upchurch K. S., Vencovský J., Wolfe F., Hawker G.: 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* (2010); 62(9): 2569-2581
2. Aringer M., Leuchten N., Machold K.P.: Frühe rheumatoide Arthritis – wer schnell hilft, hilft doppelt. *Z Rheumatol* (2007) 66: 693-702
3. Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A., McShane D. J., Fries J. F., Cooper N. S., Healey L. A., Kaplan S. R., Liang M. H., Luthra H. S. et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* (1988); 31: 315-324
4. Bahner M.: Klinische Studie zur Bewertung eines neuen bildgebenden Verfahrens zur Messung der Mikrozirkulation bei Patienten mit entzündlichen rheumatischen Gelenkveränderungen; Akronym: RA_optical_1; Protokoll.Version 3.0 / 2008 nach Amendment Nr. 1
5. Berger J., Voigt J., Seifert F., Ebert B., MacDonald R., Gemeinhardt I., Gemeinhardt O., Schnorr J., Taupitz M., Vater A., Vollmer S., Licha K., Schirner M.: Fluorescence imaging of experimental rheumatoid arthritis in vivo using a fast flying-spot scanner. Conference Paper, European Conference on Biomedical Optics, Munich, Germany; June 17th, 2007
6. Berliner M.: Physikalische Medizin. in: Morfeld, Mau, Jäckel, Koch: Rehabilitation, Physikalische Medizin und Naturheilverfahren. Erste Auflage, Urban & Fischer, München, Jena, 2007
7. DiBattista J. A., Pelletier J.-P., Zafarullah M., Fujimoto N., Obata K., Martel-Pelletier J.: Coordinate regulation of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase expression in human synovial fibroblasts. *J Rheumatol* (1995); 22 (Suppl 43): 123-128

8. Dieppe P.: Arthrose: Risikofaktoren, Verlauf und Ausgang. *Rheumatologie in Europa* (1995) 24/2: 118-121
9. Dinges H.: Sonographie der rheumatischen Hand. *Orthopädie* (2005) 34: 36-38
10. Dziekan Th., Weissbach C., Voigt J., Walter A., Ebert B., MacDonald R., Bahner M. L., Mahler M., Berger J., Schirner M., Berliner M., Berliner B., Bauer D., Osel J., Osel I., Hirsch Th.: Time-Correlation Data Analysis of Fluorescence Imaging Based Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. Conference Paper, Biomedical Optics, Miami, Florida, USA; April 11th, 2010
11. Dziekan Th., Weissbach C., Voigt J., Walter A., Ebert B., MacDonald R., Bahner M. L., Mahler M., Schirner M., Berliner M., Berliner B., Osel J., Osel I.: Detection of rheumatoid arthritis by evaluation of normalized variances of fluorescence time correlation functions. *Journal of Biomedical Optics* (2010) 16(7): 076015
12. Ebert B., Dziekan Th., Weissbach C., Mahler M., Schirner M., Berliner B., Bauer D., Voigt J., Berliner M., Bahner M. L., MacDonald R.: Detection of Rheumatoid Arthritis in Humans by Fluorescence Imaging. *Proc SPIE* (2010) 7555: doi: 10.1117/12.840913
13. Ebert B., Walter A. (Ansprechpartner): Technische Dokumentation, 2 Hand Fluoreszenz Imager (IMG 2); Version 1.04; 2008-06-10; Physikalisch-Technische Bundesanstalt; Gruppe 8.31 Gewebeoptik und molekulare Bildgebung
14. Emery P., Breedveld F. C., Dougados M., Kalden J., Schiff M., Smolen J.: Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Am Rheum Dis* (2002) 61: 290-297
15. Fachinformation ICG-Pulsion, Rote Liste Service GmbH, Juni 2006
16. Firmeneigene Veröffentlichung (Power-Point-Praesentation) der Firma Pulsion Medical Systems
17. Fischer T., Ebert B., Voigt J., MacDonald R., Schneider U., Thomas A., Hamm B., Hermann K.-G. A.: Detection of Rheumatoid Arthritis Using Non-specific Contrast Enhanced Fluorescence Imaging. *Acad Radiol* (2010) 17: 375-381
18. Fischer Th., Gemeinhardt I., Wagner S., v. Stieglitz D., Schnorr J., Hermann K.-G. A., Ebert B., Petzelt D., MacDonald R., Licha K., Schirner M., Krenn V., Kamradt Th., Taupitz M.: Assessment of Unspecific Near-Infrared Dyes in Laser-Induced Fluorescence Imaging of Experimental Arthritis. *Acad Radiol* (2006) 13: 4-13

19. Flower R. W., Yannuzzi, L. A., Slakter J. S.: History of Indocyanine Green Dye Choroidal Angiography. In: Yannuzzi L. A., Flower R. W., Slakter J. S.: Indocyanine Green Angiography. Mosby, St. Louis, 1997
20. Gebrauchsanweisung Xiralite Fluoreszenzbildgeber X4, Revision 15, mivenion, 07.01.2013
21. Göttsche T., Kothe R., Adam G., Rütter W.: Radiologische Diagnostik der zervikalen rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* (2004) 63: 296-302
22. Hackenbroch M. H.: Periphere Arthrosen. in: Bischoff H.-P., Heisel J., Locher H.: Praxis der konservativen Orthopädie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2007
23. Hermann K.-G. A.: Magnetresonanztomographie der Hand bei rheumatoider Arthritis. *Radiologie* (2006) 46: 384-393
24. Hilgers R. D., Bauer P., Scheiber V.: Einführung in die medizinische Statistik, Zweite Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 2007
25. Jaeschke R., Guyatt G. H., Sackett D. L.: Users' Guides to the Medical Literature. III. B. *JAMA* (1994) 271(9): 703-707
26. Kaiser H.: A. J. Landré-Beauvais (1772-1840) – der wirkliche Erstbeschreiber der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* (2004) 63: 430-435
27. Kellner H., Schmidt W., Rau R.: Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* (2005) 64: 553-556
28. Knietz Ch. und Tony H.-P.: Rheumatoide Arthritis. in: Schmörlich J.: Medizinische Therapie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007
29. Krüger K., Schattenkirchner M.: Rheumatische Erkrankungen. in: Steinbeck, Paumgartner: Therapie innerer Krankheiten. Elfte Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005
30. Leuchten N., Aringer M.: Rheumatoide Arthritis / chronische Polyarthritits heute. *Internist* (2008); 49: 1471-1482
31. Martel-Pelletier J.: Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* (1999); 7: 371-373
32. Ostendorf B., Scherer A., Backhaus M., Edelmann E., Kellner H., Schalm J., Rau R.: Magnetresonanztomographie bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* (2003) 62: 274-286
33. Ostendorf B., Schneider M.: Je früher desto besser: Neue Wege zur Diagnose der Rheumatoiden Arthritis. *FussSprungg* (2004) 2: 150-156

34. Rau R., Lingg G., Wassenberg S., Schorn C., Scherer A.: Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* (2005) 64: 473-487
35. Rehart S., Lehnert H.: Aktuelle Aspekte zur Arthrose. *Z Rheumatol* (2008); 67: 305-314
36. Robert-Koch-Institut (Hrsg): Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Instituts (2. Welle). Deskriptiver Endbericht. (2006) Berlin
37. Sandrock D., Backhaus M., Burmester G., Munz D. L.: Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Szintigraphie bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* (2003) 62: 476-480
38. Sattler H.: Sonographie der Hand- und Fingergelenke. *Orthopädie* (2002) 31: 282-283
39. Schett G.: Frühe rheumatoide Arthritis. *Internist* (2008) 49: 263-270
40. Schmidt W. A., Backhaus M., Sattler H., Kellner H.: Sonographie bei rheumatoider Arthritis. in: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie: Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie. Steinkopff, Darmstadt, 2007
41. Schneider M., Krüger K.: Rheumatoide Arthritis – Frühdiagnose und Krankheitskontrolle. *Dtsch Arztebl* (2013); 110(27.28): 477-484
42. Schneider M., Ostendorf B., Specker Ch. in: Frühdiagnose einer rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* (2005) 64: 516-523
43. Schneider S., Schmitt G., Richter W.: Prevalence and correlates of inflammatory arthritis in Germany: data from the First National Health Survey. *Rheumatol Int* (2006); 27: 29-38
44. Senn E.: Physikalische Therapie. in: Steinbeck, Paumgartner: Therapie innerer Krankheiten. Elfte Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005
45. Stummvoll G., Nöbauer-Huhmann I.-M., Machold K., Köller M.: Rheumatoide Arthritis. *Wiener Klinische Wochenzeitschrift* (2008) 3: 135-147
46. Suresh E.: Recent advances in rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* (2010) 86: 243-250
47. Symmons D. P.: Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* (2002); 16: 707-722
48. Treitl M., Panteleon A., Körner M., Becker-Gaab C., Reiser M., Wirth S.: Frühmanifestationen rheumatischer Gelenkerkrankungen an den

Weichgewebestrukturen der Hand. Nachweis mit der MRT. Radiologie (2006) 46: 677-688

49. Visser H., le Cessie S., Vos K., Breedveld F. C., Hazes J. M.: How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum (2002) 46(2): 357-365
50. Weseloh G. und Swoboda B.: Rheumaorthopädie, Herausgeber: Assoziation für Orthopädische Rheumatologie, Steinkopff Verlag Darmstadt, 2005
51. Zacher J., Gursche A.: Diagnostik der Arthrose. Orthopädie (2001); 30: 841-847
52. Zeidler H., Michel B. A.: Bildgebende Verfahren in der Differenzialdiagnose rheumatischer Erkrankungen. in: Differentialdiagnose Rheumatischer Erkrankungen. Vierte Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009

12 Anhang

Anhang 1: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Abbruchkriterien für die RA_optical_1-Studie [4]

1. Einschlusskriterien

allgemein:

- Alter mindestens 18 Jahre
- Einsichtsfähigkeit und Verständnis der Untersuchung
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Patienten mit Rheumatoider Arthritis:

- Gesicherte Rheumatoide Arthritis (ACR-Kriterien [39], Funktionskl. > II)
- Klinische Krankheitsaktivität (positive TJC und/oder SJC der Hände und CRP > 10 g/l oder DAS 28 > 3,2)

Patienten mit Osteoarthrose:

- radiologisch gesicherte Arthrose der Hände (distale Interphalangealgelenke und/oder Carpometacarpalgelenk I)

Probanden:

- Normalbefund basierend auf den Ergebnissen der Voruntersuchung (Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG, Labortests)

2. Ausschlusskriterien

- andere entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen (Kollagenose, Spondylarthritis, Psoriasis Arthritis etc.)
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK > II)
- Raynaud-Symptomatik
- Nachgewiesene Kälteagglutinine
- Kryoglobulinämie
- Neu eingestellte gefäßaktive Medikation in den letzten 7 Tagen vor der Untersuchung
- Schwere Lebererkrankung (GOT, GPT, GGT > 3-fach des oberen Normalwertes)
- Chronische Niereninsuffizienz Stadium IV (GFR < 30 ml/min)
- Überempfindlichkeit gegen ICG-Pulsion®

- Überempfindlichkeit gegen Jod/Jodid
- Nahrungsmittel- oder Medikamentenallergie, Ekzeme, Asthma oder Heuschnupfen
- Aktive onkologische Erkrankung oder Tumorerkrankung weniger als 5 Jahre zurückliegend
- Aktive Infektionserkrankung
- Schwangerschaft / Stillzeit
- Suchterkrankung / Drogenmissbrauch
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (nach § 20 MPG)
- Teilnahme an einer klinischen Prüfung innerhalb der letzten 4 Wochen bzw. derzeitige Teilnahme an einer klinischen Prüfung
- Mangelnde Kooperationsbereitschaft

3. Abbruchkriterien

a) Abbruchkriterien für den Studienteilnehmer

- Patient oder Proband zieht die Einwilligung zurück
- Vitalparameter veranlassen den Abbruch der Messung

b) Abbruchkriterien für die Studie

- mehrfaches Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit schwerer Intensität
- Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses, bei dem der mögliche Kausalzusammenhang zwischen dem Prüfprodukt (2-Hand-Floureszenz Imager (IMG 2)) und dem Ereignis vom Prüfarzt als "sicher" oder "wahrscheinlich" beurteilt wird.
- Sponsor zieht die Studie zurück

Anhang 2: Ärztliche Untersuchung, EKG, Labortests, Röntgenuntersuchung und verwendete ICG-Chargen [4]

Zunächst wurde von den Patienten und Probanden ein Fragebogen zur Anamnese ausgefüllt. Daraufhin erfolgte die Anamneseerhebung durch den Prüfarzt. Danach wurde eine allgemeine körperliche Untersuchung der Patienten und Probanden mit detaillierter Dokumentation der Befunde der Finger- und Handgelenke durch den Prüfarzt durchgeführt und es erfolgte die Bestimmung von Körpergröße und -gewicht, Messung von Blutdruck und Puls, die EKG-Ableitung und -Befundung. Begleiterkrankungen und die aktuelle Medikation wurden dokumentiert.

Folgende Laborwerte wurden ermittelt:

- rotes und weißes Blutbild, Differenzialblutbild, Thrombozyten
- Thromboplastinzeit (TPZ, Quickwert) und partielle Thromboplastinzeit (PTT)
- BSG, GOT, GPT, Gamma-GT, Kreatinin, Kalium, Natrium, Rheumafaktor, C-reaktives Protein
- Urinstatus: ph, Leukozyten, Nitrit, Protein, Glucose, Ketonkörper, Bilirubin, Urobilinogen, Blut, Hämoglobin
- Bei Frauen in gebärfähigem Alter: Schwangerschaftstest im Urin (HCG-Test)
- Bei Probanden: Drogenscreening im Urin: Barbiturate, Benzodiazepine, Cannabinoide, Kokain, Opiate, Stimulantien.

Von den unter der Kategorie "Stimulantien" getesteten Substanzen wird nur das Ergebnis zu Amphetaminen in die Prüfbögen eingetragen, die weiteren Resultate zu den Substanzen, die im Multitest untersucht werden, werden im Prüfordner des Prüfzentrums im Abschnitt "Source Data" eingetragen.

Bei Probanden wurde folgende Untersuchung zusätzlich durchgeführt:

Bei Probanden wurde eine 12-Kanal-EKG-Untersuchung durchgeführt.

Bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und bei Patienten mit Arthrose wurde außerdem folgende Dokumentation durchgeführt:

- a) Dokumentation (als Bild und schriftlich) der Anzahl und Lokalisation der druckschmerzhaften Gelenke der Hände (s. Abb. 3.1)
- b) Dokumentation (als Bild und schriftlich) der Anzahl und Lokalisation der geschwollen Gelenke (s. Abb. 3.1)

Bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis wurden folgende Untersuchungen zusätzlich durchgeführt:

- a) Überprüfung der ACR-Kriterien (American Rheumatism Association, 1987) [41]: 4 von 7 Kriterien:
 - Morgensteifigkeit der Gelenke über eine Stunde andauernd und über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen
 - Entzündung in drei oder mehr Gelenkregionen über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen
 - Entzündungen in den Finger- und Handgelenken über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen
 - Beidseitige Entzündung von Gelenken (symmetrische Arthritis) über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen
 - Auftreten von Rheumaknoten
 - Rheumafaktor-Nachweis im Blut
 - radiologische Veränderungen (Erosionen, gelenknahe Demineralisation)
- b) Bestimmung der Funktionsklasse
- c) Bestimmung des Disease Activity Score (DAS 28) (EULAR):
 - Anzahl der geschwollenen Gelenke
 - Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (Messung von 28 von der EULAR festgelegten Gelenken)
 - BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit in der ersten Stunde)
 - Patientenurteil zur Krankheitsaktivität
 - Berechnung nach folgender Formel:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times \sqrt{(\text{Anzahl druckschmerzhafter Gelenke})} + 0,28 \times \sqrt{(\text{Anzahl geschwollener Gelenke})} + 0,70 \ln x(\text{BSG in der ersten Stunde}) + 0,014 \times (\text{Patientenurteil in mm})$$
 - Bewertung des DAS 28:
 - o Ein Wert zwischen 0 und 3,2 entspricht einer fehlenden bis geringen Krankheitsaktivität

- Ein Wert zwischen 3,2 und 5,1 entspricht einer geringen Krankheitsaktivität
 - Ein Wert über 5,1 entspricht einer hohen Krankheitsaktivität
- d) Bestimmung der Hand, deren Bilddaten dokumentiert und vollständig ausgewertet werden sollen.

Für die Untersuchungen mit dem Rheumascan-Verfahren wurde Indocyaningrün der Firma Pulsion Medical Systems AG, ICG-Pulsion® verwendet. Zur Anwendung kamen die Chargen 01DE250074307 und 01DE250092108.

Anhang 3.1: Tabellarische Zusammenfassung der erhobenen Daten der Probanden

Proband 007

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.1: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 007

Proband 010

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	1	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.2: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 010

Proband 013

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	1	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.3: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 013

Proband 014

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.4: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 014

Proband 021

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	1	0	0			
3. Finger DIP	1	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.5: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 021

Proband 022

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	3	0	0			
2. Finger MCP	2	0	0			
2. Finger PIP	2	0	0			
2. Finger DIP	1	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	3	0	0			
3. Finger DIP	1	0	0			
4. Finger MCP	1	0	0			
4. Finger PIP	2	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	1	0	0			
5. Finger PIP	1	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	3	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	1	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	1	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	1	0	0			
3. Finger PIP	1	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	1	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	1	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.6: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 022

Proband 029

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	1	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.7: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 029

Proband 030

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	1	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	2	0	0			
4. Finger DIP	1	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	1	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	1	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	1	0	0			
4. Finger DIP	1	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	1	0	0			
5. Finger DIP	1	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.8: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 030

Proband 031

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	1	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	1	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	1	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	1	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.9: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 031

Proband 032

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	1	0	0			
2. Finger MCP	1	0	0			
2. Finger PIP	1	0	0			
2. Finger DIP	1	0	0			
3. Finger MCP	1	0	0			
3. Finger PIP	1	0	0			
3. Finger DIP	2	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	1	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	1	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	1	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	2	0	0			
4. Finger DIP	2	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.10: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 032

Proband 033

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	1	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	1	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.11: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 033

Proband 034

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.12: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 034

Proband 035

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	1	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	1	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.13: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 035

Proband 036

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0			
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	1	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	1	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.14: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Proband 036

Anhang 3.2: Tabellarische Zusammenfassung der erhobenen Daten der Arthrosepatienten

Arthrosepatient 009

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	1	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	0	1	1	1		
2. Finger MCP	0	0	1	0		
2. Finger PIP	0	0	1	1		
2. Finger DIP	0	1	1	1		
3. Finger MCP	0	0	1	0		
3. Finger PIP	0	0	1	0		
3. Finger DIP	1	1	1	1		
4. Finger MCP	0	0	0	0		
4. Finger PIP	0	0	0	0		
4. Finger DIP	0	0	0	1		
5. Finger MCP	0	0	0	0		
5. Finger PIP	0	0	0	1		
5. Finger DIP	0	0	0	1		
Handgelenk	0	1	1	0		
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	k. Aufn.		k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	1	1			
2. Finger PIP	0	0	1			
2. Finger DIP	0	0	1			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	0	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.15: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 009

Arthrosepatient 012

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	0	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	0	1	0	1		
2. Finger MCP	0	0	0	0		
2. Finger PIP	0	0	0	1		
2. Finger DIP	1	1	0	1		
3. Finger MCP	0	0	0	0		
3. Finger PIP	0	1	0	0		
3. Finger DIP	1	1	0	1		
4. Finger MCP	0	0	0	0		
4. Finger PIP	0	1	0	0		
4. Finger DIP	0	1	0	1		
5. Finger MCP	0	0	0	0		
5. Finger PIP	0	1	0	0		
5. Finger DIP	0	1	0	1		
Handgelenk	0	0	0	1		
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	0	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	0	1	0	1		
2. Finger MCP	0	1	0	0		
2. Finger PIP	0	1	0	0		
2. Finger DIP	0	1	0	1		
3. Finger MCP	0	0	0	0		
3. Finger PIP	0	1	0	0		
3. Finger DIP	0	1	0	1		
4. Finger MCP	0	0	0	0		
4. Finger PIP	1	1	0	0		
4. Finger DIP	1	1	0	1		
5. Finger MCP	0	0	0	0		
5. Finger PIP	1	1	0	1		
5. Finger DIP	0	1	0	1		
Handgelenk	0	0	0	1		

Tab. A 3.16: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 012

Arthrosepatient 015

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	0		k. Aufn.
1. Finger DIP	3	0	0	0		
2. Finger MCP	2	0	0	0		
2. Finger PIP	3	0	1	1		
2. Finger DIP	1	0	1	1		
3. Finger MCP	1	0	0	0		
3. Finger PIP	3	0	1	1		
3. Finger DIP	2	1	1	1		
4. Finger MCP	1	0	0	0		
4. Finger PIP	3	0	1	1		
4. Finger DIP	1	1	1	1		
5. Finger MCP	1	0	0	0		
5. Finger PIP	3	0	1	1		
5. Finger DIP	1	1	1	1		
Handgelenk	1	0	1	1		
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	0		k. Aufn.
1. Finger DIP	3	0	1	1		
2. Finger MCP	2	0	0	0		
2. Finger PIP	3	0	1	1		
2. Finger DIP	1	0	1	1		
3. Finger MCP	2	0	0	0		
3. Finger PIP	3	0	1	1		
3. Finger DIP	1	0	1	1		
4. Finger MCP	2	0	0	0		
4. Finger PIP	3	0	1	1		
4. Finger DIP	2	0	1	1		
5. Finger MCP	1	0	0	0		
5. Finger PIP	3	0	0	0		
5. Finger DIP	3	1	1	1		
Handgelenk	0	0	1	1		

Tab. A 3.17: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 015

Arthrosepatient 019

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	0	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0	1		
2. Finger MCP	0	1	0	1		
2. Finger PIP	0	0	0	1		
2. Finger DIP	0	1	0	1		
3. Finger MCP	0	1	0	0		
3. Finger PIP	0	0	0	1		
3. Finger DIP	0	1	0	1		
4. Finger MCP	0	1	0	0		
4. Finger PIP	0	0	0	1		
4. Finger DIP	0	0	0	1		
5. Finger MCP	0	1	0	0		
5. Finger PIP	0	0	0	1		
5. Finger DIP	0	0	0	1		
Handgelenk	0	0	0	1		
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	0	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0	1		
2. Finger MCP	0	1	0	1		
2. Finger PIP	0	0	0	1		
2. Finger DIP	0	0	0	1		
3. Finger MCP	0	1	0	0		
3. Finger PIP	0	1	0	1		
3. Finger DIP	0	0	0	1		
4. Finger MCP	0	0	0	0		
4. Finger PIP	0	0	0	1		
4. Finger DIP	0	0	0	1		
5. Finger MCP	0	0	0	0		
5. Finger PIP	0	0	0	1		
5. Finger DIP	0	0	0	1		
Handgelenk	0	0	0	1		

Tab. A 3.18: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 019

Arthrosepatient 024

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	0	k. Aufn.		k. Aufn.
1. Finger DIP	0	1	0			
2. Finger MCP	1	0	0			
2. Finger PIP	2	1	0			
2. Finger DIP	0	1	0			
3. Finger MCP	1	0	0			
3. Finger PIP	2	1	0			
3. Finger DIP	0	1	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	1	1	0			
4. Finger DIP	0	1	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	1	0			
5. Finger DIP	0	1	0			
Handgelenk	0	1	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	0	k. Aufn.		k. Aufn.
1. Finger DIP	0	1	0			
2. Finger MCP	0	1	0			
2. Finger PIP	2	1	0			
2. Finger DIP	0	1	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	3	1	0			
3. Finger DIP	0	1	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	2	1	0			
4. Finger DIP	0	1	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	1	1	0			
5. Finger DIP	0	1	0			
Handgelenk	0	1	0			

Tab. A 3.19: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 024

Arthrosepatient 026

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	3	1	0	1		
2. Finger MCP	0	1	0	1		
2. Finger PIP	3	1	0	1		
2. Finger DIP	2	0	0	1		
3. Finger MCP	0	1	0	0		
3. Finger PIP	3	1	0	1		
3. Finger DIP	1	0	0	1		
4. Finger MCP	0	0	0	0		
4. Finger PIP	2	0	0	1		
4. Finger DIP	1	0	0	1		
5. Finger MCP	0	0	0	0		
5. Finger PIP	3	0	0	1		
5. Finger DIP	3	0	0	1		
Handgelenk	0	1	1	1		
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	3	0	0	1		
2. Finger MCP	0	0	0	0		
2. Finger PIP	3	1	0	1		
2. Finger DIP	0	0	0	1		
3. Finger MCP	0	0	0	0		
3. Finger PIP	3	1	0	1		
3. Finger DIP	0	0	0	1		
4. Finger MCP	0	0	0	0		
4. Finger PIP	3	0	0	1		
4. Finger DIP	1	0	0	1		
5. Finger MCP	0	0	0	0		
5. Finger PIP	3	0	0	1		
5. Finger DIP	3	0	0	1		
Handgelenk	0	0	1	1		

Tab. A 3.20: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 026

Arthrosepatient 027

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	0	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	3	1	0	1		
2. Finger MCP	2	1	0	1		
2. Finger PIP	0	1	0	1		
2. Finger DIP	0	1	0	1		
3. Finger MCP	1	0	0	1		
3. Finger PIP	3	1	0	1		
3. Finger DIP	0	1	0	1		
4. Finger MCP	1	0	0	1		
4. Finger PIP	3	0	0	1		
4. Finger DIP	0	1	0	1		
5. Finger MCP	2	0	0	1		
5. Finger PIP	3	0	0	1		
5. Finger DIP	0	1	0	1		
Handgelenk	0	1	0	1		
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	0	1	0	1		
2. Finger MCP	0	1	0	1		
2. Finger PIP	0	0	0	1		
2. Finger DIP	0	0	0	1		
3. Finger MCP	0	0	0	1		
3. Finger PIP	2	1	0	1		
3. Finger DIP	0	1	0	1		
4. Finger MCP	3	0	0	1		
4. Finger PIP	3	1	0	1		
4. Finger DIP	1	1	0	1		
5. Finger MCP	0	0	0	1		
5. Finger PIP	2	1	0	1		
5. Finger DIP	1	1	0	1		
Handgelenk	0	1	0	1		

Tab. A 3.21: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 027

Arthrosepatient 037

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	0	1		0
1. Finger DIP	0	0	0	1		0
2. Finger MCP	0	1	0	0		0
2. Finger PIP	0	0	0	1		0
2. Finger DIP	0	1	0	1		0
3. Finger MCP	0	0	0	1		0
3. Finger PIP	0	0	0	1		0
3. Finger DIP	0	1	0	1		0
4. Finger MCP	0	0	0	0		0
4. Finger PIP	0	0	0	1		0
4. Finger DIP	0	1	0	1		0
5. Finger MCP	0	0	0	1		0
5. Finger PIP	0	0	0	1		0
5. Finger DIP	0	0	0	1		0
Handgelenk	1	1	1	1		0
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	1		0
1. Finger DIP	0	1	1	1		0
2. Finger MCP	0	0	0	0		0
2. Finger PIP	0	0	1	1		0
2. Finger DIP	0	1	1	1		0
3. Finger MCP	0	0	0	0		0
3. Finger PIP	0	0	1	0		0
3. Finger DIP	0	1	1	1		0
4. Finger MCP	0	0	0	0		0
4. Finger PIP	0	1	1	1		0
4. Finger DIP	0	1	1	1		0
5. Finger MCP	0	0	0	0		0
5. Finger PIP	0	1	1	0		0
5. Finger DIP	0	1	1	1		0
Handgelenk	1	1	1	1		0

Tab. A 3.22: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 037

Arthrosepatient 041

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	0	1		0
1. Finger DIP	2	1	0	1		0
2. Finger MCP	0	1	0	1		0
2. Finger PIP	0	0	0	1		0
2. Finger DIP	2	0	0	1		0
3. Finger MCP	0	1	0	1		0
3. Finger PIP	2	0	0	1		0
3. Finger DIP	2	1	0	1		0
4. Finger MCP	0	0	0	1		0
4. Finger PIP	1	1	0	1		0
4. Finger DIP	3	1	0	1		0
5. Finger MCP	0	0	0	1		0
5. Finger PIP	0	1	0	1		0
5. Finger DIP	0	0	0	1		0
Handgelenk	0	1	1	1		0
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	0	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	2	0	0	1		
2. Finger MCP	0	0	0	1		
2. Finger PIP	2	1	0	0		
2. Finger DIP	0	0	0	1		
3. Finger MCP	1	0	1	0		
3. Finger PIP	3	0	0	1		
3. Finger DIP	2	0	0	1		
4. Finger MCP	0	0	1	1		
4. Finger PIP	3	1	0	1		
4. Finger DIP	1	0	0	1		
5. Finger MCP	0	0	1	1		
5. Finger PIP	1	1	0	1		
5. Finger DIP	1	0	0	1		
Handgelenk	0	1	1	1		

Tab. A 3.23: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 041

Arthrosepatient 042

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	1	1	1	1		
2. Finger MCP	3	1	0	1		
2. Finger PIP	1	1	0	1		
2. Finger DIP	0	0	0	1		
3. Finger MCP	2	1	0	1		
3. Finger PIP	3	1	0	1		
3. Finger DIP	2	1	0	1		
4. Finger MCP	0	1	0	1		
4. Finger PIP	2	0	0	1		
4. Finger DIP	2	1	0	1		
5. Finger MCP	1	1	0	1		
5. Finger PIP	1	0	0	1		
5. Finger DIP	1	1	0	1		
Handgelenk	1	1	1	1		
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	1	1	0	1		
2. Finger MCP	0	1	0	1		
2. Finger PIP	1	1	0	1		
2. Finger DIP	0	1	0	1		
3. Finger MCP	0	1	0	1		
3. Finger PIP	3	0	0	1		
3. Finger DIP	1	1	0	1		
4. Finger MCP	0	0	0	1		
4. Finger PIP	3	0	0	0		
4. Finger DIP	2	0	0	1		
5. Finger MCP	0	1	0	1		
5. Finger PIP	3	0	0	1		
5. Finger DIP	3	0	0	1		
Handgelenk	0	1	1	1		

Tab. A 3.24: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 042

Arthrosepatient 043

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	1	1		0
1. Finger DIP	0	1	1	1		0
2. Finger MCP	0	1	1	1		0
2. Finger PIP	0	1	1	0		0
2. Finger DIP	0	1	1	1		0
3. Finger MCP	0	0	0	0		0
3. Finger PIP	0	1	1	1		0
3. Finger DIP	0	1	1	1		0
4. Finger MCP	0	0	0	0		0
4. Finger PIP	0	1	1	0		0
4. Finger DIP	0	0	0	1		0
5. Finger MCP	0	0	0	0		0
5. Finger PIP	0	1	0	1		0
5. Finger DIP	0	0	0	1		0
Handgelenk	0	0	1	1		0
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	1	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	0	1	1	1		
2. Finger MCP	0	1	1	1		
2. Finger PIP	0	1	0	1		
2. Finger DIP	0	0	0	1		
3. Finger MCP	0	0	0	1		
3. Finger PIP	0	1	0	1		
3. Finger DIP	1	0	0	1		
4. Finger MCP	0	0	0	0		
4. Finger PIP	0	0	0	0		
4. Finger DIP	1	0	0	1		
5. Finger MCP	0	0	0	0		
5. Finger PIP	0	1	1	1		
5. Finger DIP	0	0	0	1		
Handgelenk	1	1	1	1		

Tab. A 3.25: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 043

Arthrosepatient 044

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	1	1		k. Aufn.
1. Finger DIP	1	1	1	1		
2. Finger MCP	0	1	1	0		
2. Finger PIP	2	1	1	1		
2. Finger DIP	0	0	0	1		
3. Finger MCP	0	0	1	0		
3. Finger PIP	0	1	1	1		
3. Finger DIP	0	0	1	1		
4. Finger MCP	0	0	1	0		
4. Finger PIP	1	0	1	1		
4. Finger DIP	0	0	1	1		
5. Finger MCP	0	0	0	0		
5. Finger PIP	0	0	0	1		
5. Finger DIP	2	1	1	1		
Handgelenk	0	1	1	1		
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	1	1		1
1. Finger DIP	1	1	1	1		0
2. Finger MCP	0	1	1	0		1
2. Finger PIP	2	1	1	0		1
2. Finger DIP	1	1	1	1		0
3. Finger MCP	0	0	0	0		1
3. Finger PIP	3	1	1	1		1
3. Finger DIP	1	0	1	1		0
4. Finger MCP	0	0	1	0		1
4. Finger PIP	3	0	1	1		1
4. Finger DIP	1	0	1	1		0
5. Finger MCP	0	0	0	0		0
5. Finger PIP	1	1	1	1		0
5. Finger DIP	0	0	1	1		0
Handgelenk	0	1	1	1		0

Tab. A 3.26: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 044

Arthrosepatient 045

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	0		k. Aufn.
1. Finger DIP	1	1	1	1		
2. Finger MCP	0	1	0	0		
2. Finger PIP	0	1	0	0		
2. Finger DIP	0	0	0	1		
3. Finger MCP	0	1	0	0		
3. Finger PIP	1	1	0	0		
3. Finger DIP	1	0	0	1		
4. Finger MCP	0	0	0	0		
4. Finger PIP	0	0	0	0		
4. Finger DIP	1	0	0	1		
5. Finger MCP	2	0	0	0		
5. Finger PIP	3	0	0	0		
5. Finger DIP	1	0	0	1		
Handgelenk	0	1	1	1		
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	1	0		k. Aufn.
1. Finger DIP	1	0	1	0		
2. Finger MCP	0	0	0	0		
2. Finger PIP	0	0	0	0		
2. Finger DIP	0	0	0	1		
3. Finger MCP	0	0	0	0		
3. Finger PIP	3	0	0	0		
3. Finger DIP	2	0	0	1		
4. Finger MCP	0	0	0	0		
4. Finger PIP	2	0	0	0		
4. Finger DIP	3	0	0	0		
5. Finger MCP	1	0	0	0		
5. Finger PIP	2	0	0	0		
5. Finger DIP	2	0	0	1		
Handgelenk	0	1	1	1		

Tab. A 3.27: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Arthrosepatient 045

Anhang 3.3: Tabellarische Zusammenfassung der erhobenen Daten der Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Rheumapatient 008

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	1	0	1	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0	0	1	
2. Finger MCP	0	1	1	0	1	
2. Finger PIP	1	1	1	0	1	
2. Finger DIP	0	0	0	0	0	
3. Finger MCP	2	1	1	0	1	
3. Finger PIP	0	1	1	0	1	
3. Finger DIP	0	0	0	0	1	
4. Finger MCP	0	0	0	0	1	
4. Finger PIP	0	0	0	0	1	
4. Finger DIP	0	0	0	0	0	
5. Finger MCP	0	0	0	0	1	
5. Finger PIP	1	0	0	0	1	
5. Finger DIP	0	0	0	1	1	
Handgelenk	2	0	0	0	0	
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	1	k. Aufn.	k. Aufn.	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	1			
2. Finger PIP	0	0	1			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	1			
3. Finger PIP	0	0	1			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	1	0	0			

Tab. A 3.28: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 008

Rheumapatient 011

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	k. Aufn.	k. Aufn.	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	3	1	1			
3. Finger PIP	1	0	0			
3. Finger DIP	1	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	1	0	0			
Handgelenk	0	0	0			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	1	k. Aufn.	k. Aufn.	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	3	1	1			
2. Finger PIP	3	1	1			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	1	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	3	1	1			
4. Finger DIP	0	0	1			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.29: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 011

Rheumapatient 016

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	k. Aufn.	k. Aufn.	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	1	0			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	0			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	1			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	k. Aufn.	k. Aufn.	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	0	0			
2. Finger PIP	0	0	0			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	1	1			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	1	1			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	1	1			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	1			

Tab. A 3.30: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 016

Rheumapatient 017

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	k. Aufn	k. Aufn.	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	1	0			
2. Finger MCP	0	1	1			
2. Finger PIP	0	1	1			
2. Finger DIP	0	1	0			
3. Finger MCP	0	1	1			
3. Finger PIP	0	1	1			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	1	1			
4. Finger PIP	0	1	1			
4. Finger DIP	0	1	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	1	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	1			
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	k. Aufn	k. Aufn.	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0			
2. Finger MCP	0	1	1			
2. Finger PIP	0	1	1			
2. Finger DIP	0	0	0			
3. Finger MCP	0	0	0			
3. Finger PIP	0	1	1			
3. Finger DIP	0	0	0			
4. Finger MCP	0	0	0			
4. Finger PIP	0	0	1			
4. Finger DIP	0	0	0			
5. Finger MCP	0	0	0			
5. Finger PIP	0	0	0			
5. Finger DIP	0	0	0			
Handgelenk	0	0	0			

Tab. A 3.31: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 017

Rheumapatient 018

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	0	1	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0	1	1	
2. Finger MCP	0	1	0	0	1	
2. Finger PIP	0	0	0	0	1	
2. Finger DIP	0	0	0	0	0	
3. Finger MCP	0	1	1	0	1	
3. Finger PIP	0	0	0	0	1	
3. Finger DIP	1	0	0	0	0	
4. Finger MCP	0	0	1	0	1	
4. Finger PIP	0	0	1	0	1	
4. Finger DIP	0	0	0	0	1	
5. Finger MCP	0	0	0	0	1	
5. Finger PIP	0	0	0	0	1	
5. Finger DIP	0	0	0	0	1	
Handgelenk	0	0	0	0	1	
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	0	1	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0	1	1	
2. Finger MCP	0	1	0	0	1	
2. Finger PIP	0	0	0	0	1	
2. Finger DIP	0	0	0	1	0	
3. Finger MCP	0	1	1	0	1	
3. Finger PIP	0	0	0	0	1	
3. Finger DIP	0	0	0	1	0	
4. Finger MCP	0	1	0	0	1	
4. Finger PIP	0	0	0	0	1	
4. Finger DIP	0	0	0	1	0	
5. Finger MCP	0	1	0	0	1	
5. Finger PIP	0	0	0	0	1	
5. Finger DIP	0	0	0	1	0	
Handgelenk	0	1	0	0	1	

Tab. A 3.32: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 018

Rheumapatient 023

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	0	1	k. Aufn.
1. Finger DIP	3	0	0	1	0	
2. Finger MCP	0	1	1	1	1	
2. Finger PIP	1	0	0	0	1	
2. Finger DIP	1	0	0	1	0	
3. Finger MCP	2	1	1	0	1	
3. Finger PIP	2	0	0	0	1	
3. Finger DIP	0	0	0	1	0	
4. Finger MCP	1	0	0	0	1	
4. Finger PIP	2	0	0	1	1	
4. Finger DIP	1	0	0	0	0	
5. Finger MCP	2	0	0	0	1	
5. Finger PIP	2	0	0	1	0	
5. Finger DIP	1	0	0	1	0	
Handgelenk	0	0	1	1	1	
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	1	1	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0	0	0	
2. Finger MCP	0	1	1	0	1	
2. Finger PIP	0	0	0	0	1	
2. Finger DIP	0	0	0	1	0	
3. Finger MCP	0	1	1	0	1	
3. Finger PIP	0	0	0	1	1	
3. Finger DIP	0	0	0	1	0	
4. Finger MCP	0	0	0	0	1	
4. Finger PIP	0	0	0	0	1	
4. Finger DIP	0	0	0	1	0	
5. Finger MCP	0	0	0	0	1	
5. Finger PIP	0	0	0	1	1	
5. Finger DIP	0	0	0	0	1	
Handgelenk	0	0	1	1	1	

Tab. A 3.33: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 023

Rheumapatient 025

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	1	0	1	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0	1	0	
2. Finger MCP	0	0	0	0	1	
2. Finger PIP	1	0	0	1	0	
2. Finger DIP	0	1	0	1	0	
3. Finger MCP	0	1	0	0	1	
3. Finger PIP	2	0	0	1	1	
3. Finger DIP	1	0	0	1	0	
4. Finger MCP	0	0	0	0	1	
4. Finger PIP	2	0	0	1	1	
4. Finger DIP	0	0	0	1	0	
5. Finger MCP	0	0	0	0	1	
5. Finger PIP	1	0	0	0	1	
5. Finger DIP	1	0	0	1	0	
Handgelenk	3	1	1	1	1	
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	1	0	1	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0	1	0	
2. Finger MCP	0	1	0	0	1	
2. Finger PIP	0	0	0	0	1	
2. Finger DIP	0	0	0	1	0	
3. Finger MCP	0	1	0	0	1	
3. Finger PIP	1	1	0	1	1	
3. Finger DIP	0	0	0	1	0	
4. Finger MCP	0	0	0	0	1	
4. Finger PIP	3	0	0	1	1	
4. Finger DIP	1	0	0	1	0	
5. Finger MCP	3	0	1	0	1	
5. Finger PIP	2	0	0	0	1	
5. Finger DIP	1	0	0	1	0	
Handgelenk	0	0	0	1	1	

Tab. A 3.34: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 025

Rheumapatient 028

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	0	0	1	1
1. Finger DIP	1	0	0	1	0	1
2. Finger MCP	0	1	1	0	1	1
2. Finger PIP	2	1	1	1	1	1
2. Finger DIP	1	1	0	1	0	0
3. Finger MCP	3	1	1	0	1	1
3. Finger PIP	3	1	1	0	1	1
3. Finger DIP	1	0	0	1	0	0
4. Finger MCP	0	0	0	0	1	1
4. Finger PIP	2	1	1	0	1	1
4. Finger DIP	0	0	0	1	0	0
5. Finger MCP	0	0	0	0	1	0
5. Finger PIP	3	1	1	0	1	1
5. Finger DIP	2	0	0	1	0	0
Handgelenk	0	0	1	0	1	0
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	0	0	1	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	0	0	1	0	
2. Finger MCP	0	1	1	0	1	
2. Finger PIP	2	1	0	0	1	
2. Finger DIP	3	1	0	1	0	
3. Finger MCP	0	1	0	0	1	
3. Finger PIP	3	1	1	0	1	
3. Finger DIP	3	0	0	1	0	
4. Finger MCP	0	0	0	0	1	
4. Finger PIP	3	1	1	0	1	
4. Finger DIP	3	0	0	1	0	
5. Finger MCP	0	0	1	0	1	
5. Finger PIP	2	1	1	0	1	
5. Finger DIP	1	0	0	1	0	
Handgelenk	0	0	1	1	1	

Tab. A 3.35: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 028

Rheumapatient 038

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	1	0	0	0
1. Finger DIP	0	0	0	0	0	0
2. Finger MCP	1	0	1	0	0	0
2. Finger PIP	0	0	1	0	0	0
2. Finger DIP	0	0	0	1	0	0
3. Finger MCP	0	0	1	0	0	0
3. Finger PIP	1	0	1	0	0	0
3. Finger DIP	0	0	0	0	0	0
4. Finger MCP	0	0	1	0	0	0
4. Finger PIP	2	0	1	0	0	0
4. Finger DIP	0	0	0	0	0	0
5. Finger MCP	0	0	1	0	0	0
5. Finger PIP	1	0	1	0	0	0
5. Finger DIP	1	0	0	1	0	0
Handgelenk	0	0	1	0	0	0
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	0	1	0	0	0
1. Finger DIP	0	0	0	0	0	0
2. Finger MCP	0	0	1	0	0	0
2. Finger PIP	0	0	1	0	0	0
2. Finger DIP	0	0	0	0	0	0
3. Finger MCP	0	0	1	0	0	0
3. Finger PIP	1	0	1	0	0	0
3. Finger DIP	0	0	0	0	0	0
4. Finger MCP	0	0	1	0	0	0
4. Finger PIP	1	0	1	0	0	0
4. Finger DIP	0	0	0	0	0	0
5. Finger MCP	0	0	1	0	0	0
5. Finger PIP	2	0	1	0	0	0
5. Finger DIP	0	0	0	0	0	0
Handgelenk	0	0	1	0	0	0

Tab. A 3.36: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 038

Rheumapatient 039

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	1	0	0	0
1. Finger DIP	0	1	0	1	0	0
2. Finger MCP	0	1	1	0	1	0
2. Finger PIP	0	1	1	0	1	0
2. Finger DIP	0	0	0	1	0	0
3. Finger MCP	0	1	0	0	1	0
3. Finger PIP	0	0	0	0	1	0
3. Finger DIP	0	0	0	1	0	0
4. Finger MCP	0	0	0	0	1	0
4. Finger PIP	0	1	0	0	1	0
4. Finger DIP	0	0	0	0	0	0
5. Finger MCP	0	0	0	0	1	0
5. Finger PIP	0	1	0	0	1	0
5. Finger DIP	0	0	0	1	0	0
Handgelenk	0	1	1	1	0	0
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	1	1	0	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	1	1	1	0	
2. Finger MCP	0	1	1	0	1	
2. Finger PIP	0	1	1	0	1	
2. Finger DIP	0	0	0	1	0	
3. Finger MCP	0	1	0	0	1	
3. Finger PIP	0	1	1	0	1	
3. Finger DIP	0	0	0	1	0	
4. Finger MCP	0	0	0	0	1	
4. Finger PIP	0	1	0	0	1	
4. Finger DIP	0	0	0	1	0	
5. Finger MCP	0	0	0	0	1	
5. Finger PIP	0	1	0	0	1	
5. Finger DIP	0	0	0	1	0	
Handgelenk	0	1	1	1	0	

Tab. A 3.37: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 039

Rheumapatient 040

Lokalisation	Bildgebung Aufleuchten	Schwellung	Druck- schmerz	Arthrose- zeichen im Röntgen	Rheuma- zeichen im Röntgen	Arthritis- zeichen im MRT
<i>rechte Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	1	0	1	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	1	0	1	0	
2. Finger MCP	0	1	0	0	1	
2. Finger PIP	0	1	0	0	1	
2. Finger DIP	0	0	0	1	0	
3. Finger MCP	0	1	1	0	1	
3. Finger PIP	1	1	1	0	1	
3. Finger DIP	0	1	1	1	0	
4. Finger MCP	0	1	0	0	1	
4. Finger PIP	1	1	0	0	1	
4. Finger DIP	1	0	0	1	0	
5. Finger MCP	0	1	0	0	1	
5. Finger PIP	1	1	0	0	1	
5. Finger DIP	1	0	0	1	0	
Handgelenk	0	1	1	1	0	
<i>linke Hand</i>						
1.Finger MCP	0	1	1	0	1	k. Aufn.
1. Finger DIP	0	1	1	1	0	
2. Finger MCP	0	1	0	0	1	
2. Finger PIP	0	1	0	0	1	
2. Finger DIP	0	0	0	1	0	
3. Finger MCP	0	1	0	0	1	
3. Finger PIP	3	1	1	0	1	
3. Finger DIP	0	1	0	1	0	
4. Finger MCP	0	1	0	0	1	
4. Finger PIP	2	1	0	0	1	
4. Finger DIP	1	0	0	0	0	
5. Finger MCP	0	1	0	0	1	
5. Finger PIP	2	1	0	0	1	
5. Finger DIP	2	1	1	0	0	
Handgelenk	0	1	1	1	0	

Tab. A 3.38: Zusammenfassung der erhobenen Daten von Rheumapatient 040

Anhang 4.1: Vergleich der erhobenen Befunde bei Probanden

Proband 007					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	10	0	10	0
PIP	0	8	0	8	0
DIP	0	10	0	10	0
Handgelenk	0	2	0	2	0

Tab. A 4.1: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 007

Proband 010					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	10	0	10	0
PIP	0	8	0	8	0
DIP	0	9	1	9	1
Handgelenk	0	2	0	2	0

Tab. A 4.2: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 010

Proband 013					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	10	0	10	0
PIP	0	8	0	8	0
DIP	1	9	1	9	1
Handgelenk	0	2	0	2	0

Tab. A 4.3: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 013

Proband 014					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	10	0	10	0
PIP	0	8	0	8	0
DIP	0	10	0	10	0
Handgelenk	0	2	0	2	0

Tab. A 4.4: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 014

Proband 021					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	10	0	10	0
PIP	1	7	1	7	1
DIP	1	9	1	9	1
Handgelenk	0	2	0	2	0

Tab. A 4.5: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 021

Proband 022					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	5	6	4	6	4
PIP	12	0	8	0	8
DIP	6	6	4	6	4
Handgelenk	3	1	1	1	1

Tab. A 4.6: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 022

Proband 029					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	10	0	10	0
PIP	0	8	0	8	0
DIP	1	9	1	9	1
Handgelenk	0	2	0	2	0

Tab. A 4.7: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 029

Proband 030					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	10	0	10	0
PIP	6	3	5	3	5
DIP	4	6	4	6	4
Handgelenk	0	2	0	2	0

Tab. A 4.8: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 030

Proband 031					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	3	7	3	7	3
PIP	0	8	0	8	0
DIP	0	10	0	10	0
Handgelenk	1	1	1	1	1

Tab. A 4.9: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 031

Proband 032					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	2	8	2	8	2
PIP	4	5	3	5	3
DIP	8	4	6	4	6
Handgelenk	1	1	1	1	1

Tab. A 4.10: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 032

Proband 033					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	2	8	2	8	2
PIP	0	8	0	8	0
DIP	0	10	0	10	0
Handgelenk	0	2	0	2	0

Tab. A 4.11: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 033

Proband 034					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	10	0	10	0
PIP	0	8	0	8	0
DIP	0	10	0	10	0
Handgelenk	0	2	0	2	0

Tab. A 4.12: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 034

Proband 035					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	10	0	10	0
PIP	0	8	0	8	0
DIP	1	9	1	9	1
Handgelenk	1	1	1	1	1

Tab. A 4.13: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 035

Proband 036					
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz	
		'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	10	0	10	0
PIP	2	6	2	6	2
DIP	0	10	0	10	0
Handgelenk	0	2	0	2	0

Tab. A 4.14: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Proband 036

Anhang 4.2: Vergleich der erhobenen Befunde bei Arthrosepatienten

Arthrosepatient 009									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	9	1	6	4	4	1	/	/
PIP	0	8	0	5	3	2	2	/	/
DIP	1	8	2	7	3	1	4	/	/
Handgelenk	0	1	1	1	1	1	0	/	/

Tab. A 4.15: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 009

Arthrosepatient 012									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	7	3	10	0	8	2	/	/
PIP	2	3	5	6	2	6	2	/	/
DIP	3	3	7	7	3	3	7	/	/
Handgelenk	0	2	0	2	0	0	2	/	/

Tab. A 4.16: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 012

Arthrosepatient 015									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	12	2	8	2	8	2	8	/	/
PIP	24	0	8	7	1	7	1	/	/
DIP	18	4	6	9	1	9	1	/	/
Handgelenk	1	1	1	1	1	1	1	/	/

Tab. A 4.17: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 015

Arthrosepatient 019									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	2	8	10	0	6	4	/	/
PIP	0	7	1	8	0	0	8	/	/
DIP	0	8	2	10	0	0	10	/	/
Handgelenk	0	2	0	2	0	0	2	/	/

Tab. A 4.18: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 019

Arthrosepatient 024									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	2	5	5	8	2	/	/	/	/
PIP	13	7	1	1	7	/	/	/	/
DIP	0	0	10	10	0	/	/	/	/
Handgelenk	0	0	2	2	0	/	/	/	/

Tab. A 4.19: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 024

Arthrosepatient 026									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	8	2	10	0	7	3	/	/
PIP	23	4	4	0	8	8	0	/	/
DIP	17	3	7	2	8	8	2	/	/
Handgelenk	0	1	1	0	2	0	2	/	/

Tab. A 4.20: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 026

Arthrosepatient 027									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	9	4	6	5	5	5	5	/	/
PIP	16	5	3	2	6	6	2	/	/
DIP	5	4	6	7	3	3	7	/	/
Handgelenk	0	0	2	2	0	0	2	/	/

Tab. A 4.21: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 027

Arthrosepatient 037									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	8	2	10	0	6	4	10	0
PIP	0	6	2	4	4	2	6	8	0
DIP	0	2	8	5	5	0	10	10	0
Handgelenk	2	2	0	2	0	2	0	0	2

Tab. A 4.22: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 037

Arthrosepatient 041									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	1	5	5	8	2	0	10	5	0
PIP	12	5	3	2	6	5	3	2	2
DIP	15	5	5	2	8	8	2	1	4
Handgelenk	0	0	2	0	2	0	2	1	0

Tab. A 4.23: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 041

Arthrosepatient 042									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	6	6	4	7	3	3	7	/	/
PIP	17	3	5	0	8	7	1	/	/
DIP	13	7	3	3	7	8	2	/	/
Handgelenk	1	1	1	1	1	1	1	/	/

Tab. A 4.24: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 042

Arthrosepatient 043									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	6	4	6	4	5	5	5	0
PIP	0	1	7	4	4	3	5	4	0
DIP	2	4	6	4	6	2	8	5	0
Handgelenk	1	2	0	1	1	1	1	1	0

Tab. A 4.25: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 043

Arthrosepatient 044									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	6	4	3	7	8	2	1	4
PIP	12	5	3	7	1	5	3	3	1
DIP	7	8	2	7	3	6	4	1	4
Handgelenk	0	0	2	0	2	0	2	1	0

Tab. A 4.26: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 044

Arthrosepatient 045									
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	3	5	5	7	3	8	2	/	/
PIP	11	3	5	3	5	3	5	/	/
DIP	12	3	7	4	6	6	4	/	/
Handgelenk	0	0	2	0	2	0	2	/	/

Tab. A 4.27: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Arthrosepatient 045

Anhang 4.3: Vergleich der erhobenen Befunde bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Rheumapatient 008											
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Rheumazeichen im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	2	9	1	5	5	4	1	1	4	/	/
PIP	2	6	2	4	4	2	2	2	2	/	/
DIP	0	10	0	10	0	4	1	2	3	/	/
Handgelenk	3	0	2	0	2	0	1	0	1	/	/

Tab. A 4.28: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Rheumapatient 008

Rheumapatient 011											
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Rheumazeichen im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	6	9	1	9	1	/	/	/	/	/	/
PIP	7	6	2	7	1	/	/	/	/	/	/
DIP	2	8	2	7	3	/	/	/	/	/	/
Handgelenk	0	2	0	2	0	/	/	/	/	/	/

Tab. A 4.29: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Rheumapatient 011

Rheumapatient 016											
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Rheumazeichen im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	10	0	10	0	/	/	/	/	/	/
PIP	0	4	4	5	3	/	/	/	/	/	/
DIP	0	10	0	10	0	/	/	/	/	/	/
Handgelenk	0	2	0	0	2	/	/	/	/	/	/

Tab. A 4.30: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Rheumapatient 016

Rheumapatient 017											
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Rheumazeichen im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	6	4	6	4	/	/	/	/	/	/
PIP	0	2	6	2	6	/	/	/	/	/	/
DIP	0	7	3	10	0	/	/	/	/	/	/
Handgelenk	0	2	0	1	1	/	/	/	/	/	/

Tab. A 4.31: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Rheumapatient 017

Rheumapatient 018											
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Rheumazeichen im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	4	6	7	3	10	0	0	10	/	/
PIP	0	8	0	7	1	8	0	0	8	/	/
DIP	1	9	1	9	1	3	7	5	5	/	/
Handgelenk	0	1	1	2	0	2	0	0	2	/	/

Tab. A 4.32: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Rheumapatient 018

Rheumapatient 023											
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Rheumazeichen im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	5	5	5	5	5	5	5	3	7	/	/
PIP	7	4	4	4	4	4	4	3	5	/	/
DIP	6	6	4	6	4	5	5	5	5	/	/
Handgelenk	0	2	0	0	2	0	2	0	2	/	/

Tab. A 4.33: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Rheumapatient 023

Rheumapatient 025											
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Rheumazeichen im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	3	6	4	8	2	9	1	1	9	/	/
PIP	12	2	6	1	7	6	2	6	2	/	/
DIP	4	5	5	6	4	4	6	6	4	/	/
Handgelenk	3	2	0	2	0	1	1	1	1	/	/

Tab. A 4.34: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Rheumapatient 025

Rheumapatient 028											
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Rheumazeichen im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	3	6	4	7	3	9	1	1	9	2	3
PIP	20	8	0	7	1	1	7	8	0	4	0
DIP	15	4	6	2	8	8	2	2	8	2	3
Handgelenk	0	2	0	0	2	1	1	0	2	1	0

Tab. A 4.35: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Rheumapatient 028

Rheumapatient 038											
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Rheumazeichen im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	1	9	1	1	9	9	1	9	1	9	1
PIP	8	2	6	6	2	2	6	2	6	2	6
DIP	1	9	1	9	1	9	1	9	1	9	1
Handgelenk	0	2	0	0	2	2	0	2	0	2	0

Tab. A 4.36: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Rheumapatient 038

Rheumapatient 039											
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Rheumazeichen im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	4	6	6	4	9	1	2	8	5	0
PIP	0	1	7	5	3	8	0	0	8	4	0
DIP	0	8	2	9	1	1	9	10	0	5	0
Handgelenk	0	0	2	0	2	0	2	2	0	1	0

Tab. A 4.37: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Rheumapatient 039

Rheumapatient 040											
	Σ Aufleuchten	Schwellung		Druckschmerz		Arthrose im Röntgen		Rheumazeichen im Röntgen		Arthritiszeichen im MRT	
		'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'	'+'	'-'
MCP	0	0	10	7	3	10	0	0	10	/	/
PIP	10	6	2	4	4	2	6	6	2	/	/
DIP	5	3	7	5	5	2	8	6	4	/	/
Handgelenk	0	0	2	0	2	0	2	2	0	/	/

Tab. A 4.38: Summarische Zusammenfassung des Aufleuchten einer Gelenkreihe im Rheumascan sowie der Übereinstimmung '+' bzw. fehlenden Übereinstimmung '-' der erhobenen Befunde in den jeweiligen Gelenkreihen bei Rheumapatient 040

13 Publikationsverzeichnis

Veröffentlichungen im Zusammenhang mit dieser Arbeit:

T. Dziekan, C. Weißbach, J. Voigt, A. Walter, B. Ebert, R. MacDonald, M. Berliner, B. Berliner, D. Bauer, J. Osel, I. Osel, T. Hirsch: Time-Correlation Data Analysis of Fluorescence Imaging Based Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. Biomedical Optics, OSA Technical Digest (CD) (Optical Society of America, 2010), paper BSuD89

B. Ebert, T. Dziekan, C. Weißbach, M. Mahler, M. Schirner, B. Berliner, D. Bauer, J. Voigt, M. Berliner, M.L. Bahner, R. MacDonald: Detection of Rheumatoid Arthritis in Humans by Fluorescence Imaging. Proc. SPIE 7555, 75550H (2010); doi: 10.1117/12.840913

14 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift

15 Danksagung

Ich möchte mich bei allen an der Entstehung dieser Arbeit beteiligten Personen bedanken:

Herr Prof. Dr. M. Berliner, mein Doktorvater, der bei allen notwendigen Arbeiten hilfreich und immer ansprechbar war; insbesondere half Herr Prof. Dr. Berliner beim Rekrutieren der Patienten aus seiner rheumatologischen Praxis sowie von stationären Patienten, er führte die Auswertung der Röntgenuntersuchungen durch und korrigierte die Entwürfe dieser Arbeit. Er und seine Frau ermöglichten mir diese Arbeit trotz des großen räumlichen Abstandes während der Ausarbeitung der Promotionsschrift durch meinen Aufenthalt im Iran. Frau Dr. B. Berliner war bei den Untersuchungen der Patienten und Probanden mit dem Rheumascan anwesend und führte Protokoll; sie korrigierte die Entwürfe dieser Dissertation und war für Fragen jeder Art immer ansprechbar. Frau C. Weißbach von der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt bediente bei den Untersuchungen den Rheumascan. Bei der statistischen Auswertung halfen Frau A. S. Tayebi Dehgan der Allameh Tabatabai Universität (Teheran, Iran) und Herr Dr. J. Pons-Kühnemann der Justus-Liebig-Universität Gießen. Beim Rekrutieren von Patienten halfen außerdem die Ärzte des Zentrums für Geriatrie und Physikalische Medizin des HELIOS-Klinikums Berlin-Buch, insbesondere Herr Dr. Dr. H. Diezer. Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Th. Herold danke ich für die Auswertung der MRTs.

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die Patienten und Probanden, die sich für die Untersuchungen zur Verfügung stellten und für ihren Zeitaufwand eine kleine finanzielle Entschädigung erhielten. Außerdem gilt mein Dank den Entwicklern des Rheumascan-Gerätes der Firma mivenion und dem Team der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin. Die Studie wurde von der Investitionsbank Berlin finanziert.

Schließlich wäre diese Arbeit ohne die Unterstützung und Motivation durch meine Frau Naseem nicht fertig geworden. Unsere Tochter Bitā musste immer wieder meine Abwesenheit von zu Hause ertragen und ohne meine Eltern wäre ich nicht da, wo ich bin.