

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt für Rheumatologie und
Klinische Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation einer neuen lichtoptischen Untersuchung (Lichtscan) in
der Differenzierung von entzündlichen und nicht entzündlichen
Veränderungen der proximalen Interphalangealgelenke durch den
Vergleich zur Arthrosonographie und dem klinischen
Untersuchungsbefund**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Isabella Amitai
aus Berlin

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhalt

0	Abstrakt (in Deutsch und Englisch)	
1	Einleitung	8
1.1	Rheumatoide Arthritis	8
1.2	Osteoarthrose.....	15
1.3	Arthrosonographie in der rheumatologischen Bildgebung	20
1.4	Lichtscan – ein neues lichtoptisches bildgebendes Verfahren.....	22
1.5	Zielsetzung der Arbeit.....	24
2	Patienten und Methoden	25
2.1	Patienten und Gelenkregionen	25
2.2	Untersuchungsmethoden	26
2.2.1	Klinische Untersuchung	26
2.2.2	Labor	26
2.2.3	Arthrosonographie	28
2.2.3.1	Bildung des Ultraschall-Summen-Scores	30
2.2.3.2	Weitere arthrosonographisch untersuchten Pathologien	30
2.2.4	Lichtoptisches Bildgebungsverfahren	33
2.2.4.1	Lichtscan-Untersuchung.....	33
2.2.4.2	Untersuchungsablauf	35
2.2.4.3	Bildkorrektur und Bilddarstellung.....	35
2.2.5	Statistische Auswertung	40
3	Ergebnisse	41
3.1	Patienten-Charakteristik	41
3.2	Lichtoptische Bildgebung mit dem Lichtscan-Verfahren: Bildanalyse	48
3.2.1	Auswertung der lichtoptisch erhobenen Befunde.....	48
3.2.2	Lichtoptische Befunde bei der Rheumatoiden Arthritis DAS28 \geq 2,6	48

3.2.3	Lichtoptische Befunde bei der Rheumatoiden Arthritis DAS28<2,6	49
3.2.4	Lichtoptische Befunde bei der Osteoarthrose	49
3.2.5	Lichtoptische Befunde bei gesunden Probanden	50
3.3	Auswertung der arthrononographisch erhobenen Befunde	50
3.4	Vergleich der lichtoptischen Bildgebung mit der klinischen Untersuchung und der Arthrononographie	52
3.4.1	Vergleich der lichtoptischen Befunde mit der klinischen Untersuchung	52
3.4.2	Vergleich der lichtoptischen Befunde mit der Arthrononographie (B-Modus, Power-Doppler-Modus) bei rheumatoider Arthritis und Osteoarthrose	53
3.4.3	ROC-Analyse	60
3.4.4	Cut-off-Analyse	65
3.4.5	Anwendung des Cut-off an der untersuchten Kohorte	65
3.5	Kontrollgruppe	66
4	Diskussion	67
4.1	Lichtoptische Untersuchung vs. klinische Untersuchung	69
4.2	Lichtoptische Untersuchung vs. Arthrononographie	70
4.3	Wahl des Cut-off's für den Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores	71
4.4	Kontrollgruppe	72
4.5	Sicherheit	73
4.6	Stärken der Methode	73
4.7	Limitationen	74
4.8	Ausblick	75
4.9	Fazit	75
5	Zusammenfassung	76
6	Literaturverzeichnis	77
7	Abbildungs-, Tabellen- und Diagrammverzeichnis	89
8	Abkürzungsverzeichnis	93

9	Lebenslauf.....	95
10	Publikationsverzeichnis.....	96
10.1	Publikationen.....	96
10.2	Abstrakts und Poster	96
11	Eidesstattliche Versicherung.....	97
12	Danksagung.....	99

0 Abstrakt - Deutsch

Ziel: Der Lichtscan ist ein neues lichtoptisches und gleichzeitig kostengünstiges sowie nicht invasives Verfahren zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität in den proximalen Interphalangealgelenken (PIP).

In dieser Studie wurde ein lichtoptisches Verfahren (photo optical imaging - POI), der „Lichtscan“, mit der Arthrosonographie (US), der klinischen Untersuchung (CE) sowie der klinischen Krankheitsaktivität (DAS28 - nur RA), bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA), Osteoarthrose (OA) und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Methodik: Es wurden n=696 PIP-Gelenke von 87 Probanden (70 Frauen, Durchschnittsalter 49±19 Jahre, Spannweite 22-86) untersucht. Die Gesamtkohorte umfasste 38 Patienten mit RA, 21 Patienten mit OA und 28 Gesunde als Kontrollgruppe. Alle Probanden erhielten eine klinische Gelenkuntersuchung (druckschmerzhaftes/-geschwollene Gelenke). Der DAS28 wurde für die RA Patienten erhoben. Eine US-Untersuchung im B-Modus (GSUS) sowie Power Doppler-Modus (PDUS) wurden von den PIP-Gelenken (palmare und dorsale Ansicht) durchgeführt. Ein semiquantitativer Synovialitis-Summen-Score wurde für GSUS und PDUS für die jeweils palmare und dorsale Ansicht (Rangweite 0-24) sowie ein Gesamt-Score (Rangweite 0-48) erstellt.

Alle PIP-Gelenke der eingeschlossenen Patienten wurden mit dem Lichtscan untersucht. Jedes einzelne PIP-Gelenk wurde mithilfe einer Laserdiode mit drei unterschiedlichen Wellenlängen (670, 820 und 904 nm) durchleuchtet. Eine Charge-coupled Device (CCD) Kamera nahm dabei das Streulicht in einem 2-dimensionalen Muster auf. Diese schwarz-weißen Bitmaps mit der Tiefe von 8 bits wurden in eine Falschfarbendarstellung übersetzt und mit einer nichtlokalen Bildsegmentationsmethode analysiert. Für die jeweils 8 PIP-Gelenke wurde ein Lichtscan-Summen-Score zur besseren Vergleichbarkeit mit dem Ultraschall berechnet. Des Weiteren wurden Korrelationskoeffizienten berechnet und ROC-Analysen durchgeführt.

Ergebnisse: Die Gesamtkohorte (RA, OA, Gesunde) zeigte eine signifikante Korrelation zwischen dem Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores und dem Mittelwert des GSUS Summen-Scores ($r=0,473$; $p<0,01$) sowie PDUS Summen-Scores ($r=0,486$; $p<0,01$). POI korrelierte nicht mit dem DAS28.

Die Lichtscan-Summen-Scores zeigten signifikant niedrigere Scores bei den gesunden Probanden im Vergleich zu Patienten mit RA oder OA ($p < 0,01$). Mittels ROC-Analysen ergab der Mittelwert vom Lichtscan-Summen-Score eine bessere Sensitivität und Spezifität ($AUC=0,879$) als dieser für GSUS ($AUC=0,797$) und PDUS ($AUC=0,67$) im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen krank (RA,OA) und gesund (Kontrollkohorte). Die Übereinstimmungsraten zwischen POI und GSUS lagen bei bis zu 79%, zwischen POI und PDUS bei bis zu 92% und zwischen POI und CE bis zu 66%.

Schlussfolgerung: Das neue Lichtscan-Verfahren ist ein geeignetes Instrument zur Evaluation der Entzündungsaktivität bei Patienten mit RA und OA. Die beste Korrelation vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores wurde im Vergleich zum Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores für PDUS gefunden. Eine weitere Validierung der Methode ist aufgrund der relativ niedrigen Fallzahl erforderlich.

Abstrakt - Englisch

Objectives Lightscan is a novel rapid, low cost and non-invasive imaging technology to assess inflammatory activity in proximal interphalangeal (PIP) joints, which can easily be performed. The results are calculated automatically. This is the first comparative study of photo optical imaging (POI), 'Lightscan', with musculoskeletal ultrasonography (US), clinical examination (CE) and DAS28 (only RA) in patients with rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA) and in healthy subjects.

Methods N=696 PIP joints of both hands were examined in n=87 subjects (70 women average age 49 ± 19 years, range 22-86). The total cohort included 38 patients with RA, 21 patients with OA and 28 healthy subjects. For the CE, all PIP joints were examined for swollen or tenderness joints. Each PIP joint was considered separately for synovitis in GSUS and PDUS. Also a semi-quantitative sum-score for the 8 PIP joints in palmar and dorsal view was calculated (range 0-24) as well as a sum-score including all results for palmar and dorsal view (range 0-48) in order to create an US mean sum-score for further comparison to the POI results. The POI examination follows a standardised procedure: The PIP joints were placed and transilluminated one after the other. Examination of one PIP joint takes one minute at most. PIP joints were transilluminated by laser diodes with three different wavelengths (670, 820, and 904 nm). A CCD camera was recording the scattered-light in a 2-dimensional light pattern. A mean sum-score was developed for POI.

Results POI correlated significantly with GSUS ($r=0.473$, $p<0.01$) and PDUS ($r=0.486$, $p<0.01$). POI did not correlate with DAS28. With US as reference, POI had a sensitivity of 74% and a specificity of 93%. In the ROC-analysis, the Lightscan showed a higher sensitivity and specificity (AUC=0.879) for the distinction of healthy subjects versus patients (OA, RA) than US in greyscale (GSUS; AUC=0.797) and power Doppler (PDUS; AUC=0.67). The agreement rates between POI and GSUS were up to 79%, between POI and PDUS up to 92%, and between POI and CE up to 66%.

Conclusion The Lightscan is a new technology offering sensitive imaging detection of inflammatory changes in subjects with RA and OA. POI was more sensitive than CE and correlated significantly to GSUS and PDUS, while presenting a higher sensitivity and specificity for the detection of healthy subjects versus patients (RA; OA), based on the ROC-analysis. However, further investigations are needed.

1 Einleitung

Die möglichst frühzeitige Detektion von entzündlichen Gelenkveränderungen gehört zu den wichtigsten Zielen in der rheumatologischen Diagnostik. Im Hinblick auf die diagnostischen Herausforderungen können lichtoptische Technologien, wie der Lichtscan, die bisherige Bildgebung möglicherweise erweitern.

Die vorliegende Arbeit stellt ein neues diagnostisches Verfahren, den Lichtscan, in der Erfassung von entzündlichen Prozessen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis vor. Die Ergebnisse dieses Verfahrens werden mit denen der Arthrosonographie und des klinischen Untersuchungsbefundes im Bereich der proximalen Interphalangealgelenke verglichen.

1.1 Rheumatoide Arthritis

Bei der Rheumatoiden Arthritis (RA) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung unklarer Ätiologie.

Typisch ist ein symmetrisches polyartikuläres Befallsmuster von Fingergrund- (Metacarpophalangeal)- und Fingermittel- (proximalen Interphalangealgelenken), Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, Knie-, Sprung- und Zehengelenken sowie der Halswirbelsäule. Die Fingerendgelenke (distalen Interphalangealgelenke) bleiben - im Gegensatz zur Osteoarthritis – in der Regel ausgespart (1).

Die Prävalenz der RA liegt bei ca. 1% in der Bevölkerung, wobei Frauen zwei bis dreimal häufiger betroffen sind (2).

Die Triggermechanismen der RA sind weitgehend unbekannt, jedoch werden virale und bakterielle Antigene als Ursache für die pathogenetischen Vorgänge diskutiert. Die Antigene gelangen dabei auf dem Blutweg in die Synovialis und werden durch Antigen-präsentierende Zellen (APC)- den T-Lymphozyten präsentiert. Daraufhin kommt es zur Aktivierung der T-Helferzellen und somit zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Diese Zytokine führen zur Differenzierung von B-Zellen in Plasmazellen und stimulieren verschiedene Immunzellen, wie Makrophagen, zur weiteren Zytokinausschüttung von Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α , sowie zur Ausschüttung gefäßaktivierender Substanzen, wie z.B. vascular endothelial growth factor (VEGF) als auch anderer Faktoren (3), (4), (5), (6). Die Zytokine, welche für die chronische Entzündung der Synovialmembran verantwortlich sind, bedingen die Proliferation der Synovialis zum so genannten Pannus. Das Pannusgewebe ist ein aus

den Fibrozyten der Synovialis aggressiv wachsendes, lokal invasives Gewebe. Die Gelenkzerstörung geschieht dann einerseits durch den Pannus und andererseits durch Freisetzung proteolytischer Enzyme, wie Matrix- und Metalloproteinasen, die die Osteoklasten aktivieren. Dies zerstört den Knorpel und gelenknahen Knochen.

Des Weiteren ist die Angiogenese für die Proliferation des Pannusgewebes sowie der Synoviozyten von großer Bedeutung. Die Neoangiogenese wird dabei z.B. durch den angiogenetischen Effekt von lokal produziertem PAF (platelet-activating factor) und TNF-alpha hervorgerufen (7).

Um die Diagnose der RA zu stellen, werden serologische, radiologische und klinische Parameter herangezogen. Oftmals äußert sich die RA anfänglich mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit und der Verlauf kann schleichend vonstatten gehen. Neben diesen unspezifischen Allgemeinsymptomen, wird bei 50% der Patienten mit einer RA eine extraartikuläre Manifestation verzeichnet. Beteiligt sind dabei die inneren Organe Herz, Lunge, Leber und Nieren, sowie Augen und Gefäße. Klinisch imponieren druckschmerzhaft und geschwollene Gelenke. Mithilfe der Arthrosonographie können Kapselanhebungen als Hinweis auf eine Synovialitis sowie andere Entzündungsaktivitäten (z.B. Sehnenscheidenentzündungen – Tenosynovialitis, Schleimbeutelentzündungen - Bursitis) und Erosionen festgestellt werden (8),

Im konventionellen Röntgen werden ebenfalls Erosionen sowie im weiteren Verlauf Gelenk(fehl)stellungen beurteilt. Serologisch sind initial bereits 40% der RA-Patienten Rheumafaktor (RF) positiv, die im weiteren Erkrankungsverlauf in bis zu 80% positiv werden (1). Weiterhin sind Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide, so genannte ACPAs, im Serum vorhanden mit einer mit den RF vergleichbaren Sensitivität, jedoch weitaus höheren Spezifität (>95 %) (9), (10).

Nach den neuen **ACR-/ EULAR- Klassifikationskriterien** liegt eine RA vor, wenn **mindestens sechs Punkte** aus den aufgelisteten Kriterien erfüllt werden (siehe **Tab. 1**) (11). Geschwollene und druckschmerzhaft Gelenke werden bei der klinischen Untersuchung beurteilt. Serologisch werden die RF und anti-CCP-Ak erhoben. Außerdem wurde in

geschwollene/ schmerzhaft Gelenke	Punkte
≤1 (mittel) großes	0
2-10 (mittel) große	1
1-3 kleine	2
4-10 kleine	3
>10 Gelenke, mind. 1 kl.	5
Serologie	
RF u. Anti-CCP neg.	0
RF o. Anti-CCP niedrig pos.	2
RF o. Anti-CCP hoch pos.	3
Akute Phase	
CRP u. BSG normal	0
CRP o. BSG erhöht	1
Symptome	
<6 Wochen	0
≥6 Wochen	1

Tab. 1: ACR-/EULAR-Kriterien (11)

mehreren Studien gezeigt, dass die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie das Akutphase-Protein, C-reaktives Protein (CRP), mit der Gelenkdestruktion korrelieren, sodass diese Parameter als Kriterium mit eingeschlossen wurden (12), (13), (14). Zuletzt wird noch die Symptombdauer in den Punktescore mit einbezogen. Zur weiteren Krankheitsbeurteilung hat die European League Against Rheumatism (EULAR) aus der BSG, der visuellen Analogskala von 1 bis 100 mm (VAS 1-100 mm) Patienten in Bezug auf die Einschätzung der subjektiven Krankheitsaktivität und der Anzahl von 28 druckschmerzhaften und 28 geschwollenen Gelenken einen Index entwickelt (15). Dieser Index, der so genannte Disease Activity Score (DAS28), wird im klinischen Alltag zur Objektivierung der Krankheitsaktivität sowie zur Verlaufsbeurteilung ermittelt. Wird die RA nicht adäquat oder zu spät therapiert, kann es im Laufe der Erkrankung zu einer (schlimmstenfalls kompletten) Destruktion des/der Gelenke/s mit einhergehendem Funktionsverlust führen. Die RA kann einen schnell progredienten Verlauf haben, so dass schon im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn irreversible Schäden vorgefunden werden können. Nach zwei Jahren zeigen 70% der Patienten eine radiologische Progression. Das Konzept des so genannten „window of opportunity“ beschreibt den Zeitabschnitt, in welchem die Einleitung einer antirheumatischen Basistherapie erfolgen sollte, da die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens auf die Gelenkentzündung besser als im späteren Verlauf ist (16). Dieser Zeitraum ist für den weiteren Verlauf der Erkrankung entscheidend, weshalb nach dem Grundsatz „hit hard and early“ entsprechend therapiert werden sollte (17), (18).

Besondere Bedeutung bei der Diagnosestellung der RA kommen der im folgenden genannten bildgebenden Verfahren zu, die auch zur Darstellung der Krankheitsaktivität herangezogen werden können, wie das konventionelle Röntgen, die Arthrosonographie, die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT) und die Skelettszintigraphie (19). Ausschlaggebend ist die frühzeitige Erkennung von RA-typischen entzündlichen Veränderungen, um langfristig Erosionen und Gelenkdestruktionen zu vermeiden. Von großer Bedeutung ist hierbei die Detektion der Synovialitis, da diese die Gelenkdestruktion mit bedingt.

Zu den morphologischen Charakteristika einer Entzündung gehören Hypervaskularisation und erhöhte Kapillarpermeabilität (20). Die synoviale Vaskularisation korreliert dabei mit der Krankheitsaktivität eines betroffenen Gelenkes

(21), (22), jedoch auch mit der radiologischen Progression (23) sowie dem therapeutischen Ansprechen (24).

Die ideale Therapie der RA ist eine Kombination aus Medikamenten und physikalischen Anwendungen. Bei der medikamentösen Therapie werden vier Kategorien unterschieden. Bei Verdacht einer RA und noch ausstehender Diagnostik oder bei tagesabhängiger Zunahme der Krankheitsaktivität werden nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs), wie **Diclofenac** oder **Ibuprofen** und andere **Cyclooxygenasehemmer** verabreicht. Die symptomatische Therapie hat hierbei als Ziel die Schmerzlinderung und Entzündungshemmung; der Krankheitsverlauf wird dabei jedoch nicht beeinflusst. Eine Langzeiteinnahme sollte aufgrund der Nebenwirkungen, wie Gastritis, Entstehung von Magengeschwüren und Störungen der Nierenfunktion, vermieden werden (25).

Der zweiten Gruppe gehören die oralen **Glukokortikoide** an, die einerseits im akuten Schub einer RA als Stoßtherapie und andererseits langfristig (aufgrund von Nebenwirkungen) niedrig dosiert (5-7,5mg Prednisolonäquivalent pro Tag) gegeben werden. Glukokortikoide werden oft mit den so genannten Basistherapeutika kombiniert, da so die Gelenkschäden vermindert werden. Als Regel gilt, dass Glukokortikoide längerfristig nicht über 5-7,5mg pro Tag dosiert werden sollten und Basistherapeutika nicht ersetzen können. Bei längerfristiger Gabe ist eine Osteoporoseprophylaxe unabdingbar mit der Gabe von 1000 Internationalen Einheiten (IE) Vitamin D3 pro Tag in Kombination mit einer calciumreichen Ernährung mit Milchprodukten und calciumreichem Mineralwasser.

Zu der dritten Therapiestufe gehören die so genannten Basistherapeutika, die auch als krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) bezeichnet werden, da sie die Progression der RA verlangsamen oder aufhalten können. Ihre Wirkung beginnt verzögert nach etwa 6-12 Wochen und wird mit NSAIDs und Glukokortikoiden überbrückt. In der DMARD-Therapie hat sich **Methotrexat** (MTX) als Mittel der Wahl bei mittelschwerer bis schwerer RA etabliert, da es als gut verträglich, wirksam und sogar lebensverlängernd durch die Verminderung des Herzinfarkttrisikos gilt (26). MTX stimuliert die Freisetzung von Adenosin aus den Zellen und wirkt dadurch antiphlogistisch (25). Weitere konventionelle Vertreter dieser Arzneimittelgruppe sind **Chloroquin-**, bzw. **Hydroxychloroquin**, **Sulfasalazin** und **Leflunomid** (27). Hydroxychloroquin verzögert die radiologische Progression nicht und gilt damit nicht als „echtes“ DMARD. Folglich wird es

nur bei leichten RA Verläufen in Kombination mit anderen DMARDs eingesetzt. Weiterhin können immunsuppressive Medikamente wie **Azathioprin**, **Ciclosporin A** und **Cyclophosphamid** verabreicht werden. Letztere werden jedoch wegen der unzuverlässigen Wirkung und aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils kaum noch verwendet. Einzige Indikation für diese Medikamente ist das Auftreten einer sekundären Vaskulitis im Rahmen einer RA, die aber nur noch selten vorkommt.

Die vierte therapeutische Gruppe umfasst die sogenannten „**Biologicals**“. Diese Zytokininhibitoren stellen zurzeit die wirkungsvollste Medikamentengruppe dar. Es wurde in Studien nachgewiesen, dass sich bei vielen Patienten unter ihrer Einnahme nicht nur die klinische Symptomatik bessert, sondern sogar röntgenologisch nachgewiesene Gelenkdestruktionen zurückbilden (28), (29), (30), (31), (32). Derzeit werden die folgenden fünf TNF- α -Antagonisten Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab, eingesetzt. **Adalimumab** und **Golimumab** sind humanisierte monoklonale TNF- α -Antikörper, **Certolizumab-Pegol** ist ein pegyliertes Fc-freies Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers, **Etanercept** ist ein lösliches Fusionsprotein aus dem TNF- α -Rezeptor 2 und dem Fc-Fragment des humanen IgG1 und **Infliximab** ein monoklonaler chimärer (75% humaner und 25% muriner) TNF- α -Antikörper. Bei einem erhöhten Infektionsrisiko, z.B. mit opportunistischen Pilzen oder einer bekannten latenten Tuberkulose, sollten TNF-Inhibitoren nicht gegeben werden. Demzufolge muss nach den nationalen Richtlinien- vor dem Einsatz eines TNF-Blockers- eine latente Tuberkulose ausgeschlossen werden.

Weiterhin werden zu den „Biologicals“ Anakinra, Rituximab, Abatacept und Tocilizumab gezählt. **Anakinra** ist ein rekombinanter IL-1-Rezeptor-Antagonist. Aufgrund seiner mäßigen klinischen Wirksamkeit wird es nur noch in seltenen Fällen bei der RA verwendet. Ebenfalls sollte eine Kombination mit TNF- α -Inhibitoren vermieden werden, da schwere Nebenwirkungen beschrieben wurden (25). Zusätzlich kann bei Versagen eines TNF- α -Antagonisten der monoklonale chimäre Anti-CD20-Antikörper, **Rituximab**, in der Therapie der RA eingesetzt werden (33), (34). CD20 ist ein Zelloberflächenmolekül, das von den reifen B-Lymphozyten exprimiert wird. Rituximab führt dabei zur Depletion der B-Zellen und dadurch mittels noch nicht bekannter Mechanismen zur Entzündungshemmung. **Abatacept** ist ein lösliches Fusionsprotein des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigens 4 und einem modifizierten Anteil von humanem IgG. Mittels Blockierung der CD28-CD80/86-Interaktion, hemmt es die

Kostimulation der T-Zellen und kann durch eine Signalkaskade auch die Funktion von Antigen-präsentierenden Zellen hemmen (25), (35). Zuletzt gehört den Biologicals noch **Tocilizumab**, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen die Membranform und die lösliche Form des IL-6-Rezeptors, an. IL-6 ist ein bekanntes proinflammatorisches Zytokin, das an Gelenkentzündung und daraus folgenden Gelenkschäden beteiligt ist. Die Bindung von IL-6 an seinen spezifischen Rezeptor löst Signalkaskaden aus, die an der Akutphasereaktion, der Zytokinproduktion und der Osteoklastenaktivierung beteiligt sind (25), (36), (37), (38).

Die Empfehlungen der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) von 2010 werden in der **Abbildung 1** aufgeführt (39).

Nach den internationalen Richtlinien wird nach Diagnosestellung eine sofortige Therapie mit Basistherapeutika (DMARDs) und Glukokortikoiden empfohlen, um ein Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten. Das Ziel ist hierbei eine komplette Remission, d.h. die Abwesenheit von (neuen) strukturellen Schäden sowie die klinische Abwesenheit von Entzündung und Krankheitsaktivität (40). Bei unzureichender Wirkung kann ein weiteres DMARD, z.B. Leflunomid oder Sulfasalazin, mit der vorangegangenen Therapie kombiniert werden. Bei weiterem Wirkversagen werden konventionelle DMARDs kombiniert. Dabei können zum einen Methotrexat mit Leflunomid oder Methotrexat mit Sulfasalazin *und* Hydroxychloroquin (so genannte Triple-Therapie) als mögliche Therapieoptionen dienen. Die nächste Therapiestufe bilden die Biologika Abatacept, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab oder Tocilizumab. Bei inadäquater Krankheitsreduktion kann auf ein weiteres Biologikum umgestellt werden (39).

In der Schwangerschaft bessern sich in der Regel die Symptome, wobei Schübe mit niedrig dosiertem Prednisolon behandelt werden. Hydroxychloroquin und Sulfasalazin (nur in Kombination mit Folsäuresubstitution) sind die sichersten DMARDs zu Behandlung der RA in der Schwangerschaft. Methotrexat und Leflunomid sind aufgrund der Teratogenität in der Schwangerschaft kontraindiziert. Verbindliche Empfehlungen zur Gabe von Biologicals sind noch nicht vorhanden.

Die RA ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, weshalb circa 50% der Betroffenen nach zehn Jahren arbeitsunfähig sind. Auch die Lebenserwartung von RA-Patienten ist im Durchschnitt um sieben Jahre vermindert, wobei der Myokardinfarkt die häufigste Todesursache darstellt (41), (42). Patienten, die an einer RA erkranken, haben insgesamt eine signifikant höhere Mortalität als Gesunde (43).

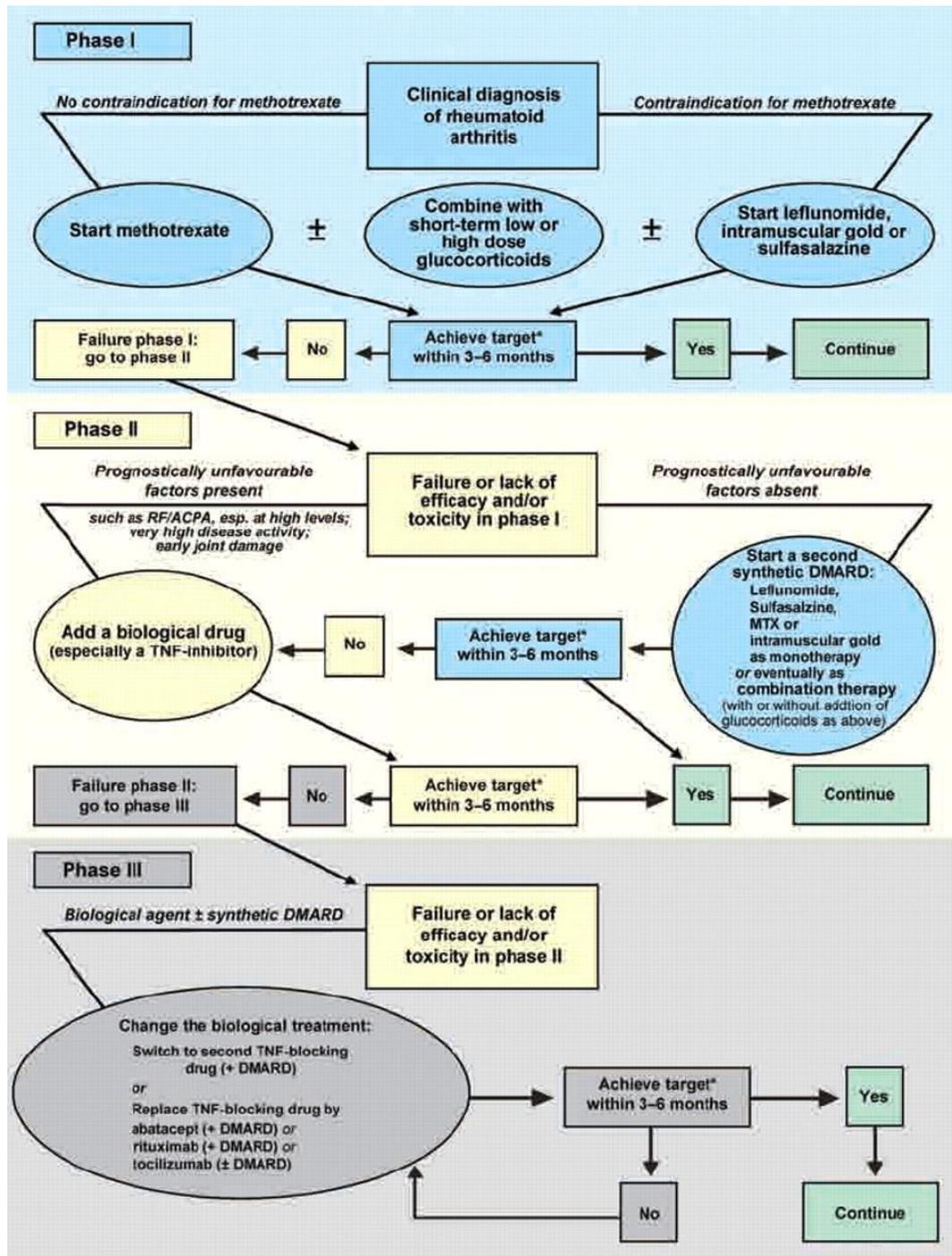


Abb. 1: Algorithmus basierend auf den Empfehlungen der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) von 2010 für die Behandlung von Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis. DMARD: disease modifying antirheumatic drug; MTX: Methotrexat; RF/ACPA: Rheumafaktoren/Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide; TNF: Tumornekrosefaktor; *: Das Behandlungsziel ist die klinische Remission; falls diese nicht erreicht werden kann, sollte zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität das Therapieziel sein (39).

Es gibt prognostische Faktoren, die den Verlauf der Krankheit beeinflussen. Die Kombination bestimmter Faktoren, wie eine deutlich beschleunigte BSG, mehr als 20 betroffene Gelenke, persistierende Entzündungszeichen, das Auftreten von Rheumaknoten, der radiologische Nachweis von Knochenerosionen, ein hoher Rheumafaktor, ACPA Positivität, rasch zunehmende Gelenkfunktionsstörungen, ein hohes Alter bei Erkrankungsbeginn, schwere Begleiterkrankungen, ein niedriger sozioökonomischer Status, ein niedriger Bildungsstand sowie der genetische Nachweis der Klasse-II-Haupthistokompatibilitätskomplex-Allele HLA-DR β 1*0401 oder -DR β 1*0404 korrelieren wahrscheinlich mit einem aggressiven Verlauf der Erkrankung (44), (45).

1.2 Osteoarthrose

Die Osteoarthrose (OA) ist heutzutage in den Industrieländern eine der Hauptursachen für beeinträchtigte Lebensqualität und physisches Gebrechen beim älteren Menschen (46).

Per definitionem handelt es sich bei der OA um eine langsam progrediente, primär nichtentzündliche, degenerative Gelenkerkrankung mit Zerstörung des Gelenkknorpels, anderer Gelenkanteile und sekundärer Knochenläsionen. Es ist die häufigste primär nichtentzündliche Gelenkerkrankung mit zunehmender Inzidenz im höheren Alter. Radiologische Veränderungen, die mit einer OA zu vereinbaren sind, sind bei der Mehrheit der 65-Jährigen und sogar bei über 80% der über 75-Jährigen vorzufinden (47). Entzündliche Episoden werden als aktivierte Arthrose bezeichnet. Die Arthrose wird in zwei Formen unterteilt. Bei der primären oder idiopathischen Arthrose gibt es keine erkennbare Ursache. Ist eine Ursache bekannt, wie z.B. als Folge eines Unfalles oder durch zu starke körperliche Belastung, spricht man von sekundärer Arthrose (48).

Eine eindeutige ätiologische Einteilung der Erkrankung erweist sich jedoch meist als schwierig, da sie oft multifaktoriell bedingt ist. Nach dem heutigen Kenntnisstand gehören zu den bekannten Ursachen Alter, Geschlecht, genetische Faktoren, Adipositas, Überanspruchung der Gelenke, wiederholte Gelenkverletzungen mit Schäden an Bändern oder Menisken, Gelenkentzündungen, metabolische Erkrankungen, wie Gicht und Gelenkfehlstellungen (49).

Die OA kann an jedem Gelenk auftreten. Die am häufigsten betroffenen Gelenkregionen sind die Kniegelenke, die Hände, die Hüfte und die Wirbelsäule (50).

Es gibt unterschiedliche Bezeichnungen für unterschiedliche Befallsmuster. Sind die Kniegelenke betroffen, spricht man von **Gonarthrose**, beim Befall der Hüftgelenke von der **Coxarthrose**. Eine OA an den Händen tritt vor allem bei Frauen in der Postmenopause auf. Findet man Knochenaufreibungen an den Endgelenken, den distalen Interphalangealgelenken (DIP), wird diese Form als **Heberden-Arthrose** bezeichnet; befinden sich diese an den Mittelgelenken, den proximalen Interphalangealgelenken (PIP), spricht man vom **Typ Bouchard**. Sind die Daumensattelgelenke befallen, handelt es sich um eine **Rhizarthrose** (48) (siehe **Abb. 2**).



Abb. 2: Befallsmuster der Osteoarthritis an den Händen (48)

Die OA ist eine vererbte Erkrankung, wobei der Grad der Vererbbarkeit gelenkabhängig ist. Eine Hand- und Hüftgelenksarthrose wird in 50% der Fälle vererbt. Bei der Kniegelenksarthrose wird wiederum über eine maximal 30 prozentige Vererbung diskutiert. Des Weiteren häufen sich Hinweise, dass Genmutationen zu einem erhöhten Osteoarthritisrisiko führen. Dabei handelt es sich um einen Polymorphismus in dem für den Wachstumsdifferenzierungsfaktor 5 (GDF5) kodierenden Gen. Die Konsequenz ist eine Abnahme des GDF5, der normalerweise die Synthese der Knorpelmatrix anabol beeinflusst (25).

Die Pathogenese beginnt im Frühstadium mit einer Knorpelschädigung und führt somit zu einer Demaskierung von Kollagenfibrillen. Im Spätstadium folgt die Auffaserung und im Endstadium der Abbau des Knorpels.

Röntgenologisch können folglich vier Arthrosezeichen nachgewiesen werden:

- Gelenkspaltverschmälerungen
- subchondrale Sklerosierungen
- osteophytäre Randanbauten
- Geröllzysten

Die radiologischen Stadien werden dabei nach Kellgren und Lawrence eingeteilt (51):

Stadium	Befund
Stadium 1	Keine Osteophyten Keine Gelenkspaltverschmälerung Geringe subchondrale Sklerosierung
Stadium 2	Geringe Gelenkspaltverschmälerung Angedeutete Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche Beginnende Osteophytenbildung
Stadium 3	Ausgeprägte Osteophytenbildung Deutliche Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche Gelenkspaltverschmälerung Geringe subchondrale Sklerosierung
Stadium 4	Ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerung bis zur vollständigen Destruktion Deformierung/ Nekrose der Gelenkpartner

Tab. 2: Stadien nach Kellgren und Lawrence (51)

Konventionelle Röntgenaufnahmen sind weiterhin der Goldstandard bei degenerativen Gelenkerkrankungen. Sie dienen der Diagnosesicherung und helfen bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung. Da die Röntgentechnik weltweit verfügbar und relativ kostengünstig ist sowie jahrzehntelang ohne Qualitätsverlust dokumentiert werden kann, hat es sich bis heute als Standarduntersuchung durchgesetzt (52). Nachteilig ist jedoch, dass sich Knorpel im Röntgenbild nicht direkt darstellen lässt und oft die radiologischen Arthrosezeichen mit der Klinik nicht korrelieren (53). Zum Beispiel hat nur etwa die Hälfte der Patienten mit radiologisch nachweisbarer Arthrose im Kniegelenk Schmerzen (54). MRT, Sonographie und Szintigraphie sind weitere bildgebende Verfahren, die zur Diagnosesicherung verwendet werden können. Besonders die Sonographie ist ein etabliertes Verfahren bei Abklärung von Beschwerden am Bewegungsapparat, da es weder eine Strahlenexposition aufweist, noch invasiv ist. Bei einer aktivierten Arthrose sind synoviale Entzündungen sowie Gelenkergüsse vorzufinden, welche für den Schmerz verantwortlich sind. Im Gegensatz zum konventionellen Röntgen kann die Sonographie bereits kleinste Mengen an Gelenkergüssen, Veränderungen am Knorpel sowie Gelenkkapselverdickungen erfassen. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Sonographie beim

Kniegelenk die sensitivste Methode im Vergleich zur Klinik und zum konventionellen Röntgen ist (55).

Problematisch beim Krankheitsverlauf ist die geringe Regenerationsfähigkeit des Knorpels. Der hyaline Knorpel, hat aufgrund seiner guten biomechanischen Eigenschaft, der für den Druckausgleich an den Gelenken benötigt wird, Einbußen in der Blutversorgung. Das Knorpelgewebe ist gefäßfrei und die Chondrozyten werden über lange Diffusionsstrecken durch die Extrazellulärmatrix versorgt, weshalb Regenerationsprozesse kaum möglich sind. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die an Arthrose leiden, ein gesteigerter Zelltod der Chondrozyten durch Apoptose besteht, wodurch ein Verlust an Knorpelmatrix bedingt ist (56), (57). Schmerzen und Funktionseinschränkungen sind die Leit- und Frühsymptome der Osteoarthrose. In der Frühphase sind Anlauf-, Ermüdungs- und Belastungsschmerz mit möglicher Ausstrahlung in benachbarte Gelenke typisch. Im fortgeschrittenen Stadium werden Dauerschmerz, Nacht- und Muskelschmerz sowie Bewegungseinschränkungen, Wetterfühligkeit und Krepitationen hinzugezählt. Des Weiteren werden Verdickungen der Gelenkkonturen, Deformierungen, Muskelatrophien bis hin zu Fehlstellungen und Muskelkontrakturen beobachtet.

Der genaue Mechanismus zur Schmerzentstehung bei der OA ist noch unbekannt. Die Knorpelzerstörung kann für die Schmerzen nicht verantwortlich sein, da Knorpel keine Nervenendigungen enthält. Somit muss der Schmerzursprung in Strukturen außerhalb des Knorpels liegen. Zu den in der Peripherie gut innervierten Strukturen gehören die Gelenkhaut, die Gelenkkapsel, die Muskulatur, der Bandapparat und der subchondrale Knochen. Da sich die meisten dieser Strukturen radiologisch nicht darstellen lassen, korreliert die Schmerzintensität oft nicht mit den radiologischen Befunden. Es wird vermutet, dass die synoviale Entzündung, der Gelenkerguss und das Knochenmarködem Ursache der Schmerzentstehung sind. Diese Hypothese wird durch kernspintomographische Untersuchungen von schmerzhaften und nicht schmerzhaften arthrotischen Kniegelenken gestützt (25). Teilweise ist bei der aktivierten OA eine Synovialitis vorzufinden. Der Nachweis einer Synovialitis korreliert gut mit der Schmerzstärke.

Die aktuellen Therapieoptionen widmen sich primär der symptomatischen Therapie. Behandlungsziele sind die Schmerzlinderung und die Verhinderung des

Funktionsverlustes. Limitierend ist die Tatsache, dass sich der Knorpel nicht regenerieren kann, wodurch die OA nicht heilbar ist. Zum anderen ist die Ursache der OA oftmals unbekannt. Für jeden Patienten sollte individuell eine Kombination aus symptomorientierter Medikation, physikalischer Therapie und Krankengymnastik angeboten werden. Zu Beginn sollte eine nicht pharmakologische Therapie angestrebt werden, da die OA eine mechanisch vermittelte Erkrankung ist. Eine umfangreiche Aufklärung über die Erkrankung ist hierbei von großer Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die über die OA gut Bescheid wussten, weniger Beschwerden hatten als Patienten ohne Kenntnis über ihre Erkrankung (58). Wichtig ist hierbei die Aufklärung über die Veränderungen bei der Gelenkbelastung und die Funktionsverbesserung mittels Gelenkschutzmechanismen. Dies kann durch Vermeidung von Tätigkeiten, die zur Gelenküberlastung führen, sowie durch Verbesserung der Kraft und Ausdauer und damit Kräftigung der Muskulatur als auch durch Entlastung des Gelenks mittels Orthesen und Schienen, erzielt werden (25).

Die pharmakologische Therapie spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Behandlung der Osteoarthritis. Paracetamol ist hierbei das initiale Analgetikum der Wahl für Patienten mit einer OA (59). Solange dieses ausreicht, werden die nebenwirkungsreicheren NSAID vermieden. NSAID, wie z.B. Ibuprofen oder selektive COX-2 Hemmer, z.B. wie Etoricoxib (Arcoxia®), sind die am häufigsten verschriebenen Medikamente bei OA-bedingten Schmerzen. Zunächst sollten NSAID bedarfsweise eingenommen werden. Bei Versagen dieser sollte auf eine tägliche Einnahme umgestellt werden. Die tägliche Einnahme von NSAID kann jedoch zu schweren Nebenwirkungen, wie Dyspepsie und Übelkeit, bis hin zu Magengeschwüren und Blutungen führen. Ca. 30-40% der Patienten setzen diese aufgrund der o.g. Nebenwirkungen ab. Gibt es keine Linderung der Schmerzen, kann eine intraartikuläre Injektionstherapie mit Glukokortikoiden erfolgen (60). Dadurch kann vorübergehend der Schmerz gelindert werden. Weiterhin können auch Hyaluronsäureinjektionen bei der Hüft- und Kniegelenksarthrose angewandt werden. Die Wirksamkeit wird im Vergleich zu Placebokontrollen jedoch stark diskutiert.

Als Ultima ratio stehen operative Maßnahmen zur Verfügung (25), (61).

1.3 Arthrosonographie in der rheumatologischen Bildgebung

Der Nachweis einer Synovialitis, Tenosynovialitis, Tendinitis oder Bursitis ist im Gelenkulterschall (Arthrosonographie; US) sensitiver als in der klinischen Untersuchung. Weiterhin wurde in Studien gezeigt, dass die Detektion von Ergüssen in allen Gelenken sensitiver ist als in der klinischen Untersuchung (62), (63), (64), (65). Der US hat sich in den letzten Jahren in der rheumatologischen Bildgebung mehr und mehr etabliert, da er zum einen sensitiver hinsichtlich entzündlicher Weichteilveränderungen gegenüber dem konventionellen Röntgen ist und zum anderen gab es erhebliche technische Verbesserungen der Ultraschalltechnik (66), (67). Mittels Arthrosonographie ist es möglich, Kapselanhebungen, Pannusbildung sowie Sehnenentzündungen direkt zu sehen und zu beurteilen. Des Weiteren kann die Arthrosonographie zur Beurteilung von Knochendefekten herangezogen werden. Stellen vermehrter Knochenresorption, wie bei Gelenkkonturunregelmäßigkeiten oder bei kleinen Erosionen, lassen sich frühzeitiger darstellen als im Röntgenbild (8), (68), (69). Dies ist in erster Linie der prinzipiell multiplanaren Untersuchungsweise zuzuschreiben. Oberflächliche Erosionen werden dabei eher entdeckt als Erosionen, die in tieferen Schichten liegen (62).

MRT-Untersuchungen haben hierbei die gleiche Aussagekraft, sind jedoch viel kostenintensiver und nicht überall verfügbar (70).

Die Arthrosonographie liegt dem Puls-Echo-Prinzip zugrunde. Dabei wird ein kurzer Ultraschallpuls durch Anlegen einer Spannung von den piezoelektrischen Kristallen ausgesendet und anschließend werden die reflektierenden Echos wieder von ihnen empfangen. Aus der Laufzeit, d.h. vom Zeitpunkt des Aussendens bis hin zum Empfangen, kann bei bekannter Schallgeschwindigkeit die Tiefe berechnet werden. Je dichter die Struktur, desto mehr werden die Schallwellen reflektiert und sie erscheinen umso echoreicher (heller) auf dem Bild. Flüssigkeiten hingegen reflektieren kaum, sind also echoärmer und werden auf dem Bildschirm als nahezu schwarze Flächen abgebildet (71).

Zur Darstellung von kleinen Gelenken werden hochfrequente (7,5-20 MHz) Schallköpfe verwendet, da die Auflösung umso besser ist, je geringer die Eindringtiefe ist. Es werden deshalb hochfrequente Schallköpfe für oberflächliche Strukturen, wie Sehnen, Bänder und kleine Gelenke, und niedrigfrequente (3,5-5 MHz) Schallköpfe für große und/oder tiefer gelegene Gelenke (z.B. Hüftgelenke) empfohlen. Die Basis des Verfahrens ist die

B-Bild Sonographie („brightness scan“). Hierbei wird eine Helligkeitsverteilung entlang des Schallbündels dargestellt, indem jedem Amplitudenwert ein Grauwert zugeordnet wird. Die zusätzliche Dopplersonographie macht die intraartikuläre Entzündungsaktivität sichtbar. Es treffen die ausgesandten Schallimpulse auf sich bewegende und reflektierende Objekte, wie z.B. Erythrozyten im Blutstrom. Das Echo der Schallimpulse hat folglich höhere bzw. niedrigere Frequenzen, wenn sich das Objekt auf den Schallkopf hin oder von ihm weg bewegt. Die daraus folgende Diskrepanz der Frequenz gegenüber den ausgesandten Schallwellen wird als Doppler-Shift bezeichnet (71). Dieses Prinzip wird zur Detektion von Entzündungen genutzt, da ebenfalls der Blutstrom in den eingesprossenen Gefäßen, das Echo mit veränderten Frequenzen reflektiert und somit kann diese Frequenzänderung dargestellt werden. Dabei korreliert die Menge des Farbsignals mit dem Ausmaß der intraartikulären Entzündungsaktivität und ist somit besonders hilfreich bei der Darstellung des inflammatorischen Entzündungsausmaßes (72), (73), (74), (75), (76). Ferner hat der Pannus bei der RA ein weitaus stärkeres Farbsignal, als die nicht destruktive Synovialisproliferation bei der Osteoarthritis (77), (78).

Der Dopplereffekt lässt sich farblich in das bereits vorhandene B-Bild integrieren (79).

Zur arthrosonographischen Untersuchung der Gelenke gibt es die **EULAR Ultraschall Guidelines** (80), die die Schnittebenen definieren und die Dokumentation der US-Befunde standardisieren, um dadurch ihre Wiederholbarkeit zu optimieren. Dabei sollte ein pathologischer Befund stets in zwei zueinander senkrecht stehenden Schallebenen dokumentiert werden. Die **OMERACT** (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) definierte folgende Pathologika:

1. Synovialitis:

Verbreiteter Abstand zwischen Gelenkkapsel und Knochen als Flüssigkeitsansammlung (Erguss) oder Synovialisproliferation; zur weiteren Differenzierung wird hier die Sonographie im Power-Doppler- Modus empfohlen

2. Tenosynovialitis:

echoarmer Saum um die echoreiche Sehne

3. Erosion:

Unterbrechung der Gelenkkontur in zwei Ebenen (81)

4. Osteophyten:

echogene Randzacken (82), (83) .

Die Ultraschalldiagnostik ist aus dem rheumatologischen Klinikalltag nicht mehr weg zu denken. Der Ultraschall ist nicht nur ein sensitives Verfahren zur Detektion früher entzündlicher Veränderungen, wie Synovialitis, Tenosynovialitis und Erosionen, sondern er ist auch hilfreich bei weiteren typischen Beschwerden, wie z.B. Nervenkompressionsyndromen. Die Darstellung des N. medianus beim Karpaltunnelsyndrom ermöglicht eine sonographisch gesteuerte Glukokortikoid-Infiltration und kann somit konservativ therapiert werden (84). Auch bei dauerhaft entzündeten Gelenken kann eine gezielte Punktion und Injektion Sonographie-gestützt erfolgen. Zusammenfassend ist der Durchbruch der Arthrosonographie in der Rheumatologie durch die Kostengünstigkeit und beliebige Wiederholbarkeit zu erklären. Des Weiteren handelt es sich um ein so genanntes „Bedside“-Untersuchungsverfahren, da der Ultraschall als Gerät, im Gegensatz z.B. zum konventionellen Röntgen, mobil ist. Ein weiterer Vorteil gegenüber dem Röntgen ist, dass der Patient keiner Strahlung ausgesetzt ist. Die erhobenen Befunde haben in der Klinik einen erheblichen Einfluss auf die weitere Diagnostik und Therapie (85). Auch bei zunehmender Beschwerdesymptomatik wird der US zur Therapieoptimierung und Verlaufsbeurteilung verwendet. Die Untersuchung mittels Arthrosonographie gilt immer noch als das untersucherabhängigste Verfahren (24), (86), (87). Durch Beachtung der anatomischen Schnittebenen, Verwendung definierter Scores und Training des Untersuchers lässt sich die Untersucher-Variabilität jedoch deutlich verringern und eine gute Übereinstimmung erzielen (86), (63), (88).

1.4 Lichtscan – ein neues lichtoptisches bildgebendes Verfahren

Die Bildverarbeitungsmethoden für die Registrierung von Streulichtbildern können neue Informationen über Gelenkveränderungen, wie z.B. die Trübung der Synovialflüssigkeit, bei der Früh- RA geben. Sichtbares Licht sowie Nahinfrarotlicht werden bei einem gesunden Gelenk, im Gegensatz zu einem entzündeten Gelenk, unterschiedlich gebrochen. Aufgrund dieser Erkenntnis wird in den letzten Jahren viel an optischen Techniken zur diagnostischen Evaluation der Fingergelenke bei Patienten mit RA geforscht. Der Lichtscan ist hierbei ein neues lichtoptisches Verfahren, dass zur

Beurteilung der entzündlichen Aktivität in den proximalen Interphalangealgelenken entwickelt wurde. Beim Lichtscan wird jedes einzelne PIP-Gelenk mithilfe einer Laserdiode mit drei unterschiedlichen Wellenlängen (670, 820 und 904 nm) durchleuchtet (siehe **Abb. 3**). Eine Charge-coupled Device (CCD) Kamera (DMK 4002-IR mit $\frac{1}{4}$ Sony CCD, 640x480 pixels) nimmt dabei das Streulicht in einem 2-dimensionalen Muster auf. Es wird eine Kamera mit CS Mount Objektiv und einer Brennweite von 10-mm verwendet. Der durch den Laser abgesendete Lichtstrahl wird auf einer Stelle mit einem Durchmesser von $\leq 1\text{mm}$ auf der Fingeroberfläche fokussiert.

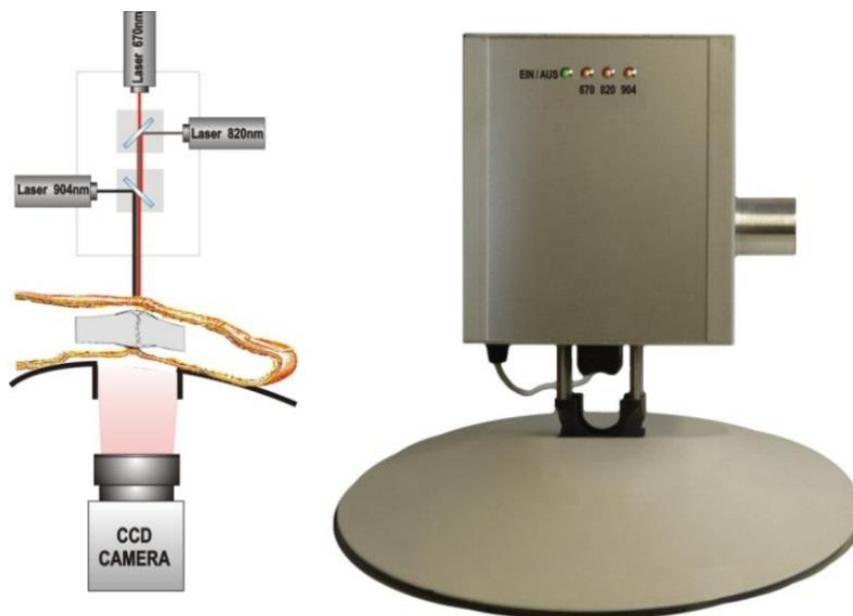


Abb. 3: Durchleuchtungssystem mit drei Laserdioden

(Abb. gestellt von O. Minet, AG Medical Physics & Optical Diagnosis, Charité Berlin)

Da die Energieleistung der Laserdioden gleichbleibt, variiert die Aufnahmezeit nach Durchmesser des Gelenkes und dem Schweregrad der Gelenkentzündung. Sind Laserdiode und Kamera angeschaltet, wird mithilfe einer speziellen Software ein Live-Bild am Bildschirm abgebildet. Am Live-Bild kann mithilfe eines Fadenkreuzes der Finger in die zentrale Position der Kamera gebracht werden, damit der Gelenkspalt von allen Seiten gleichmäßig bestrahlt wird. Für Verlaufsuntersuchungen kann ein früheres Bild von dem gleichen PIP-Gelenk transparent über das Live-Bild gelegt werden (siehe **Abb. 4**). Durch das Übereinanderlegen der Bilder kann die Position des Fingers auf 1-2 mm exakt reproduziert werden, was die Vergleichbarkeit der Bilder verbessert. Dennoch können immer wieder Bewegungsartefakte auftreten.

Die schwarz/weißen Bitmaps mit der Tiefe von 8 bits der Aufnahme werden in eine Falschfarbendarstellung übersetzt (89) und mit einer nichtlokalen Bildsegmentationsmethode analysiert (90). Diese Methode minimiert die freie funktionelle Energie des Bildes. Eine direkte Methode für die freie Energie zur Trennung der Komponenten des Bildes wird verwendet.

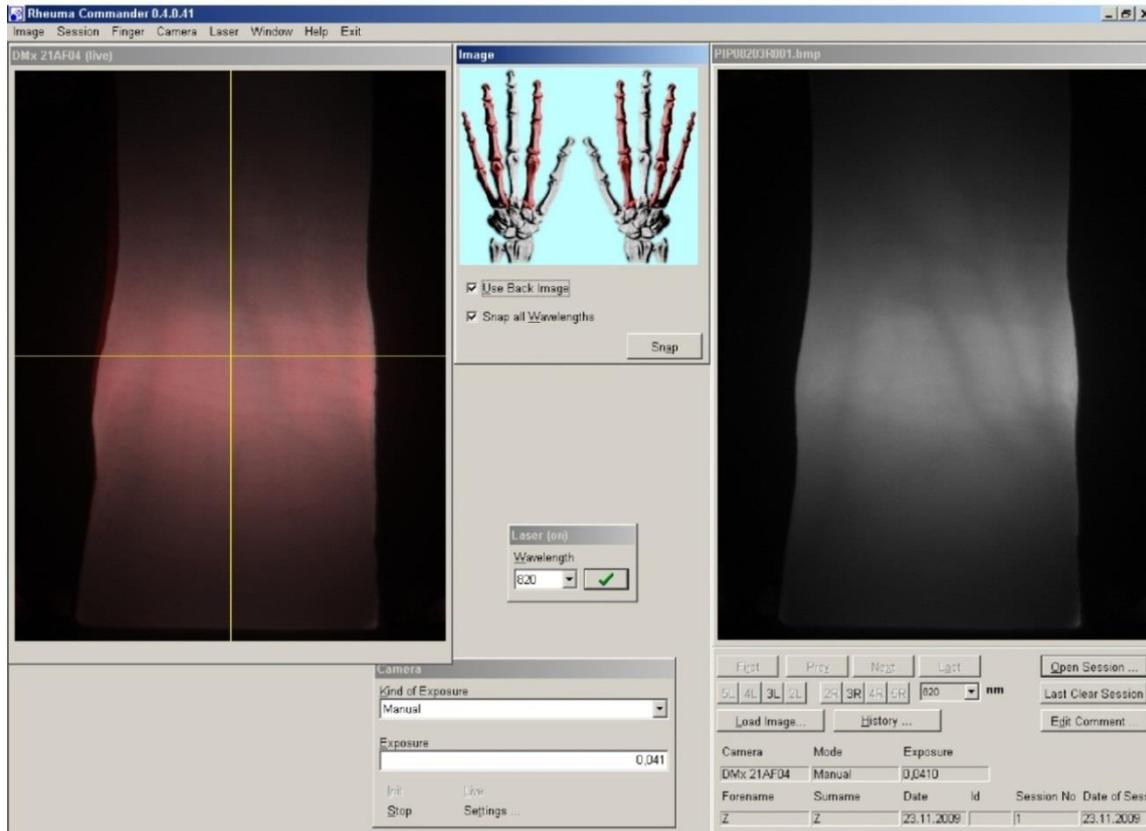


Abb. 4: Software Display (89)

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die Zielsetzung der Arbeit als Pilotstudie ist die Validierung eines neuen lichtoptischen bildgebenden Verfahrens zum Nachweis entzündlicher Veränderungen in den proximalen Interphalangealgelenken durch den Vergleich der Methode mit der in der Arthritisdiagnostik etablierten Arthrosonographie. Ferner wird die lichtoptische Untersuchung mittels Lichtscan mit den klinischen Parametern verglichen. Die Nutzung von Streulichtbildern in der rheumatologischen Bildgebung ist neu und kann eine wichtige Voraussetzung für die Weiterentwicklung des Verfahrens für die Routinediagnostik sein. Damit könnte es möglicherweise in Zukunft in die rheumatologische Praxis als diagnostisches Verfahren implementiert werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Gelenkregionen

Insgesamt wurden 87 Probanden (70 Frauen, Durchschnittsalter 49 ± 19 Jahre, Rangweite 22-86) in dieser Studie untersucht. Die Gesamtkohorte umfasste 30 Patienten mit aktiver RA ($DAS28 > 2,6$), 8 RA Patienten in klinischer Remission ($DAS28 < 2,6$), 21 Patienten mit OA und 28 Gesunde in der Kontrollgruppe.

Für die RA Patienten wurden die Klassifikationskriterien der ACR/ EULAR von 2010 herangezogen. Als Einschlusskriterium für die OA Patienten galt die gesicherte Diagnose einer Osteoarthritis, die anhand des Röntgenbefundes und/oder mittels Arthrosonographie festgestellt wurde.

Zur Teilnahme an der Studie war ein Mindestalter von 18 Jahren Voraussetzung. Die Probanden wurden in der rheumatologischen Fachambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Charité zu Berlin untersucht.

Bei Patienten mit einer RA oder OA wurden die Entzündungsparameter

- **Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)** und
- **C-reaktives Protein (CRP)**

am Untersuchungstag bestimmt oder wurden von den Patienten aus einem externen Labor mitgebracht; die extern erhobenen Entzündungswerte durften jedoch nicht älter als zwei Wochen sein. Bei den gesunden Probanden wurde auf eine Blutentnahme verzichtet. Im Einzelnen sind die

- **PIP-Gelenke II-V**

beider Hände (insgesamt acht Gelenke) untersucht worden. Die klinische Untersuchung sowie die bildgebenden Untersuchungen wurden am selben Tag durchgeführt.

2.2 Untersuchungsmethoden

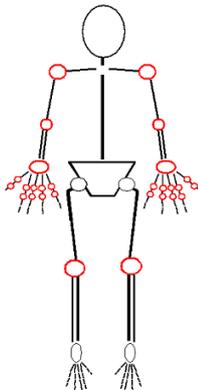
2.2.1 Klinische Untersuchung

Die PIP-Gelenke II-V wurden in Analogie zum DAS28 (siehe **Abb. 5**) auf

- **arthritische Weichteilschwellung** und
- **Druckschmerz**

untersucht.

Druckschmerzhaftigkeit



Gelenkschwellung der Gelenke

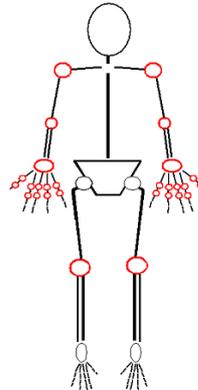


Abb. 5: Erhebungsbögen für die klinische Untersuchung zur Erfassung arthritisch druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke für den DAS28

Der Befund wurde jeweils mithilfe eines binären Systems beschrieben:

0 = nein (physiologischer Untersuchungsbefund)

1 = ja (pathologischer Untersuchungsbefund).

2.2.2 Labor

Für die laborchemische Untersuchung wurden die Entzündungswerte **BSG** und **CRP** bestimmt:

1. BSG (nach Westergren): Es wird die Na-Citratlösung mit venösem Blut im Verhältnis 1:5 vermischt, wodurch das koagulierte Blut ein Sediment bildet. Die Höhe der Sedimentsenkung wird nach einer Stunde abgelesen. Die Normwerte sind: männlich bis 15 mm/ h, weiblich bis 20 mm/h; wiederum bei Patienten über

50 Jahre: männlich bis 20 mm/h, weiblich bis 30 mm/h. Die BSG ist u.a. erhöht bei Entzündungen, Autoimmunerkrankungen, nephrotischem Syndrom und hämatologischen Erkrankungen.

2. Das CRP gilt als klassisches „Akute-Phase-Protein“, das als generelle, unspezifische Antwort auf entzündliche Prozesse und Tumoren gebildet wird. Dabei induzieren Interleukin-6 und andere Zytokine die CRP-Bildung in der Leber. Das CRP hat eine kurze Halbwertszeit von 24- 48 h und reagiert im Vergleich zur BSG schneller. Deshalb ist der CRP-Wert der BSG bei akuten Infektionen überlegen. Der Normwert liegt bei <5mg/l bzw. 0,5mg/dl.

Des Weiteren wurden **Rheumafaktoren** und **ACPAs** erhoben:

1. Der Rheumafaktor ist ein im Serum und in der Synovia nachweisbarer Antikörper und der bekannteste diagnostische Marker bei der RA. In der Labordiagnostik wird der Antikörper vom IgM-Typ, der sich gegen Antikörper der Klasse IgG richtet, bestimmt. Dieser ist mit einer Sensitivität von 60-80% vorhanden (91). Der IgA-Rheumafaktor korreliert mit einem erosiven Verlauf der RA. Aufgrund seiner niedrigen Sensitivität von 44% spielt dieser Rheumafaktor jedoch kaum eine Rolle im klinischen Alltag. Der Nachweis von RF IgM oder RF IgA kann bei asymptomatischen Patienten als Risikofaktor für eine spätere Manifestation einer RA gedeutet werden (92).
2. ACPAs haben sich in der Diagnostik der RA als wichtiges Hilfsmittel etabliert (93). Sie erkennen dabei eine ganze Reihe von citrullinierten Proteinen wie Fillagrin, Vimentin, Enolase und Fibrinogen. Bis heute ist nur die Citrullinierung dieser Proteine bekannt. Weitere gemeinsame Merkmale oder Mechanismen sind noch nicht bekannt. Physiologisch entstehen citrullinierte Proteine bei Abläufen des programmierten Zelltodes, der so genannten Apoptose. Weshalb das menschliche Immunsystem die citrullinierten Proteine jedoch als fremd ansieht, ist noch unklar. Rauchen wird, als möglicher Auslöser mit einer Fehlregulation des Immunsystems in Verbindung gebracht, da hierbei Apoptosevorgänge in der Lunge ausgelöst werden.
Die ACPAs werden bestimmt, wenn mindestens ein Gelenk klinisch eine Synovialitis aufweist, keine andere Erkrankung die Symptome erklärt oder nicht RA-typische Erosionen im Röntgen vorliegen. ACPA sind die mit der höchsten diagnostischen Spezifität und Sensitivität bestimmbar Marker der RA. Des

Weiteren werden ACPAs häufiger in der Frühphase der RA gefunden als Rheumafaktoren (93), (94).

Die serologische Autoimmundiagnostik ist von zunehmender Bedeutung. Die Bestimmung von RF und ACPAs fließt in die ACR/EULAR Klassifikationskriterien mit ein und ist somit für die Diagnosestellung von Bedeutung (11).

2.2.3 Arthrosonographie

Es wurde ein 8- bis 18-MHz-hochauflösender Lineraschallkopf von Esaote Mylab Twice verwendet.

Alle acht proximalen Interphalangealgelenke sind in Extensionsstellung von dorsal und palmar anhand der EULAR- (80), (81) und DEGUM- Standardschnittebenen (95) untersucht worden. Alle Untersuchungen erfolgten sowohl im B- als auch im PD-Modus.

Die Fingergelenke **PIP II, III, IV und V** beider Hände sind wie folgt untersucht worden:

1. Palmarer und dorsaler Longitudinalschnitt über den genannten PIP-Gelenken mit der Frage nach Gelenkerguss (echofrei) und/oder Synovialisproliferation (echoarm bis echoreich) (95); beide intraartikulären Strukturen sind als *Synovialitis* zusammengefasst worden.
2. Des Weiteren wurde die Sehne beurteilt. Ein echoarmer Saum um die Beugesehne über dem jeweiligen PIP-Gelenk (palmarer Longitudinal- und Transversalschnitt) wurde als Sehnenscheidenentzündung, also Tenosynovialitis, bezeichnet.
3. Palmarer und dorsaler Longitudinalschnitt und, wenn erforderlich, palmarer und dorsaler Transversalschnitt über den genannten PIP-Gelenken mit der Frage nach Unterbrechung der Gelenkkontur, die in beiden Ebenen reproduzierbar ist (81). Dieser Befund wurde als *Erosion* gewertet.
4. Weiterhin wurden auch Gelenkkonturunregelmäßigkeiten (GKU) und Osteophyten beurteilt.

Synovialitis, mit und ohne PD-Modus, sowie Erosionen stellten sich wie folgt im US dar:

Als **Synovialitis** ist diejenige Struktur beurteilt worden, die sich unterhalb der Gelenkkapsel der PIP-Gelenke echoarm-/ frei bzw. echoreich (siehe **Abb. 6** [*]) darstellte.

Zur Beurteilung der Synovialitis gibt es sowohl im B- als auch im PD-Modus

standardisierte semiquantitative Analyse-Scores. Der semiquantitative Synovialitis-Score im B-Bild ist wie folgt definiert:

- Grad 0:** Normalbefund,
- Grad 1:** geringe Anhebung der Gelenkkapsel,
- Grad 2:** mäßige Anhebung der Gelenkkapsel,
- Grad 3:** ausgeprägte Anhebung der Gelenkkapsel (96).

Die Abbildung zeigt im **B-Bild** eine Synovialitis Grad 2; es ist eine mäßige, konvexe Anhebung der Gelenkkapsel zu erkennen.

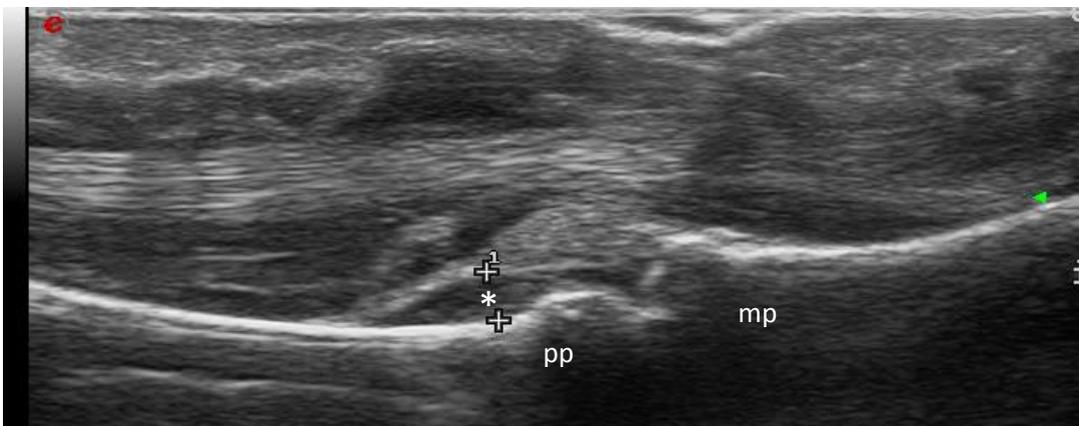


Abb. 6: Synovialitis (*) im PIP-Gelenk II links von palmar im Längsschnitt; pp: Caput der proximalen Phalanx; mp: Basis der mittleren Phalanx

Um die Entzündungsaktivität besser beurteilen zu können, wurde die **Power-Dopplerfunktion** eingeschaltet (siehe **Abb. 7** [*]) aufgezeichnet.

Der semiquantitative Synovialitis-Score im PD-Modus wird wie folgt eingeteilt:

- Grad 0:** kein intraartikuläres PD-Signal,
- Grad 1:** 1-3 intraartikuläre PD-Signale,
- Grad 2:** PD-Signale in < 50 % der intraartikulären Fläche,
- Grad 3:** PD-Signale in \geq 50 % der intraartikulären Fläche (63).

Das PD-Signal ist in > 50 % der intraartikulären Fläche vorhanden; es handelt sich daher um einen Power-Doppler Grad 3. Ebenfalls ist eine Synovialitis im B-Modus Grad 3 zu erkennen.

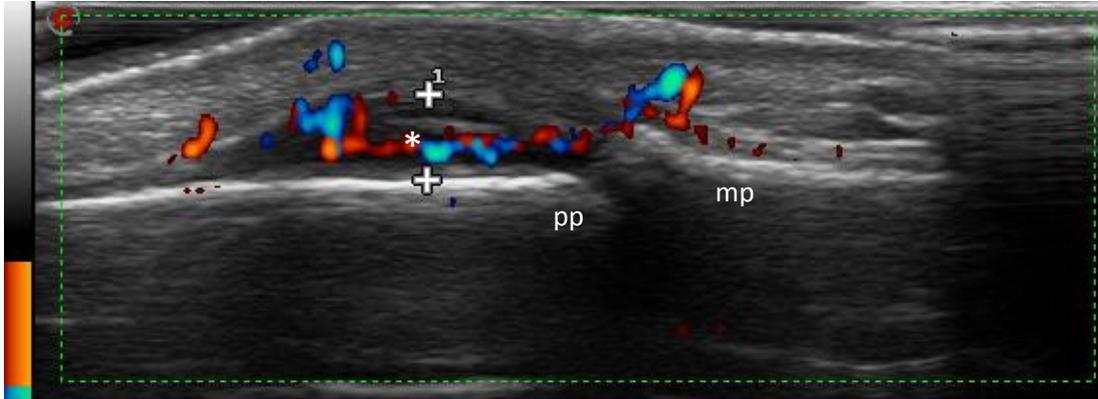


Abb. 7: Synovialitis mit PD-Modus (*) im PIP-Gelenk IV links von dorsal im Längsschnitt; pp: Caput der proximalen Phalanx; mp: Basis der mittleren Phalanx

2.2.3.1 Bildung des Ultraschall-Summen-Scores

Für den Ultraschall-Summen-Score wurde der semiquantitative Synovialitis-Score vom B- und PD-Modus verwendet. Die einzelnen Scores der PIP-Gelenke 2-5 der rechten und linken Seite wurden addiert, so dass ein maximaler Wert von 24 pro Seite (dorsal, palmar) erreicht werden kann. Bei der Addition des palmaren *und* dorsalen Scores, liegt die Spannweite bei 0-48. Für eine bessere Vergleichbarkeit mit dem Lichtscan wurde jeweils der Mittelwert des Ultraschall-Summen-Scores ermittelt.

2.2.3.2 Weitere arthrosonographisch untersuchten Pathologien

1. Tenosynovialitis/ Tendinitis

Die Beurteilung der **Tenosynovialitis/ Tenidinitis** erfolgte mit einem binären System:

0 = physiologischer Befund

1 = pathologischer Befund (echoarmer Randsaum um die Sehne)

Es wurde jeweils die Tendinitis von dorsal und die Tenosynovialitis von palmar im B-Modus beurteilt. Des Weiteren wurde auch hier die Entzündungsaktivität mittels PD-Modus aufgezeichnet und in Grad 0-3 eingeteilt.



Abb. 8: Tenosynovialitis (*) im B-Modus über PIP-Gelenk III rechts von der Beugesehne im Längsschnitt

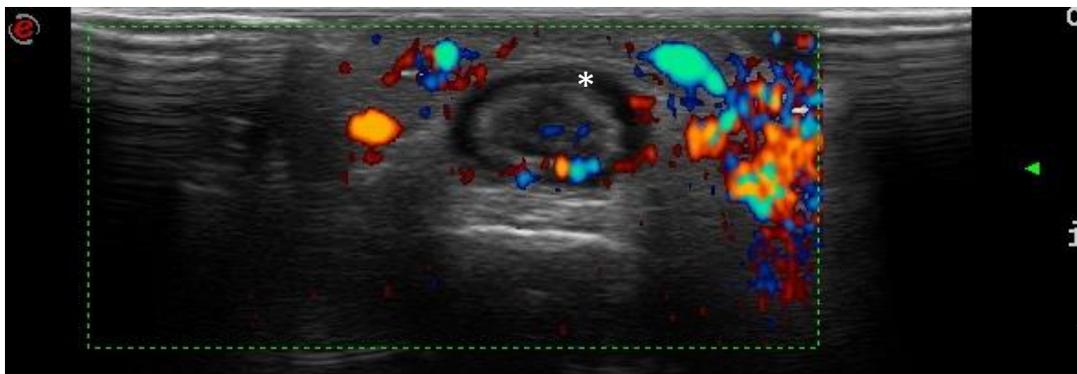


Abb. 9: Tenosynovialitis (*) mit PD-Modus über PIP-Gelek III rechts von der Beugesehne im Transversalschnitt

2. Erosion

Erosionen sind definiert als Konturunterbrechung der Knochenoberfläche in zwei Ebenen (siehe **Abb. 10**) (81).

Die von dorsal und/oder von palmar erhobenen Befunde wurden binär wie folgt beurteilt:

0 = physiologischer Befund

1 = pathologischer Befund

Um eine bessere Übersicht über die Fortschreitung der Gelenksdestruktion beim Patienten zu erhalten, wurde auch hier ein Summen-Score erstellt. Dieser umfasst jeweils die acht palmaren bzw. acht dorsalen Ultraschallaufnahmen. Die Spannweite beträgt folglich 0-8. Zusätzlich wurden noch die beiden palmaren *und* dorsalen Ergebnisse zu einem Summen-Score mit einer Spannweite von 0-16 zusammengefasst.

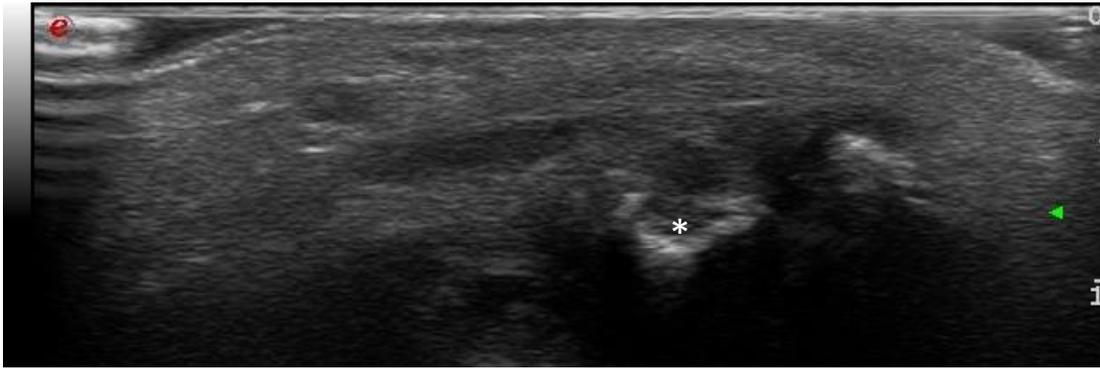


Abb. 10: Erosion (*) PIP-Gelenk III rechts von dorsal im Längsschnitt

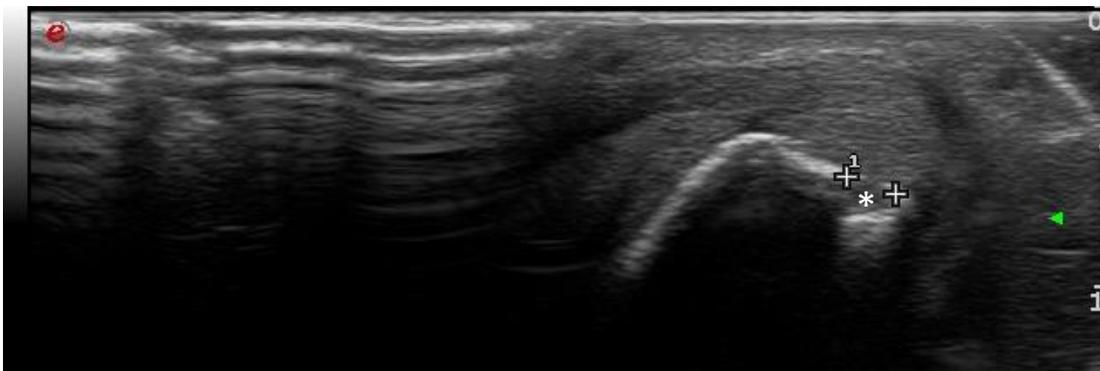


Abb. 11: Erosion (*) PIP-Gelenk III rechts von dorsal im Transversalschnitt

3. Osteophyt

Osteophyten werden als kortikaler Vorsprung an der Gelenksbegrenzung definiert (siehe **Abb.12**), die in 2 Ebenen arthrosonographisch dargestellt werden müssen (83), (97). Die Befundung gleicht dem der Erosionen: **0** wurde als physiologischer und **1** als pathologischer Befund beurteilt. Es wurden alle Osteophyten an den PIP-Gelenken gezählt, obgleich diese proximal oder distal lagen. Hierfür wurde ein Summen-Score für die dorsal und proximal liegenden Osteophyten, jeweils für palmar und dorsal, berechnet (Spannweite 0-8). Ferner wurden diese zu einem Gesamt-Summen-Score zusammengeschlossen (Spannweite 0-16).

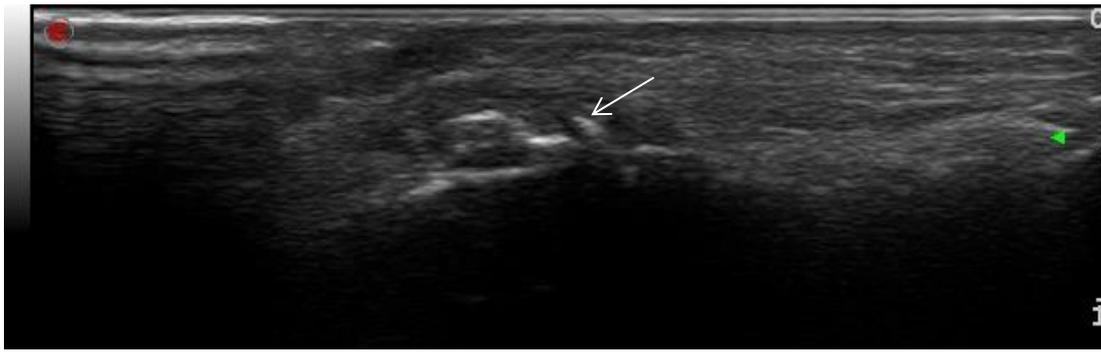


Abb. 12: Osteophyt (↙) PIP-Gelenk II links von dorsal im Längsschnitt

4. Gelenkkonturunregelmäßigkeit

Eine Gelenkkonturunregelmäßigkeit (GKU) lag vor, wenn sich Unregelmäßigkeiten der Gelenkoberfläche arthrosonographisch nachweisen ließen, die suspekt für eine entstehende Erosion waren. Auch hier wurden die GKU's jeweils separat für dorsal und palmar zu einem Summen-Score (Spannweite 0-8) summiert sowie zu einem Gesamt-Summen-Score zusammengefasst (Spannweite 0-16).



Abb. 13: Gelenkkonturunregelmäßigkeit (↘) PIP IV rechts von palmar im Längsschnitt

2.2.4 Lichtoptisches Bildgebungsverfahren

2.2.4.1 Lichtscan-Untersuchung

Lichtoptische Bildgebungsverfahren können Unterschiede zwischen entzündeten und nicht entzündeten Gelenken aufgrund deren unterschiedlichen lichtoptischen Eigenschaften aufdecken. Wenn der Lichtstrahl durch das Gelenk gelangt, wird dieser an mehreren Strukturen gebrochen und das restliche Licht wird auf der anderen Seite des Fingers von der CCD Kamera detektiert. Die optischen Eigenschaften der PIP-Gelenke werden durch viele Faktoren beeinflusst. Die optischen Veränderungen, wie Trübung der Synovialflüssigkeit, Ödembildung und Zellinfiltration, beeinflussen die Absorption sowie

Eigenschaften		Rheumatoide Arthritis	Gesunder Zustand	
Synovia	biochemische	Farbe	gelblich	klar, bernsteinfarben
		Trübung	trüb	-
		Viskosität	gering (Abnahme d. Hyaluronsäure)	normal
		Gerinnung	nimmt zu	keine (kein Fibrin und Fibrinogen)
		Volumen in Gelenk (ml)	>3,5	<3,5
	physikalische	Leukozytenzahl pro μ l	>1.000- 100.000	100-200
		Anteil an Granulozyten	>25%	<25%
		Proteine (g/l)	30- 60	10- 20
		Glukose	wie im Serum oder geringfügig niedriger (10mg/dl)	Konzentrationsabfall (Differenz zum Serum bis zu 40mg/dl)
		Hyaluronsäure	Abnahme der Hyaluronsäurekonzentration	normal
Kapsel	Oberfläche	Auffaserung an den Rändern	eben, glatt	
	Synovialis	Wucherungen, Pannus	dünn	
	Anzahl der Zellen	Proliferation der Deckschicht	normal	

Tab. 3: Befunde bei einer Gelenkpunktion (Synovialanalyse): gesunder Zustand im Vergleich zum Patienten mit RA (1), (98), (99), (100), (101)

die Brechung des Lichtes (98), (99), (102). Die Synovialflüssigkeit wird nach dem Zellgehalt, der Viskosität, Farbe und Trübung klassifiziert. Bei einem nicht entzündeten Gelenk ist die Synovialflüssigkeit klar bis bernsteinfarben. Die Leukozytenzahl liegt unter 200/ μ l, und die Proteinzahl zwischen 10-20g/l. Die Gelenkflüssigkeit ist wiederum bei entzündlichen Erkrankungen wie der RA trübe und gelblich. Die Leukozytenzahl liegt zwischen 1.000-100.000/ μ l, polymorphkernige Granulozyten überwiegen. Es finden sich dabei zahlreiche Granulozyten (>25%) sowie Rhagozyten (>35%). Letztere sind neutrophile Granulozyten mit mikroskopisch nachweisbaren Zytoplasmaeinschlüssen, die bei der Rheumatoiden Arthritis als diagnostisches Hilfsmittel in Frage kommen. Des Weiteren ist der Proteingehalt erhöht, wiederum die Viskosität erniedrigt (siehe **Tab. 3**) (1), (100), (101). Nach diesem Prinzip kann auf die Entzündungsaktivität geschlossen werden, was sich lichtoptisch darstellen lässt. Mit dieser lichtoptischen Methode wurden insgesamt 696 proximale Interphalangealgelenke durchleuchtet und ausgewertet.

2.2.4.2 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung mit dem Lichtscan dauert für alle acht PIP-Gelenke 7-10 Minuten. Der Patient sitzt dem Gerät gegenüber und positioniert einen Finger nach dem anderen auf der Ablagefläche. Die Ablagefläche ermöglicht hierbei eine flexible, schmerzfreie Lagerung des Fingers und der Finger wird ergonomisch gekrümmt. Das Gerät ist für die PIP-Gelenke 2-5 geeignet, jedoch nicht für das Interphalangealgelenk des Daumens.

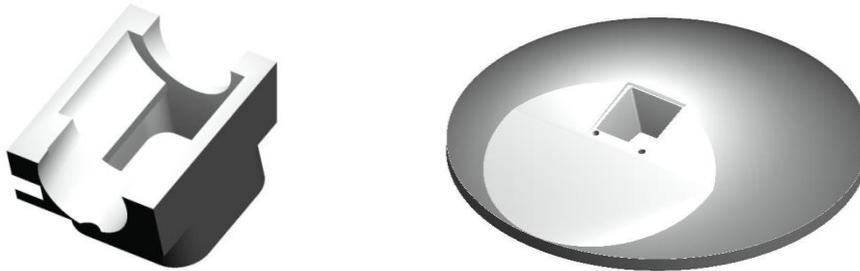


Abb. 14: *Fingerhalter (links) und Handhalter (rechts) des Lichtscans*
(Abb. gestellt von O. Minet, AG Medical Physics & Optical Diagnosis, Charité Berlin)

Der Untersucher sieht auf dem Bildschirm das Live-Bild und kann mithilfe eines Fadenkreuzes die Position des jeweiligen Fingers optimieren. Dann werden per Knopfdruck die Fingergelenke PIP II-V mit allen drei Wellenlängen (670, 820 und 904 nm) durchleuchtet und die Bilder werden nacheinander aufgenommen. Da die Energieleistung der Laserdioden gleichbleibt, variiert die Aufnahmezeit nach Durchmesser des Gelenkes und dem Schweregrad der Gelenkentzündung. Nachdem alle acht PIP-Gelenke durchleuchtet wurden, ist die Untersuchung beendet.

2.2.4.3 Bildkorrektur und Bilddarstellung

Bei der Auswertung der Lichtscan-Bilder handelt es sich um eine komplexe mathematische Berechnung, die am Institut für Medizinische Physik an der Charité-Universitätsmedizin vorgenommen wird. Die Auswertung der Bilder erfolgt in mehreren Schritten. Zuerst wird jedes einzelne PIP-Gelenk mithilfe einer Laserdiode mit drei unterschiedlichen Wellenlängen durchleuchtet und die CCD Kamera nimmt dabei das Streulicht in einem 2-dimensionalen Muster auf (siehe **Abb. 15**). Das darauffolgende Preprocessing beinhaltet die **Hintergrundkorrektur**. Diese ist notwendig, da auch Licht außerhalb der Fingerkontur von der Kamera detektiert wird, jedoch die genaue

Fingerkontur unabdingbar für die weiteren Berechnungen ist (siehe **Abb. 16**). Es werden drei Graubilder mit den jeweiligen Wellenlängen aufgenommen und man benötigt fixe Konturpunkte, um die Bilder exakt übereinander legen zu können. Gefäße können hierbei nicht als feste Konturpunkte dienen.

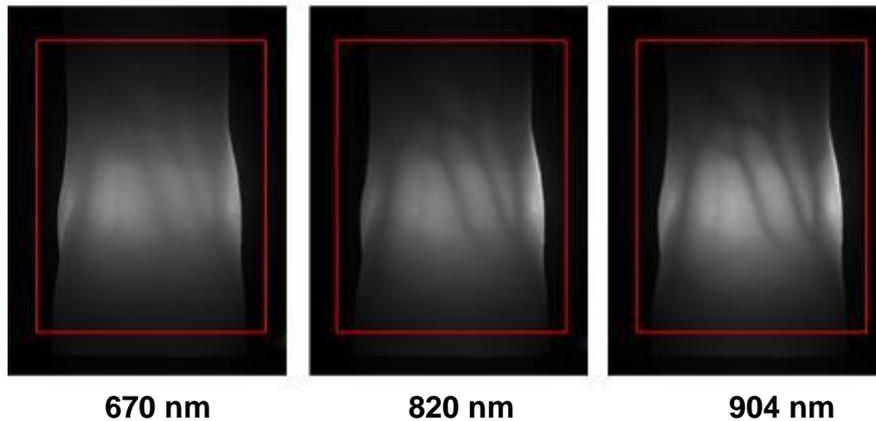


Abb. 15: Grauaufnahmen in den drei Wellenlängen (670, 820 und 904 nm) (89)

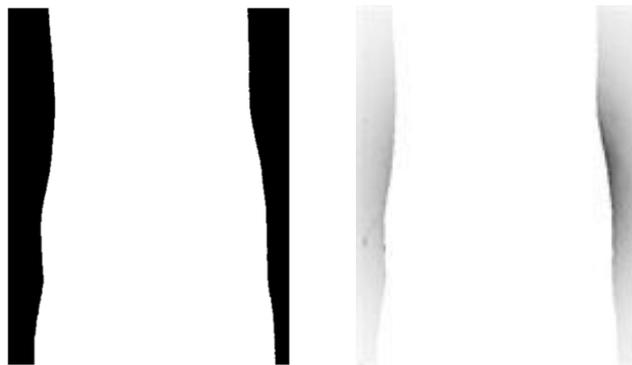


Abb. 16: Ergebnis der Hintergrundkorrektur; links: Maskenbild ohne Hintergrundrauschen; rechts: Darstellung des Hintergrundrauschens (89)

Bei den zwei Ausreißern der blau markierten Ableitung (siehe **Abb. 17**) handelt es sich um eine starke Änderung der Lichtintensität, die mit der Kante des Fingers und dem nachfolgendem Hintergrundrauschen gleichzusetzen ist. Es entsteht ein binäres Bild, in dem die Zahl 0 schwarz und die Zahl 1 weiß definiert sind. Dieses Bild wird nun mit den Originalbildern multipliziert, um die Hintergrundkorrektur zu erhalten. Zusammenfassend stellt das Preprocessing zur Hintergrundkorrektur eine geeignete Methode zur Extraktion von Fingerarealen aus den Streulichtbildern dar, ohne dass die örtlichen Informationen verloren gehen.

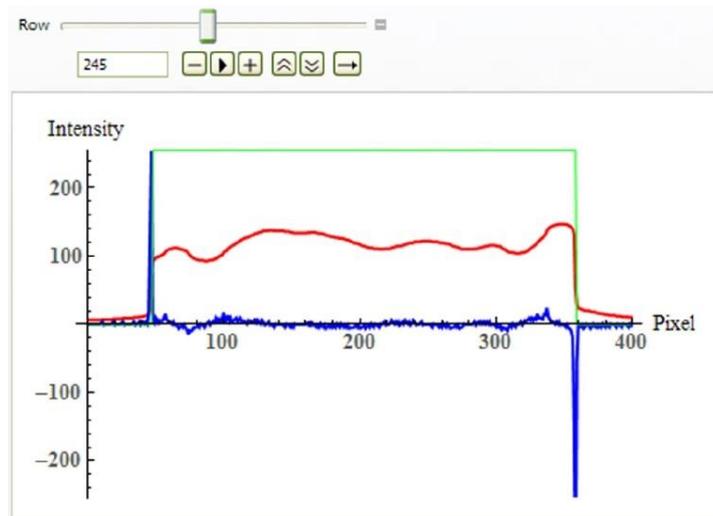


Abb. 17: Ableitung einer Beispielreihe des Streulichtbildes; rot: Intensitätsprofil; blau: erste Ableitung; grün: Maskenprofil (89)

Dann erfolgt die **Registrierung**. Die Bewegungsartefakte, die zwischen den Aufnahmen der einzelnen Wellenlängen entstehen, benötigen eine Bildregistrierung, die alle drei Kanäle exakt aufeinander legen kann, bevor ein farbiges Bild entsteht. Die Graubilder der drei Wellenlängen werden jeweils einem Kanal des RGB (red/green/blue)-Systems zugeteilt. Hierbei erhält die Wellenlänge 690 nm den roten Kanal, 820 nm den grünen und 904 den blauen Kanal (siehe **Abb. 18**). Die Bewegungsartefakte und Deformationen, die während der Erfassung der unterschiedlichen Wellenlängen entstehen, sind nicht nur starre Rotationen oder Parallelverschiebungen. Aufgrund des Weichteilsgewebes gibt es immer wieder nichtlineare Deformationen, die eine anspruchsvollere Bildregistrierung benötigen. Dafür wird die nicht lineare Methode, die durch Fischer und Moderitzki (103) eingeführt wurde, basierend auf der Idee vom Amit (104), durchgeführt.

Der letzte Schritt ist die **Falschfarbendarstellung**. Zur Bewertung der Bilder ist eine farbliche Visualisierung von großer Bedeutung. In Graubildern könnten Pathologien übersehen werden, und die Interpretation könnte sich damit als schwierig erweisen. Auch hier erfolgt eine komplexe physikalische Berechnung der Bildsegmentation (90). Nach der Bildsegmentation bekommen die Bilder eine Clusterfärbung nach k-means. Es handelt sich dabei um einen Cluster Algorithmus, der von McQueen entwickelt wurde. K-means ist ein Prototyp-basiertes Clusterverfahren, d.h. die Cluster werden hierbei durch ausgewählte Prototypen, sogenannte Zentren, repräsentiert. Beim Lichtscan wurden

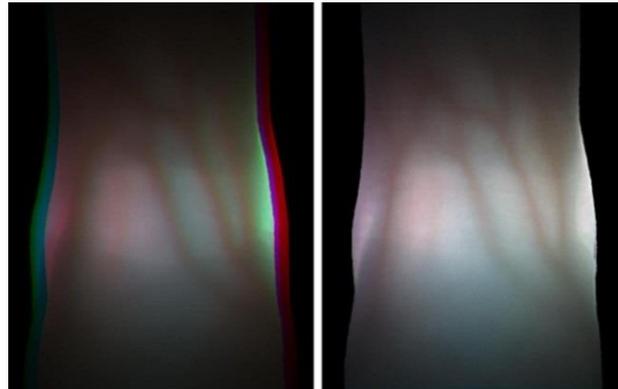


Abb.18: Pseudo-RGB-Bild; links: verschobene Überlagerung der 3 RGB-Bilder; rechts: exakte Überlappung der RGB-Bilder nach der Registrierung (89)

empirisch sieben Zentren festgelegt und alle Datenpunkte werden den Clustern zugewiesen, die ihnen am nächsten sind. Die Clusterfarbe, die sich zentral in der „Region of Interests“ (ROI) befindet, gibt den Wert des Lichtscan-Scores an. Je höher der Lichtscan-Score, desto stärker die Entzündung.

Der **Lichtscan-Summen-Score** wurde zum besseren Vergleich entwickelt. Er setzt sich wie folgt zusammen: Die Reichweite des Scores für jedes einzelne Gelenk liegt zwischen 1 und 7. Es werden die Werte aller acht PIP-Gelenke summiert und wiederum durch acht dividiert, um einen Mittelwert zu erhalten. Somit kann der Lichtscan-Summen-Score Werte zwischen 1 und 7 erreichen.

Ein entzündetes PIP-Gelenk eines **RA Patienten** stellt sich im Lichtscan wie folgt dar:

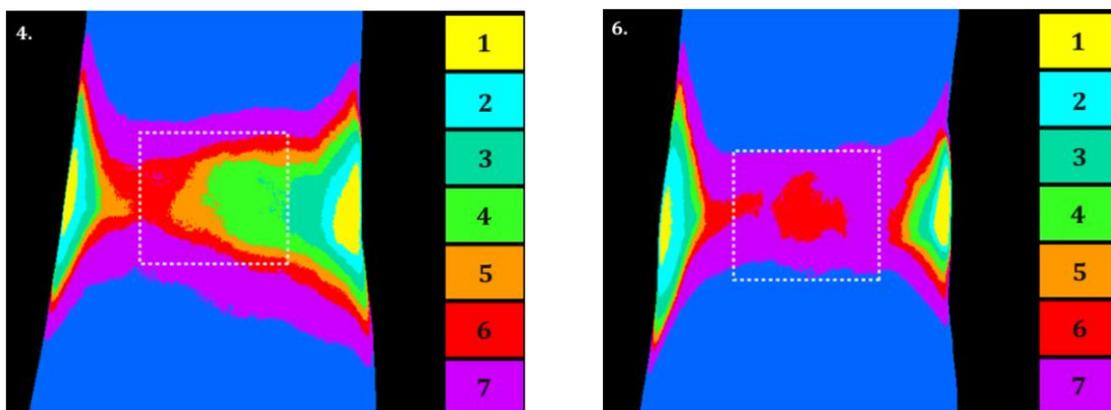


Abb. 19: Lichtscanbilder einer RA Patientin; links: PIP II links mit entsprechendem Lichtscan-Score 4; rechts: PIP III links mit entsprechendem Lichtscan-Score 6

Auch bei einer **aktivierten Arthrose** lässt sich die Entzündungsaktivität mit dem Lichtscan darstellen:

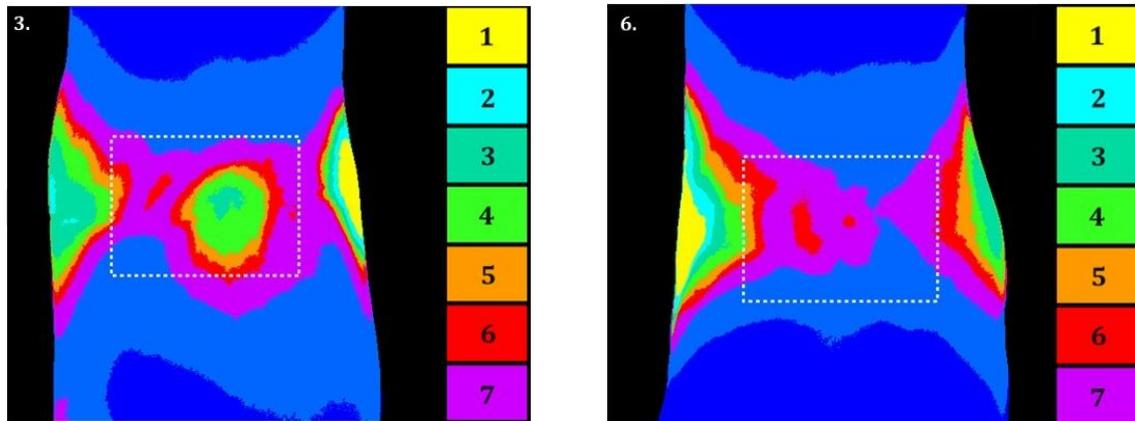


Abb. 20: Lichtscanbilder einer OA Patientin; links: PIP II rechts mit entsprechendem Lichtscan-Score 3; rechts: PIP III links mit entsprechendem Lichtscan-Score 6

Bilder eines **gesunden Probanden** sehen wie folgt aus:

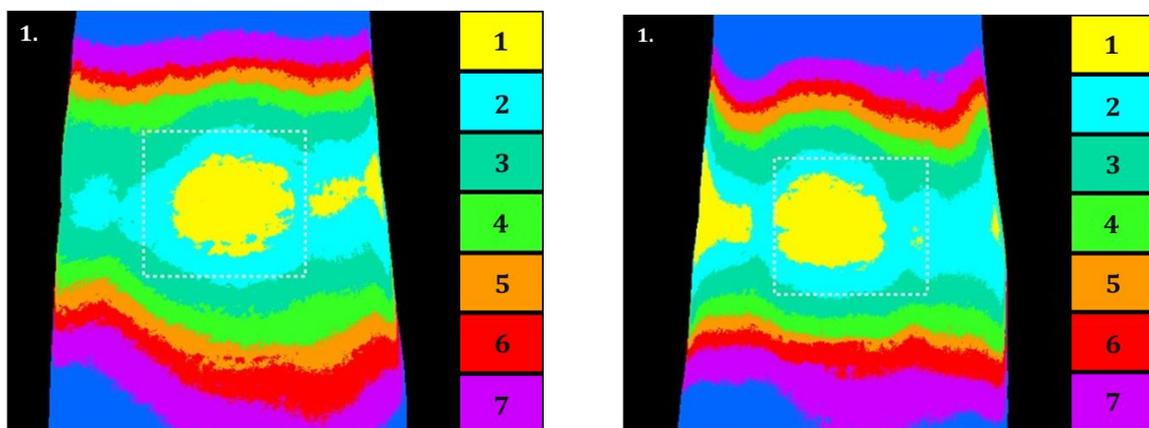


Abb. 21: Lichtscanbilder einer gesunden Probandin; links: PIP II rechts mit entsprechendem Lichtscan-Score 1; rechts: PIP IV rechts mit entsprechendem Lichtscan-Score 1

2.2.5 Statistische Auswertung

Zur Validierung der lichtoptischen Lichtscan-Untersuchung wurden Korrelationen zwischen den Mittelwerten der Lichtscan- und Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie (im B- und PD-Modus) mit dem Programm SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) berechnet. Sie wurden mithilfe des Spearman's Rank-Korrelationskoeffizienten errechnet. Die Werte wurden dabei wie folgt interpretiert: $0 < r \leq 0,2$ entspricht keiner Korrelation, $0,2 < r \leq 0,4$ entspricht einer schwachen bis mäßigen Korrelation, $0,4 < r \leq 0,8$ entspricht einer deutlichen Korrelation und $0,8 < r \leq 1$ entspricht einer hohen bis perfekten Korrelation (105).

Des Weiteren wurde eine „Receiver-Operating-Characteristics-Analyse“ (ROC-Analyse) durchgeführt und ausgewertet.

Anhand der ROC-Analyse wurden noch Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet. Unter der Sensitivität eines bildgebenden Verfahrens versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass eine Pathologie richtig erkannt wird. Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass gesunde Fälle richtig erkannt werden.

Mittels einer Cut-off Analyse wurde anhand der Sensitivitäten und Spezifitäten ein Cut-off-Wert für den Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores ermittelt, ab dem ein Patient als sicher „erkrankt“ eingestuft wurde, d.h. die ermittelte durchschnittliche Entzündungsaktivität war nicht mehr mit einer physiologischen Aktivität in den PIP-Gelenken vereinbar.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) wurde auf 5% ($\alpha=0,05$) festgelegt (105).

Die statistische Auswertung habe ich, Isabella Amitai, vorgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten-Charakteristik

Insgesamt wurden 87 Probanden (70 Frauen, Durchschnittsalter 49 ± 19 Jahre, Spannweite 22-86) mit 696 Gelenken in dieser Studie untersucht. Die Gesamtkohorte umfasste 30 Patienten mit aktiver RA, ($DAS28 > 2,6$), 8 RA Patienten in klinischer Remission ($DAS28 < 2,6$), 21 Patienten mit OA und 28 Gesunde in der Kontrollgruppe. Um die Entzündungsaktivität mithilfe der lichtoptischen Untersuchung zu erfassen, wurden in die 1. RA Kohorte Patienten mit mittlerer bzw. hohen Krankheitsaktivität, (definiert als $DAS28(BSG) > 3,2$ bzw. $DAS28(CRP) > 3,2$) eingeschlossen. Eine weitere RA Kohorte beinhaltete Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität bzw. Patienten in klinischer Remission. Bei der OA Kohorte wurden keine weiteren Untergruppen gebildet. Die gesunde Kohorte ist im Gegensatz zur Normalpopulation relativ jung gewählt worden, um sicher zu gehen, dass keine beginnenden Osteoarthritiszeichen vorzufinden sind. Die wichtigsten klinischen und laborchemischen Befunde sowie die Daten der Lichtscan- und Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie sind detailliert in den **Tabellen 4-9** aufgeführt.

Tab. 4: Demographische und klinische Daten der Gesamtkohorte

Diagnose	Gesamt		RA		OA		Gesund	
	$\bar{x} \pm$ SD	Median (SW)						
N	87		38		21		28	
Alter (Jahre)	49 ± 19	51 (22-86)	56 ± 16	58 (22-80)	64 ± 10	66 (50-86)	28 ± 7	25 (23-51)
Geschlecht (Mann/ Frau)	17/70		5/33		5/16		7/21	
Gewicht (kg)	71 ± 14	69 (50-112)	74 ± 13	75 (52-112)	77 ± 16	70 (55-108)	62 ± 8	60 (50-83)
BMI	25 ± 5	25 (18-40)	27 ± 5	27 (18-40)	27 ± 4	27 (21-37)	22 ± 2	22 (18-28)
TJC	$1,4 \pm 2,4$	0 (0-9)	$2,2 \pm 2,8$	1 (0-9)	$1,6 \pm 2,3$	0 (0-7)	0	0

Diagnose	Gesamt		RA		OA		Gesund	
SJC	1,0 ± 1,9	0 (0-7)	1,7 ± 2,3	0 (0-7)	1,0 ± 1,5	0 (0-5)	0	0 0
VAS Patient	-		-		4,7 ± 2,3	5 (0-8)	-	
DAS28BSG (0-10)	-		4,3 ± 1,7	4,4 (1,3-7,3)	-		-	
DAS28CRP (0-10)	-		3,7 ± 1,6	3,7 (1,4-6,7)	-		-	
BSG (mm/h)	23 ± 21	16,5 (2-87)	30 ± 22	28 (2-87)	10 ± 7	8 (2-22)	-	
CRP (<5mg/l)	7,5 ± 13,7	2,8 (0-73)	9,6 ± 15,6	4,1 (0,3-73)	1,9 ± 1,5	1,7 (0,2-5)	-	
RF (IE)	98 ± 231	10 (0-1600)	142 ± 273	64 (0-1600)	10 ± 25	3 (0-110)	-	
ACPA (IE)	159 ± 302	19 (2-1000)	230 ± 348	32 (4-1000)	14 ± 25	8 (2-109)	-	

Legende: \bar{x} : Mittelwert; SD: Standardabweichung; SW: Spannweite; N: Anzahl der Probanden; VAS: Visuelle Analog Skala der Krankheitsaktivität beurteilt durch Patient; DAS28: Disease Activity Score 28 Gelenke (für die RA); BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; SJC: swollen joint count der PIP-Gelenke; TJC: tender joint count der PIP-Gelenke

Tab. 5: Sonographische Ergebnisse (Summen-Scores) der gesamten Kohorte

Diagnose	Gesamt		RA		OA		Gesund	
Erosion dorsal und/oder palmar	0,2 ± 0,7	0 (0-4)	0,1 ± 0,6	0 (0-4)	0,5 ± 1,2	0 (0-4)	0	0 0
Erosion dorsal	0,1 ± 0,5	0 (0-3)	0,1 ± 0,3	0 (0-2)	0,3 ± 0,9	0 (0-3)	0	0 0

Lichtscan - ein neues lichtoptisches bildgebendes Verfahren in der Rheumatologie

Diagnose	Gesamt		RA		OA		Gesund	
Erosion palmar	0,1 ± 0,3	0 (0-2)	0,1 ± 0,3	0 (0-2)	0,1 ± 0,5	0 (0-2)	0	0 0
GKU-dorsal und/oder palmar	0,5 ± 1,2	0 (0-6)	0,8 ± 1,5	0 (0-6)	0,5 ± 1,2	0 (0-4)	0,2 ± 0,6	0 (0-2)
GKU dorsal	0,3 ± 0,6	0 (0-3)	0,4 ± 0,8	0 (0-3)	0,1 ± 0,3	0 (0-1)	0,1 ± 0,4	0 (0-2)
GKU palmar	0,3 ± 0,8	0 (0-5)	0,4 ± 1,0	0 (0-5)	0,4 ± 1,0	0 (0-3)	0,1 ± 0,4	0 (0-2)
OST dorsal und/oder palmar	2,5 ± 4,7	0 (0-16)	1,1 ± 2,5	0 (0-11)	8,3 ± 5,8	9 (0-16)	0	0 0
OST dorsal	1,6 ± 2,7	0 (0-8)	0,9 ± 2,0	0 (0-8)	4,8 ± 3,0	6 (0-8)	0,1 ± 0,4	0 (0-2)
OST palmar	0,9 ± 2,2	0 (0-8)	0,2 ± 0,6	0 (0-3)	3,5 ± 3,3	3 (0-8)	0	0 0
JPN dorsal und/oder palmar	2,9 ± 5,4	0 (0-16)	1,2 ± 3,4	0 (0-16)	9,8 ± 6,1	12 (0-16)	0	0 0
JPN dorsal	1,6 ± 3,0	0 (0-8)	0,8 ± 2,2	0 (0-8)	5,2 ± 3,1	6 (0-8)	0	0 0
JPN palmar	1,3 ± 2,6	0 (0-8)	0,4 ± 1,4	0 (0-8)	4,6 ± 3,2	5 (0-8)	0	0 0
Synovialitis B-Modus dorsal	0,37 ± 0,62	0 (0-2,5)	0,54 ± 0,72	0,13 (0-2,5)	0,57 ± 0,63	0,38 (0-1,9)	0,19 ± 0,05	0 (0-0,1)
Synovialitis B-Modus palmar	0,39 ± 0,57	0,13 (0-2,4)	0,56 ± 0,65	0,31 (0-2,4)	0,5 ± 0,62	0,38 (0-2)	0,08 ± 0,13	0 (0-0,4)
Synovialitis B-Modus dorsal und/oder palmar	0,38 ± 0,56	0,13 (0-2,4)	0,55 ± 0,63	0,31 (0-2,4)	0,54 ± 0,6	0,4 (0-1,9)	0,05 ± 0,08	0 (0-0,3)

Lichtscan - ein neues lichtoptisches bildgebendes Verfahren in der Rheumatologie

Diagnose	Gesamt		RA		OA		Gesund	
	$\bar{x} \pm$ SD	Median (IQR)						
Synovialitis PD-Modus dorsal	0,13 ± 0,34	0 (0-1,6)	0,21 ± 0,42	0 (0-1,6)	0,17 ± 0,37	0 (0-1,6)	0 0	0 0
Synovialitis PD-Modus palmar	0,05 ± 0,17	0 (0-1,1)	0,08 ± 0,21	0 (0-1,1)	0,07 ± 0,21	0 (0-0,8)	0 0	0 0
Synovialitis PD-Modus dorsal und/oder palmar	0,09 ± 0,25	0 (0-1,3)	0,15 ± 0,29	0 (0-1,3)	0,12 ± 0,29	0 (0-1,3)	0 0	0 0

Legende: Erosion: Erosion als Summen-Score; GKU: Gelenkkonturunregelmäßigkeiten als Summen-Score; JPN: Joint space narrowing als Summen-Score; OST: Osteophyten als Summen-Score; US-B-Modus: Mittelwert der Ultraschall-Summen-Scores im B-Modus der Synovialitis; US-PD-Modus: Mittelwert der Ultraschall-Summen-Scores im Power-Doppler-Modus der Synovialitis

Tab. 6: Lichtoptische Ergebnisse der gesamten Kohorte

Diagnose	Gesamt		RA		OA		Gesund	
	$\bar{x} \pm$ SD	Median (IQR)						
Mittelwert des Lichtscan-Summen- Scores	1,7 ± 0,7	1,3 (1-3,6)	1,7 ± 0,6	1,6 (1-3,6)	2,2 ± 0,7	2,3 (1-3,3)	1,1 ± 0,1	1,1 (1-1,4)

Tab. 7: Demographische und klinische Daten der RA-Kohorte

	Gesamt RA		Mittlere/hohes Krankheitsaktivität DAS > 3,2		Klinische Remission/ low disease activity (LDA) DAS < 3,2	
	$\bar{x} \pm$ SD	Median (SW)	$\bar{x} \pm$ SD	Median (SW)	$\bar{x} \pm$ SD	Median (SW)
	N	38		25		13 (davon sind 8 in klinischer Remission - DAS < 2,6)
Alter (Jahre)	56 ± 16	58 (22-80)	58 ± 15	59 (22-80)	53 ± 17	48 (24-78)
Geschlecht (Mann/ Frau)	5/33		2/23		3/10	

	Gesamt RA		Mittlere/hohere Krankheitsaktivität DAS>3,2		Klinische Remission/ low disease activity DAS<3,2	
Gewicht (kg)	74 ± 13	75 (52-112)	75 ± 14	75 (52-112)	72 ± 12	75 (58-97)
BMI	27 ± 5	27 (18-40)	27 ± 5	28 (18-40)	25 ± 4	24 (21-34)
TJC	2,2 ± 2,8	1 (0-9)	3,2 ± 3,0	3 (0-9)	0,3 ± 0,9	0 (0-3)
SJC	1,7 ± 2,3	0 (0-7)	3,0 ± 2,5	1 (0-7)	0,4 ± 0,8	0 (0-2)
DAS28(BSG) (0-10)	4,3 ± 1,7	4,4 (1,3-7,3)	5,3 ± 1,1	5,4 (3,5-7,3)	2,4 ± 0,6	2,3 (1,3-3,1)
DAS28(CRP) (0-10)	3,7 ± 1,6	3,7 (1,4-6,7)	4,7 ± 1,1	4,8 (2,8-6,7)	1,9 ± 0,5	1,8 (1,4-2,9)
BSG (mm/h)	30 ± 22	28 (2-87)	39 ± 22	38 (5-87)	13 ± 8	10 (2-27)
CRP (<5mg/l)	9,6 ± 15,6	4,1 (0,3-73)	13,6 ± 18	5,7 (0,8-73)	1,9 ± 1,3	1,6 (0,3-5)
RF	142 ± 273	64 (0-1600)	153 ± 324	59 (0-1600)	119 ± 138	69 (1-444)
ACPA	230 ± 348	32 (4-1000)	245 ± 343	55 (4-1000)	197 ± 373	28 (4-1000)

Legende: x̄: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SW: Spannweite; N: Anzahl der Probanden; VAS: Visuelle Analog Skala der Krankheitsaktivität beurteilt durch Patient; DAS28: Disease Activity Score 28 Gelenke (für die RA); BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; SJC: swollen joint count der PIP-Gelenke; TJC: tender joint count der PIP-Gelenke; LDA: low-dose-activity

Tab. 8: Sonographische Ergebnisse der RA-Kohorte

	Gesamt RA		Mittlere/hohere Krankheitsaktivität DAS>3,2		Klinische Remission/ low disease activity DAS<3,2	
Erosion dorsal und/oder palmar	0,1 ± 0,6	0 (0-4)	0 ± 0	0 0	0,3 ± 1,1	0 (0-4)
Erosion dorsal	0,1 ± 0,3	0 (0-2)	0 ± 0	0 0	0,2 ± 0,6	0 (0-2)
Erosion palmar	0,1 ± 0,3	0 (0-2)	0 ± 0	0 0	0,2 ± 0,6	0 (0-2)
GKU dorsal und/oder palmar	0,8 ± 1,5	0 (0-6)	0,7 ± 1,3	0 0	1,0 ± 1,9	0 (0-6)
GKU dorsal	0,4 ± 0,8	0 (0-3)	0,4 ± 0,7	0 (0-2)	0,5 ± 1,0	0 (0-3)
GKU palmar	0,4 ± 1,0	0 (0-5)	0,3 ± 0,7	0 (0-3)	0,5 ± 1,4	0 (0-5)
OST dorsal und/oder palmar	1,1 ± 2,5	0 (0-11)	1,3 ± 3,0	0 0	0,8 ± 1,5	0 (0-4)
OST dorsal	0,9 ± 2,0	0 (0-8)	1,0 ± 2,3	0 (0-8)	0,8 ± 1,3	0 (0-3)
OST palmar	0,2 ± 0,6	0 (0-3)	0,3 ± 0,7	0 (0-3)	0,1 ± 0,3	0 (0-1)
JPN dorsal und/oder palmar	1,2 ± 3,4	0 (0-16)	1,0 ± 2,8	0 0	1,7 ± 4,5	0 (0-16)
JPN dorsal	0,8 ± 2,2	0 (0-8)	0,8 ± 2,2	0 0	0,9 ± 2,4	0 (0-8)
JPN palmar	0,4 ± 1,4	0 (0-8)	0,2 ± 0,7	0 0	0,8 ± 2,2	0 (0-8)

	Gesamt RA		Mittlere/hohe Krankheitsaktivität DAS>3,2		Klinische Remission/ low disease activity DAS<3,2	
	$\bar{x} \pm$ SD	Median (SW)	$\bar{x} \pm$ SD	Median (SW)	$\bar{x} \pm$ SD	Median (SW)
Synovialitis B-Modus dorsal	0,54 ± 0,72	0,13 (0-2,5)	0,74 ± 0,81	0,5 (0-2,5)	0,14 ± 0,22	0 (0-0,63)
Synovialitis B-Modus palmar	0,56 ± 0,65	0,31 (0-2,38)	0,72 ± 0,72	0,5 (0-2,38)	0,26 ± 0,33	0 (0-0,88)
Synovialitis B-Modus dorsal und/oder palmar	0,55 ± 0,63	0,31 (0-2,44)	0,73 ± 0,7	0,69 (0-2,44)	0,2 ± 0,22	0,25 (0-0,69)
Synovialitis PD-Modus dorsal	0,21 ± 0,42	0 (0-1,63)	0,3 ± 0,48	0 (0-1,63)	0,06 ± 0,2	0 (0-0,75)
Synovialitis PD-Modus palmar	0,08 ± 0,21	0 (0-1,13)	0,1 ± 0,24	0 (0-1,13)	0,03 ± 0,1	0 (0-0,38)
Synovialitis PD-Modus dorsal und/oder palmar	0,15 ± 0,3	0 (0-1,25)	0,2 ± 0,33	0 (0-1,25)	0,04 ± 0,15	0 (0-0,56)

Legende: Erosion: Erosion als Summen-Score; GKU: Gelenkkonturunregelmäßigkeiten als Summen-Score; JPN: Joint space narrowing als Summen-Score; OST: Osteophyten als Summen-Score; US-B-Modus: Mittelwert der Ultraschall-Summen-Scores im B-Modus der Synovialitis; US-PD-Modus: Mittelwert der Ultraschall-Summen-Scores im Power-Doppler-Modus der Synovialitis; LDA: low-dose-activity

Tab. 9: Lichtoptische Ergebnisse der RA-Kohorte

	Gesamt RA		Mittlere/hohe Krankheitsaktivität DAS>3,2		Klinische Remission/ low disease activity DAS<3,2	
	$\bar{x} \pm$	Median (SW)	$\bar{x} \pm$	Median (SW)	$\bar{x} \pm$	Median (SW)
Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores	1,7 ± 0,6	1,6 (1-3,6)	1,8 ± 0,7	1,8 (1-3,6)	1,5 ± 0,4	1,5 (1-2,5)

3.2 Lichtoptische Bildgebung mit dem Lichtscan-Verfahren: Bildanalyse

3.2.1 Auswertung der lichtoptisch erhobenen Befunde

Es wurden insgesamt 688 Gelenke lichtoptisch untersucht. Die Lichtscan-Untersuchung beurteilte 386 Gelenke mit Grad 1, 159 mit Grad 2, 64 mit Grad 3, 24 Gelenke mit Grad 4, 7 Gelenke mit Grad 5, 2 Gelenke mit Grad 6 und 1 Gelenk mit Grad 7. 45 Gelenke konnten aufgrund von verschiedenen Störfaktoren nicht ausgewertet werden. Bei der Bildung vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores fehlten bei 2 Patienten an 4 PIP-Gelenken Ergebnisse, die aufgrund von unterschiedlichen Störfaktoren nicht ausgewertet werden konnten. Aufgrund der zu hohen Anzahl an fehlenden Gelenken wurden diese in der Auswertung nicht mitgezählt und es ergab sich eine Gesamtzahl an Patienten von n=85.

Es wurde bewusst mit dem Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores gerechnet, um fehlende Einzelwerte besser herausrechnen zu können. Bei der Berechnung des Lichtscan-Summen-Scores mit nur einem fehlenden Wert würde der Score stark beeinflusst und somit verfälscht werden. Ein Patient mit Krankheitsaktivität könnte somit fälschlicherweise aufgrund eines zu niedrigen Summen-Scores als gesund eingestuft werden.

3.2.2 Lichtoptische Befunde bei der Rheumatoiden Arthritis DAS28 \geq 2,6

Zunächst werden Beispiele zur Bildanalyse mit dem Lichtscan-Verfahren genannt, um die Auswertung dieses Verfahren zu veranschaulichen. Dazu habe ich, Isabella Amitai, typische Lichtscan-Befunde, wie sie bei einer aktiven RA, bei RA in klinischer Remission, bei aktivierter Osteoarthrose sowie beim gesunden Probanden gesehen werden, aus der Gesamtkohorte herausgesucht.

Insgesamt waren deutliche Unterschiede in den Befunden der lichtoptischen Bildgebung bei Patienten mit einer aktiven RA oder OA im Vergleich zu RA Patienten in Remission sowie zur gesunden Kohorte zu sehen. Im Lichtscan sind für beide Kohorten signifikant höhere Werte beobachtet worden ($p < 0,05$). Die **Abbildung 22** zeigt typische Befunde einer aktiven RA mit DAS28 $>$ 2,6 im Lichtscan in den PIP-Gelenken.

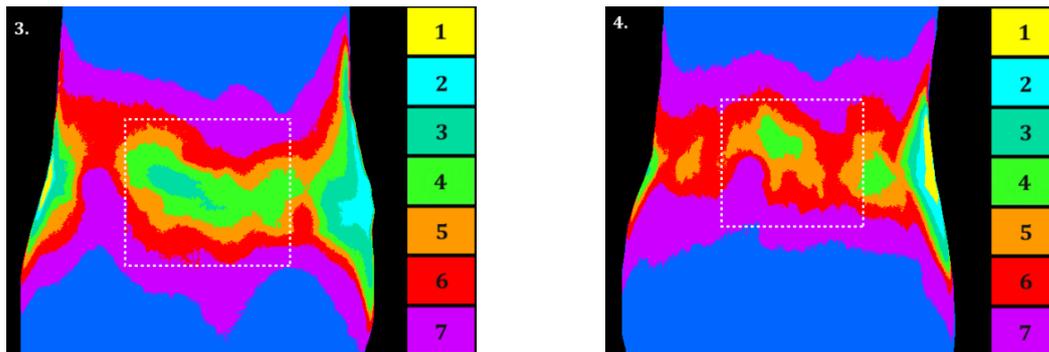


Abb. 22: Lichtoptisches Bild eines 58-jährigen Mannes mit einer unzureichend therapierten RA mit einem DAS28 von 6,02; links: PIP II links mit einem Lichtscan-Score von 3; rechts: PIP IV rechts mit einem Lichtscan-Score von 4

3.2.3 Lichtoptische Befunde bei der Rheumatoiden Arthritis DAS28<2,6

Unter einer wirksamen antirheumatischen DMARD- oder Biologikatherapie werden niedrigere Lichtscan-Scores erhoben. Somit können bei Patienten in klinischer Remission deutlich niedrigere Lichtscan-Scores beobachtet werden (siehe **Abb. 23**).

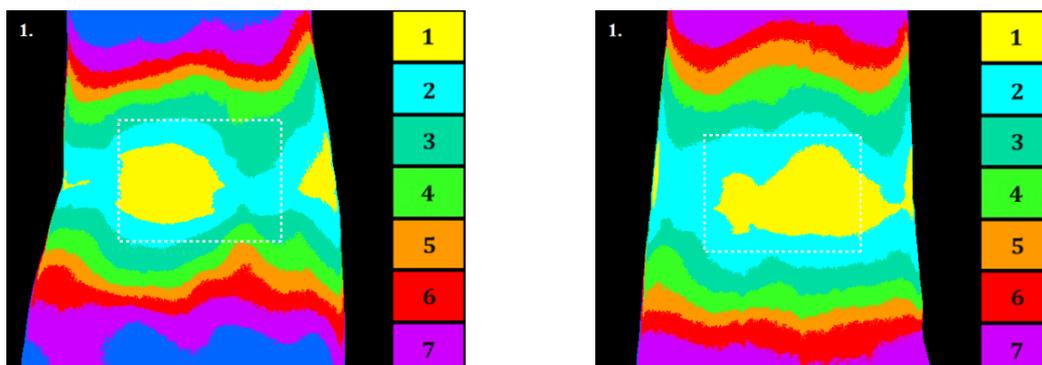


Abb. 23: Lichtoptisches Bild einer 61-jährigen Frau mit einer adäquat therapierten Früh-RA mit einem DAS28 von 1,3 und einer ACR/EULAR Klassifikation von 7; links: PIP II links mit einem Lichtscan-Score von 1, rechts: PIP IV links mit einem Lichtscan-Score von 1

3.2.4 Lichtoptische Befunde bei der Osteoarthrose

Bei Patienten mit einer aktivierten Arthrose sind deutliche Entzündungsaktivitäten im Lichtscan zu erkennen. Die **Abbildung 24** zeigt deutlich entzündete PIP-Gelenke bei einer aktivierten Arthrose.

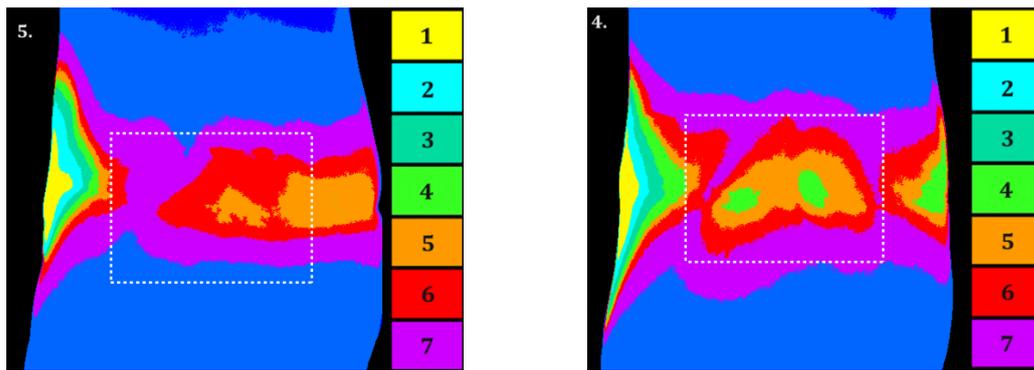


Abb. 24: Lichtoptisches Bild eines 53-jährigen Mannes mit einer aktivierten Osteoarthrose; links: PIP II links mit einem Lichtscan-Score von 5; rechts: PIP III links mit einem Lichtscan-Score von 4

3.2.5 Lichtoptische Befunde bei gesunden Probanden

Gesunde Probanden weisen in der Regel keine Entzündungszeichen auf. In **Abbildung 25** sind typische entzündungsfreie PIP-Gelenke mit einem Lichtscan-Score von jeweils 1 zu erkennen.

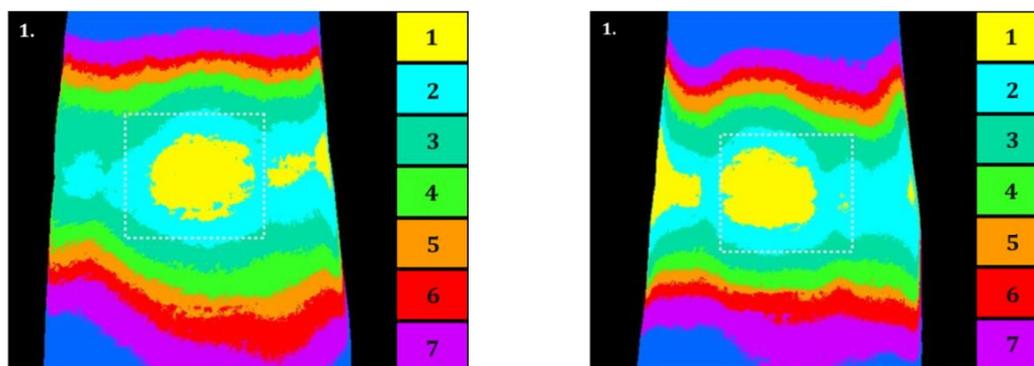


Abb. 25: Lichtoptisches Bild einer 23-jährigen gesunden Frau, links: PIP II rechts; rechts: PIP IV rechts, beide PIP-Gelenke weisen einen Lichtscan-Score von 1 auf

3.3 Auswertung der arthrosonographisch erhobenen Befunde

Insgesamt (n=87) wurden arthrosonographisch 688 Gelenke im B- und PD-Modus auf **Synovialitiden**, jeweils von dorsal und palmar, untersucht. Dabei wurden von dorsal 538 Gelenke ohne Synovialitis (Grad 0), 68 Gelenke mit Synovialitis entsprechend Grad 1, 56 Gelenke mit Synovialitis entsprechend Grad 2 und 26 Gelenke entsprechend Synovialitis Grad 3 erfasst. Von palmar hingegen zeigten 512 Gelenke keine Synovialitis, 108 Gelenke wurden mit entsprechend Synovialitis Grad 1, 43 Gelenke entsprechend Synovialitis Grad 2 und 25 Gelenke mit Synovialitis entsprechend Grad 3 bewertet. Mithilfe des PD-Modus konnte dorsal an 24 Gelenken eine Entzündungsaktivität mit

Grad 1, an 22 Gelenken mit Grad 2 und an 8 Gelenken mit Grad 3 dargestellt werden. 634 Gelenke wiesen keine Entzündungsaktivität auf. Palmar konnte mittels der arthronographischen Untersuchung im PD-Modus 14 Gelenke mit Grad 1, 9 Gelenke mit Grad 2 und 2 Gelenke mit Grad 3 befundet werden. In 663 Gelenken wurde keine Entzündungsaktivität von palmar gefunden.

Ebenso wurden die 688 Gelenke arthronographisch auf **Tenosynovialitiden/ Tendinitiden** überprüft. Insgesamt wiesen 62 Gelenke eine Tendinitis/ Tenosynovialitis dorsal oder palmar auf. Aufgeteilt auf die jeweiligen Kohorten, waren 59 der Gelenke von Patienten mit RA, 2 Gelenke von OA Patienten und 1 Gelenk eines gesunden Probanden auffällig. Es wurden Entzündungsaktivitäten (Tenosynovialitis bzw. Tendinitis) mittels PD-Modus in 16 Sehnen mit Grad 1, in 26 Sehnen mit Grad 2 und in 5 Sehnen mit Grad 3 festgestellt. Es gab lediglich nur eine Tenosynovialitis Grad 1 palmar und eine Tenosynovialitis Grad 2 palmar bei 2 unterschiedlichen OA Patienten. Weiterhin hatte ein gesunder Proband eine Tenosynovialitis mit Grad 1 palmar. Die restlichen Ergebnisse wurden bei RA Patienten verzeichnet.

Des Weiteren wurden die zusätzlich arthronographisch erhobenen Befunde, wie die Anzahl der **Erosionen**, **Gelenkkonturunregelmäßigkeiten (GKU)** und **Osteophyten**, ausgewertet. Summa summarum gab es 14 Erosion, 47 Gelenkkonturunregelmäßigkeiten und 220 Osteophyten, die sich auf die jeweiligen Kohorten wie folgt aufteilen: 4 Erosionen wurden in Gelenken von RA Patienten, 10 in Gelenken von OA Patienten festgestellt. GKUs wurden in 30 der Gelenke von RA Patienten, in 11 der Gelenke von OA und bei 6 Gelenken der gesunden Kohorte ausfindig gemacht. Osteophyten wurden wiederum bei 41 der Gelenke von RA Patienten, bei 177 der Gelenke von OA Patienten und bei 2 Gelenken bei den gesunden Probanden eruiert.

Im Erosion-Summen-Score (dorsal und/ oder palmar) zeigte sich deutlich, dass OA Patienten mehr Erosionen an Gelenken aufweisen, als RA Patienten. Bei OA Patienten wurden im Durchschnitt 0,5, bei RA Patienten 0,1 Erosionen gefunden.

GKUs wurden wiederum häufiger bei RA Patienten entdeckt (0,8). OA Patienten hatten durchschnittlich 0,5 GKUs im Summen-Score. Bei gesunden Probanden wurden im Schnitt 0,2 GKUs aufgezeichnet. Ferner haben OA Patienten eine deutlich höhere Anzahl an Osteophyten. Im Summen-Score, palmar *und* dorsal eingeschlossen, hatten sie durchschnittlich 8,3 Osteophyten. Bei RA Patienten wurden im Schnitt, bezogen auf alle 16 Aufnahmen der PIP-Gelenke von dorsal *und* palmar, lediglich 1,1 Osteophyten entdeckt. Gesunde Probanden wiesen keine Osteophyten auf.

3.4 Vergleich der lichtoptischen Bildgebung mit der klinischen Untersuchung und der Arthrosonographie

3.4.1 Vergleich der lichtoptischen Befunde mit der klinischen Untersuchung

In der **Tabelle 10** werden die prozentualen Übereinstimmungen der lichtoptischen Befunde und der klinischen Untersuchung aufgelistet. Es wurden 21 OA Patienten und 38 RA Patienten eingeschlossen.

Tab. 10: Vergleich der lichtoptischen Untersuchung und der klinischen Untersuchung anhand der RA- und OA-Kohorte (n=59)

Vergleich Lichtscan und CE	Lichtscan negativ, CE positiv	Lichtscan = CE	Lichtscan positiv, CE negativ
Lichtscan PIP 2 li vs. CE (t)	4/55 (7%)	34/55 (61%)	17/55 (31%)
Lichtscan PIP 2 li vs. CE (s)	3/53 (6%)	35/53 (65%)	15/53 (28%)
Lichtscan PIP 3 li vs. CE (t)	6/53 (11%)	27/53 (51%)	20/53 (38%)
Lichtscan PIP 3 li vs. CE (s)	6/52 (11,5%)	26/52 (50%)	20/52 (38,5%)
Lichtscan PIP 4 li vs. CE (t)	4/55 (7%)	31/55 (57%)	20/55 (36%)
Lichtscan PIP 4 li vs. CE (s)	1/52 (2%)	29/52 (56%)	22/52 (42%)
Lichtscan PIP 5 li vs. CE (t)	4/48 (8%)	22/48 (46%)	22/48 (46%)
Lichtscan PIP 5 li vs. CE (s)	1/45 (2%)	25/45 (56%)	19/45 (42%)
Lichtscan PIP 2 re vs. CE (t)	7/56 (12,5%)	18/56 (32%)	31/56 (55%)
Lichtscan PIP 2 re vs. CE (s)	4/53 (7,5%)	21/53 (39%)	28/53 (53%)
Lichtscan PIP 3 re vs. CE (t)	4/53 (7,5%)	27/53 (51%)	22/53 (41,5%)
Lichtscan PIP 3 re vs. CE (s)	6/50 (12%)	25/50 (50%)	19/50 (38%)
Lichtscan PIP 4 re vs. CE (t)	4/56 (7%)	28/56 (50%)	24/56 (43%)
Lichtscan PIP 4 re vs. CE (s)	2/53 (4%)	22/53 (41%)	29/53 (55%)
Lichtscan PIP 5 re vs. CE (t)	3/43 (7%)	28/43 (65%)	12/43 (28%)
Lichtscan PIP 5 re vs. CE (s)	1/41 (2%)	27/41 (66%)	13/41 (32%)

Legende: CE: klinische Untersuchung; li: links; re: rechts; s: geschwollenes Gelenk; t: druckschmerzhaftes Gelenk

Die Übereinstimmungsraten wurden für jedes PIP-Gelenk einzeln berechnet. Im Durchschnitt stimmten die Ergebnisse des Lichtscans und der Klinik in 52% überein (Spannweite 32-66%). Aufgeteilt nach geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken sind kaum Unterschiede in den Übereinstimmungen zu sehen. Geschwollene Gelenke stimmten zu 53%, druckschmerzhafte zu 52% überein. Die höchste Übereinstimmung wurden im geschwollenen PIP-Gelenk V rechts, die niedrigste im druckschmerzhaften PIP-Gelenk II rechts, gefunden.

Die mäßige Übereinstimmung ergab sich aufgrund von einer hohen Anzahl an positiven Resultaten im Lichtscan in klinisch asymptomatischen Gelenken. Diese betrug im Durchschnitt 40% (Spannweite 28-55%). Auch hier unterschieden sich die Übereinstimmungsraten, unterteilt nach geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken, lediglich um einen Prozent. Nur in 8% (Spannweite 2-12,5%) wurden positive Ergebnisse in der klinischen Untersuchung gefunden, bei denen es keine positiven Befunde im Lichtscan gab.

3.4.2 Vergleich der lichtoptischen Befunde mit der Arthrosonographie (B-Modus, Power-Doppler-Modus) bei rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis

In der **Tabelle 11** werden die prozentualen Übereinstimmungen der lichtoptischen Befunde vs. der arthrosonographischen Befunde aufgelistet. Es wurden 21 OA Patienten und 38 RA Patienten eingeschlossen sowie 28 gesunde Probanden.

Tab. 11: *Vergleich der lichtoptischen Untersuchung und der arthrosonographischen Befunde im B-Modus und PD-Modus in der RA- und OA-Kohorte (n=59)*

Vergleich Lichtscan und US	Lichtscan negativ, US positiv	Lichtscan = US	Lichtscan positiv, US negativ
Lichtscan PIP 2 li vs. GSUS	17/87 (20%)	69/87 (79%)	1/87 (1%)
Lichtscan PIP 2 li vs. PDUS	2/87 (2%)	77/87 (89%)	8/87 (9%)
Lichtscan PIP 3 li vs. GSUS	19/87 (21,5%)	64/87 (73,5%)	4/87 (5%)
Lichtscan PIP 3 li vs. PDUS	5/87 (6%)	70/87 (80%)	12/87 (14%)
Lichtscan PIP 4 li vs. GSUS	22/87 (25%)	60/87 (69%)	5/87 (6%)
Lichtscan PIP 4 li vs. PDUS	4/87 (5%)	75/87 (86%)	8/87 (9%)
Lichtscan PIP 5 li vs. GSUS	27/87 (31%)	58/87 (67%)	2/87 (2%)

Lichtscan PIP 5 li vs. PDUS	1/87 (1%)	80/87 (92%)	6/87 (7%)
Lichtscan PIP 2 re vs. GSUS	21/87 (24%)	61/87 (70%)	5/87 (6%)
Lichtscan PIP 2 re vs. PDUS	5/87 (6%)	73/87 (84%)	9/87 (10%)
Lichtscan PIP 3 re vs. GSUS	16/87 (18%)	66/87 (76%)	5/87 (6%)
Lichtscan PIP 3 re vs. PDUS	4/87 (5%)	72/87 (82,5%)	11/87 (12,5%)
Lichtscan PIP 4 re vs. GSUS	21/87 (24%)	58/87 (67%)	8/87 (9%)
Lichtscan PIP 4 re vs. PDUS	5/87 (6%)	70/87 (80%)	12/87 (14%)
Lichtscan PIP 5 re vs. GSUS	24/87 (28%)	60/87 (69%)	3/87 (3%)
Lichtscan PIP 5 re vs. PDUS	5/87 (6%)	77/87 (88%)	5/87 (6%)

Legende: li: links; re: rechts; GSUS: B-Modus der Synovialitis, PDUS: Power-Doppler-Modus der Synovialitis

Die Übereinstimmungsraten wurden für jedes PIP-Gelenk einzeln berechnet. Im Durchschnitt stimmten die Ergebnisse des Lichtscans mit der Arthrosonographie im B-Modus zu 71% (Spannweite 67-79%) und im PD-Modus zu 85% (Spannweite 80-92%) überein. Die höchste Übereinstimmung zum Lichtscan zeigte sich im PD-Modus im PIP-Gelenk V links.

Im Folgenden werden die Korrelationen zwischen den lichtoptischen Befunden und den Ergebnissen der Arthrosonographie bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Osteoarthrose aufgeführt. **Tabelle 12** beinhaltet die Korrelationen zwischen den Mittelwerten des Lichtscan-Summen-Scores und den Mittelwerten der Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus und Power-Doppler-Modus für die Gesamtkohorte (n=85). Dabei wird beim US zwischen einem Score für die palmare Seite, dorsale Seite sowie einem Score, der beide Seiten beinhaltet (palmar + dorsal), unterschieden. Bei zwei Patienten konnte keine Korrelation berechnet werden, da 4 Lichtscan-Werte fehlten. Diese wurden aus der Berechnung herausgenommen, da der Lichtscan-Summen-Score zu ungenau und somit nicht repräsentativ war.

Tab. 12: Korrelationen vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores mit dem Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores GSUS und PDUS palmar, dorsal und palmar + dorsal für die Gesamtkohorte OA, RA und gesunde Probanden (n=85)

	Korrelationskoeffizient (r) zum Lichtscan-Summen-Score	Signifikanzniveau
Synovialitis B-Modus dorsal	0,517 *	p<0,01
Synovialitis B-Modus palmar	0,391 *	p<0,01
Synovialitis B-Modus dorsal und/oder palmar	0,473 *	p<0,01
Synovialitis PD-Modus dorsal	0,485 *	p<0,01
Synovialitis PD-Modus palmar	0,365 *	p<0,01
Synovialitis PD-Modus dorsal und/oder palmar	0,486 *	p<0,01

Legende: Synovialitis B-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus; Synovialitis PD-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im Power-Doppler-Modus;
*Korrelation ist signifikant

Die Mittelwerte der Synovialitis-Summen-Scores der gesamten Kohorte (n=85) der Arthrosonographie im B-Modus dorsal, palmar sowie dorsal und palmar zusammen, korrelieren alle signifikant mit den Mittelwerten des Lichtscan-Summen-Scores. Der beste Korrelationskoeffizient zum Lichtscan-Summen-Score (r=0,517) wurde zum Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus dorsal gefunden (siehe **Tab. 12**).

Ebenfalls korrelieren die Mittelwerte des Synovialitis-Summen-Scores für den Power-Doppler-Modus palmar, dorsal, sowie dorsal *und* palmar gemeinsam, signifikant mit dem Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores signifikant. Mit r=0,486 ist der Korrelationskoeffizient zum Power-Doppler-Modus dorsal *und* palmar am höchsten.

Das Signifikanzniveau liegt für alle sechs Korrelationskoeffizienten bei p<0,01.

Tab. 13: Korrelationen vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores mit dem Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores GSUS und PDUS palmar, dorsal und palmar + dorsal für die RA Kohorte (n=37)

	Korrelationskoeffizient (r) zum Lichtscan-Summen-Score	Signifikanzniveau
Synovialitis B-Modus dorsal	0,372 *	p<0,05
Synovialitis B-Modus palmar	0,356 *	p<0,05
Synovialitis B-Modus dorsal und/oder palmar	0,414*	p<0,05
Synovialitis PD-Modus dorsal	0,421 *	p<0,01
Synovialitis PD-Modus palmar	0,325 *	p<0,05
Synovialitis PD-Modus dorsal und/oder palmar	0,417 *	p<0,05

Legende: Synovialitis B-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus; Synovialitis PD-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im Power-Doppler-Modus;
*Korrelation ist signifikant

In der **Tabelle 13** sind die Korrelationskoeffizienten von den Mittelwerten der Synovialitis-Summen-Scores vom US mit den Mittelwerten der Lichtscan-Summen-Scores für Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis (n=38) aufgeführt. Die Korrelationen sind alle signifikant. Der höchste Korrelationskoeffizient (r=0,421) mit einem Signifikanzniveau von p<0,05 wurde zwischen dem Lichtscan-Summen-Score und Synovialitis-Summen-Score im Power-Doppler-Modus dorsal gefunden. B-Modus (r=0,414) und PD-Modus (0,417) des Synovialitis-Summen-Scores vom US für palmar und dorsal, korrelieren etwa gleich gut mit dem Lichtscan-Summen-Score.

Tab. 14: Korrelationen vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores mit dem Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores GSUS und PDUS palmar, dorsal und palmar + dorsal für die RA Kohorte mit mittlerer und hoher Aktivität mit DAS28>3,2 (n=25)

	Korrelationskoeffizient (r) zum Lichtscan-Summen-Score	Signifikanzniveau
Synovialitis B-Modus dorsal	0,397	p=0,05
Synovialitis B-Modus palmar	0,31	p=0,14
Synovialitis B-Modus dorsal und/oder palmar	0,382	p=0,07
Synovialitis PD-Modus dorsal	0,45*	p<0,05
Synovialitis PD-Modus palmar	0,3	p=0,16
Synovialitis PD-Modus dorsal und/oder palmar	0,44*	p<0,05

Legende: Synovialitis B-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus; Synovialitis PD-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im Power-Doppler-Modus;
*Korrelation ist signifikant

Die Korrelationen zwischen den Mittelwerten der Summen-Scores vom US und Lichtscan für Patienten, die an einer Rheumatoiden Arthritis mit mittlerer und hoher Aktivität (DAS28>3,2) leiden, erzielten im Power-Doppler-Modus dorsal und dorsal und/oder palmar signifikante Werte (siehe **Tab. 14**). Bei den Korrelationen zwischen den Mittelwerten der Summen-Scores von LS und US im B-Modus wurde keine signifikanten Ergebnisse erzielt.

Tab. 15: Korrelationen vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores mit dem Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores GSUS und PDUS palmar, dorsal und palmar + dorsal für die RA Kohorte in Remission und mit Low-Disease Activity mit DAS28<3,2 (n=13)

	Korrelationskoeffizient (r) zum Lichtscan-Summen-Score	Signifikanzniveau
Synovialitis B-Modus dorsal	0,391	p=0,19
Synovialitis B-Modus palmar	0,2	p=0,51
Synovialitis B-Modus dorsal und/oder palmar	0,405	p=0,17
Synovialitis PD-Modus dorsal	0,234	p=0,44
Synovialitis PD-Modus palmar	0,234	p=0,44
Synovialitis PD-Modus dorsal und/oder palmar	0,234	p=0,44

Legende: Synovialitis B-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus; Synovialitis PD-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im Power-Doppler-Modus;
*Korrelation ist signifikant

Tabelle 15 zeigt die Korrelationen zwischen den Mittelwerten den Synovialitis-Summen-Scores und den Mittelwerten der Lichtscan-Summen-Scores bei Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis, die entweder in Remission sind oder nur eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28<3,2) aufweisen (n=13). Auch hier wurden weder im B-Modus noch im Power-Doppler-Modus signifikante Korrelationen gefunden.

Tabelle 16 zeigt die Korrelationen zwischen den Mittelwerten des Synovialitis-Summen-Scores und den Mittelwerten der Lichtscan-Summen-Scores bei Patienten mit einer Osteoarthritis (n=19). Der Korrelationskoeffizient vom US des Synovialitis-Summen-Scores im B-Modus dorsal liegt bei r=0,517 und hat ein Signifikanzniveau von p<0,05. Auch beim Power-Doppler-Modus palmar ist eine signifikante Korrelation von r=0,496 mit einem Signifikanzniveau p<0,05 erreicht worden. Die anderen Korrelationskoeffizienten sind nicht signifikant. Die niedrigste Korrelation (r=0,261; p=0,28) wurde beim US im B-Modus palmar gefunden. Betrachtet man die Koeffizienten bezogen auf die Synovialitis-

Tab. 16: Korrelationen vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores mit dem Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores GSUS und PDUS palmar, dorsal und palmar + dorsal für die OA Kohorte (n=19)

	Korrelationskoeffizient (r) zum Lichtscan-Summen-Score	Signifikanzniveau
Synovialitis B-Modus dorsal	0,517 *	p<0,05
Synovialitis B-Modus palmar	0,261	p=0,28
Synovialitis B-Modus dorsal und/oder palmar	0,388	p=0,1
Synovialitis PD-Modus dorsal	0,403	p=0,09
Synovialitis PD-Modus palmar	0,496 *	p<0,05
Synovialitis PD-Modus dorsal und/oder palmar	0,434	p=0,06

Legende: Synovialitis B-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus; Synovialitis PD-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im Power-Doppler-Modus;
*Korrelation ist signifikant

Summen-Scores vom US, dorsal *und* palmar eingeschlossen, ist eine höhere Korrelation zwischen der Lichtscan-Untersuchung und der arthrosonographischen Untersuchung mittels Power-Doppler-Modus, als zum B-Modus, zu erkennen.

Des Weiteren wurden auch Korrelationen zwischen dem Lichtscan-Score und dem Synovialitis-Score der Arthrosonographie für jedes PIP-Gelenk einzeln berechnet, die aber nicht tabellarisch dargestellt wurden. Zusammenfassend war deutlich zu sehen, dass die Korrelationen zwischen Lichtscan-Score und Synovialitis-Score im B-Modus dorsal höher waren als für palmar. Auch bei der Detektion einer Entzündungsaktivität mittels der Arthrosonographie im PD-Modus waren dorsal bessere Korrelationen zum Lichtscan-Score zu verzeichnen als zu den palmaren Befunden.

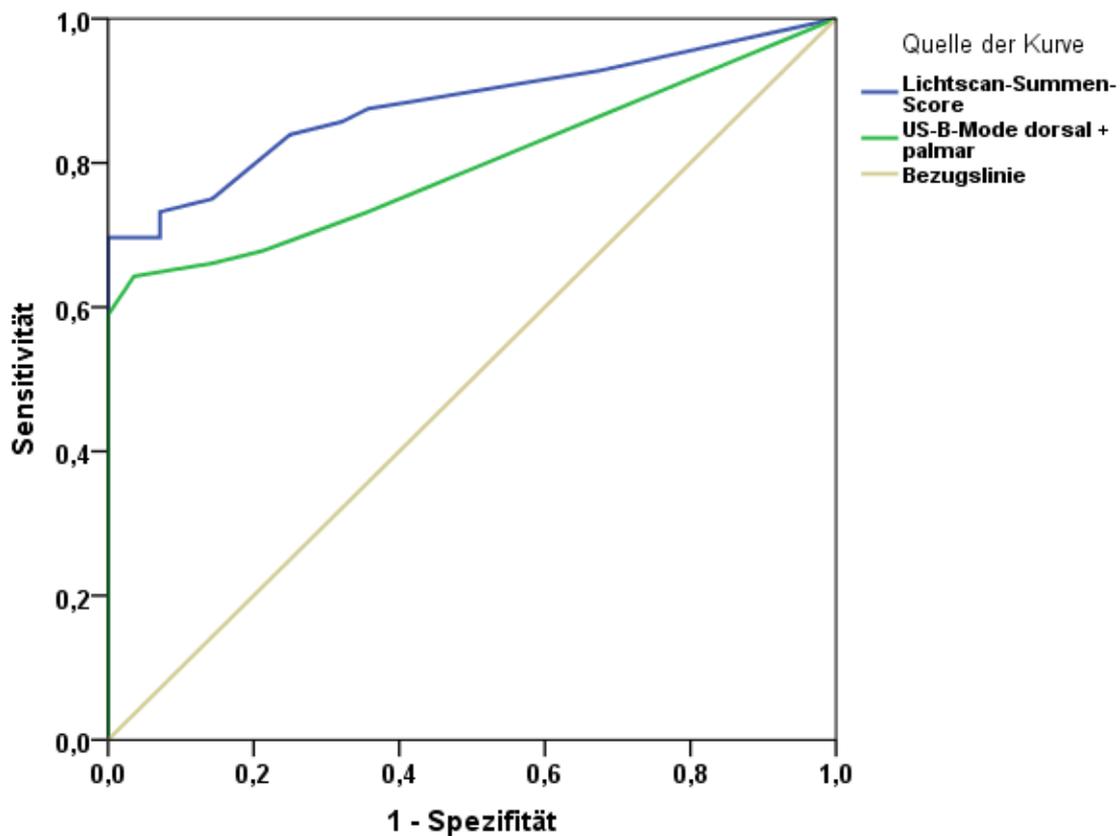
3.4.3 ROC-Analyse

Eine „Receiver-Operating-Characteristics-Analyse“ (ROC-Analyse) wurde zur Beurteilung der diagnostischen Leistung durchgeführt. Es werden Sensitivitäten gegenüber Spezifitäten aufgetragen. Als krank sind jene Patienten definiert, die entweder an einer Rheumatoiden Arthritis oder an einer Osteoarthrose leiden; sie werden in der ROC-Analyse den gesunden Probanden gegenüber gestellt.

Im Diagramm **Nr. 1** sind die Ergebnisse der Lichtscan-Summen-Scores sowie der Synovialitis-Summen-Scores der Arthrososonographie im B-Modus für dorsal *und* palmar für die gesamte Kohorte aufgeführt (n=59). Des Weiteren wurde die Flächen unterhalb der Kurven berechnet, die als „Area under curve“ (AUC) bezeichnet werden. Der Lichtscan-Summen-Score zeigt hierbei mit einem Wert von 0,879 ein größeres AUC als der Synovialitis-Summen-Score vom US im B-Modus für dorsal *und* palmar, der eine Fläche von 0,797 erreicht hatte (siehe **Tab. 17**). Der Synovialitis-Summen-Score im PD-Modus, dargestellt im Diagramm **Nr. 3**, erreichte lediglich eine Fläche von 0,67 (siehe **Tab. 19**).

Im **Diagramm 2 und 4** sind die ROC-Kurven für die gesamte Kohorte, jedoch ohne RA Remissionspatienten (n=51), für jeweils den LS- und Synovialitis-Summen-Score im B-Modus und PD-Modus aufgeführt.

Diagramm 1: ROC-Kurve für Mittelwerte der Lichtscan-Summen-Scores und Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus für dorsal und palmar für die gesamte Kohorte (gesund: n=28; krank: n=59)

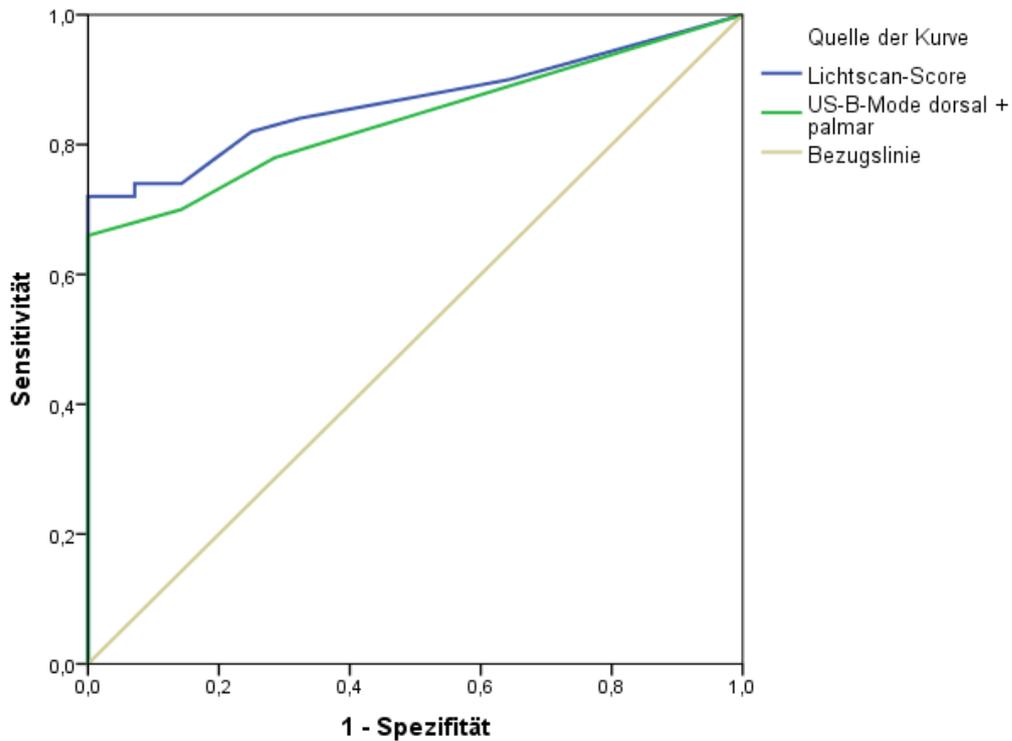


Tab. 17: Fläche unter der Kurve vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores und vom Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus dorsal und palmar für die gesamte Kohorte (gesund: n=28; krank: n=59)

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Lichtscan-Summen-Score	,879	,037	,000	,808	,951
Synovialitis B-Modus dorsal und/oder palmar	,797	,047	,000	,705	,889

Legende: Synovialitis B-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus

Diagramm 2: ROC-Kurve für Mittelwerte der Lichtscan-Summen-Scores und Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus für dorsal und palmar für die gesamte Kohorte ohne Patienten in Remission (gesund: n=28; krank: n=51)

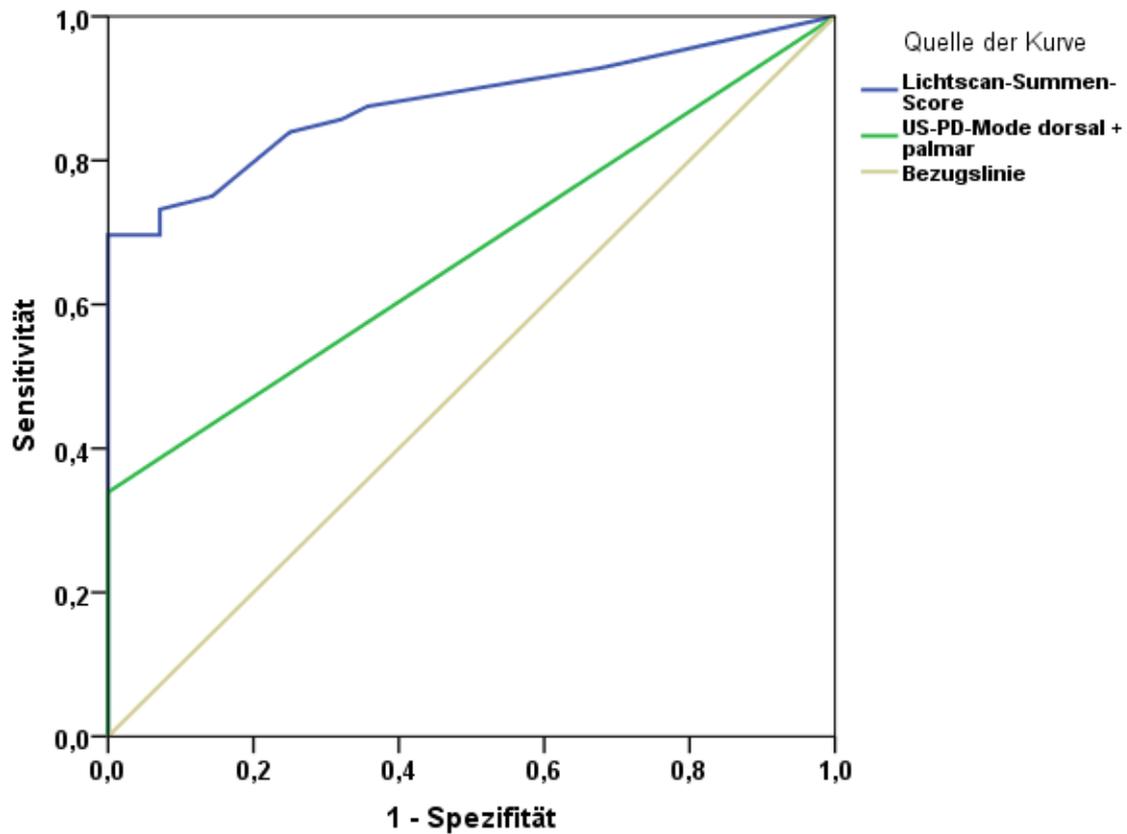


Tab. 18: Fläche unter der Kurve vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores und vom Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus dorsal und palmar für die gesamte Kohorte ohne Patienten in Remission (gesund: n=28; krank: n=51)

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Lichtscan-Summen-Score	,866	,041	,000	,786	,946
Synovialitis B-Modus dorsal und/oder palmar	,839	,044	,000	,752	,925

Legende: Synovialitis B-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus

Diagramm 3: ROC-Kurve für Mittelwerte der Lichtscan-Summen-Scores und Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im PD-Modus für dorsal und palmar für die gesamte Kohorte (gesund: n=28; krank: n=59)

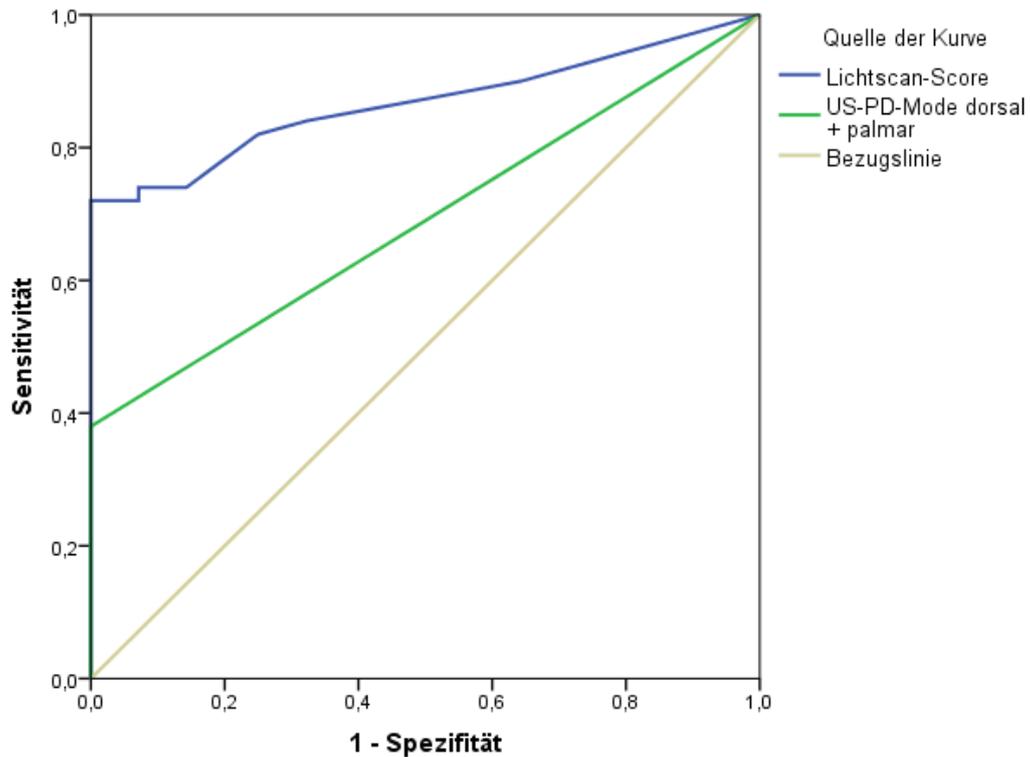


Tab. 19: Fläche unter der Kurve vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores und vom Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im PD-Modus dorsal und palmar für die gesamten Kohorte (gesund: n=28; krank: n=59)

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Lichtscan-Summen-Score	,879	,037	,000	,808	,951
Synovialitis PD-Modus dorsal und/oder palmar	,67	,058	,012	,557	,783

Legende: Synovialitis PD-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im PD-Modus

Diagramm 4: ROC-Kurve für Mittelwerte der Lichtscan-Summen-Score und Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im PD-Modus für dorsal und palmar für die gesamte Kohorte ohne Patienten in Remission (gesund: n=28; krank: n=51)



Tab. 20: Fläche unter der Kurve vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores und dem Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im PD-Modus dorsal und palmar für die gesamten Kohorte ohne Patienten in Remission (gesund: n=28; krank: n=51)

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Lichtscan-Summen-Score	,866	,041	,000	,786	,946
Synovialitis PD-Modus dorsal und/oder palmar	,69	,058	,006	,576	,804

Legende: Synovialitis PD-Modus: Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im PD-Modus

3.4.4 Cut-off-Analyse

Die Cut-off Bestimmung wurde mithilfe der Ergebnisse der Mittelwerte der Lichtscan-Summen-Scores und der Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus dorsal *und* palmar berechnet. Der Cut-off wurde anhand der höchsten Sensitivitäten und Spezifitäten in den ROC-Analysen ausgesucht. In der folgenden **Tabelle 21** wird ein Ausschnitt aus den berechneten Sensitivitäten sowie Spezifitäten und deren Summe mit dem dazugehörigen Cut-off-Wert aufgelistet. Unter Berücksichtigung der Sensitivitäten und Spezifitäten wurde ein Cut-off von **1,31** für den Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores ausgewählt.

Tab. 21: *Cut-off Bestimmung anhand der Mittelwerte der Lichtscan-Summen-Scores mithilfe der Sensitivitäten und Spezifitäten sowie deren Summe*

Lichtscan-Summen-Score	Sensitivität	Spezifität	Summe (Sens. + Spez.)
1,196	82%	75%	1,57
1,268	74%	85,7%	1,597
1,310	74%	92,9%	1,669
1,354	72%	92,9%	1,649

3.4.5 Anwendung des Cut-off an der untersuchten Kohorte

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Cut-off Bestimmung erläutert. Es werden jeweils mithilfe von Kreuztabellen die Ergebnisse für die Gesamtkohorte, RA-Kohorte mit und ohne Remissionspatienten, OA-Kohorte sowie die gesunden Probanden analysiert. Hierbei wird in **Tabelle 22** dargestellt, wie viele Kranke richtig erkannt wurden und wie viele wiederum fälschlicherweise als gesund und wie viele Gesunde auch als gesund eingestuft oder fälschlicherweise als krank eingeordnet wurden.

Anhand der **Tabelle 22** ist zu erkennen, dass von 28 Probanden, 26 mittels der Lichtscan-Untersuchung als gesund eingestuft wurden. Zwei Probanden wurden fälschlicherweise als krank eingeordnet. Bei den insgesamt 59 erkrankten Patienten, obgleich OA oder RA, wurden 43 pathologische Werte in der Lichtscan-Untersuchung gefunden und es ergab sich eine Sensitivität von 73%. Bei 16 der 59 Patienten wurden keine pathologischen Befunde verzeichnet. Die Sensitivität in der OA-Kohorte beträgt

86%, wobei 18 von insgesamt 21 untersuchten OA Patienten auch als erkrankt eingestuft wurden. Wiederum wurden in der RA Kohorte bei 25 von 38 Patienten pathologische Werte gefunden mit einer Sensitivität von 66%. Bei Ausschluss der Remissionspatienten wurden 20 von 30 Patienten als erkrankt eingestuft, was einer Sensitivität von 67% entspricht.

Tab. 22: Darstellung der Sensitivitäten und Spezifitäten mithilfe einer Kreuztabelle für die Gesamt-, RA- (mit und ohne Remissionspatienten) und OA-Kohorte sowie die gesunden Probanden

		Lichtscan-Summen-Score	
		o.p.B.	pathologisch
Diagnose	gesund	26 93%	2 7%
	gesamt (RA, OA)	16 27%	43 73%
	OA	3 14%	18 86%
	RA	13 34%	25 66%
	RA (Ø Rem.)	10 33%	20 67%

Legende: o.p.B.: ohne pathologischen Befund

3.5 Kontrollgruppe

Bei 28 Kontrollen (Alter im Durchschnitt 28 Jahre, Spannweite 23-51 Jahre, 21 weiblich) wurden 224 Gelenke untersucht. Im Einzelnen wiesen einige Gelenke einen leicht erhöhten Lichtscan-Score auf. Beim Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores verlief sich dieses Ergebnis jedoch und es wurden 93% der Probanden als gesund eingestuft. Zwei der untersuchten gesunden Probanden erhielten einen pathologischen Wert im Lichtscan-Summen-Score und wurden somit als erkrankt eingestuft. Die Spezifität betrug daher 7%. Es handelt sich bei den zwei Probanden um 2 Männer im Alter von 24 und 25 Jahren, die keine bekannten Erkrankungen zum Zeitpunkt der Untersuchung aufwiesen.

4 Diskussion

Die lichtoptische Bildgebung mit dem Lichtscan ist eine neue Technologie zur Abbildung entzündlicher Veränderungen in den PIP-Gelenken (89). Die Methode beruht auf der lichtoptischen Darstellung von Synovialflüssigkeits- sowie Gelenkkapselveränderungen.

Die Veränderung der Synovialflüssigkeit und der Gelenkkapsel, bedingt durch intraartikuläre Entzündungsprozesse, ist typisch bei entzündlichen Gelenkerkrankungen, wie der Rheumatoiden Arthritis, jedoch auch bei chronisch-degenerativen Erkrankungen, wie der Osteoarthritis, wenn diese mit einer Entzündung einhergeht (1), (100), (101).

Die synoviale Vaskularisation, die die Zunahme an Zellen und Substanzen, wie Leukozyten und Proteinen in der Synovialflüssigkeit zur Folge hat, korreliert mit der Krankheitsaktivität eines betroffenen Gelenkes (21), (22), mit der radiologischen Progression (23) und mit dem therapeutischen Ansprechen bei Patienten mit einer RA (24).

Derzeit ist die Arthrosonographie mit Power-Doppler-Modus die am weitesten verbreitete Methode, um erhöhte Vaskularisation im entzündeten Gelenk nachzuweisen. Der Power-Doppler-US ist somit in der Lage, die synoviale Hyperämie im entzündeten Gelenk zu detektieren (106), (107), (108), (109), (110). Dabei ist nachgewiesen, dass die Signalintensität des Power Dopplers mit der histologisch nachgewiesenen mikrovaskulären Dichtigkeit der Synovialmembran korreliert (109).

Obwohl sich die Arthrosonographie in den letzten Jahren aufgrund des technischen Fortschritts zu einem etablierten Verfahren entwickelt hat und valide Ergebnisse liefert (62), (68), (111), darf der Zeitaufwand nicht außer Acht gelassen werden. Aus diesem Grund werden in der klinischen Routine und auch schon oft in Studien die klinisch beschwerdeführende Hand oder nur eine definierte Zahl an Gelenken untersucht und ausgewertet. Dazu gehört z.B. der US-7-Score (112). Des Weiteren ist die Qualität der Untersuchung stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, weshalb sich die Reproduzierbarkeit als problematisch herausstellen kann (24), (86), (87).

Ein weiterer Ansatz zur Darstellung der Entzündungsaktivität ist die lichtoptische Bildgebung. Ein großer Vorteil des lichtoptischen Verfahrens stellt die kurze Untersuchungsdauer dar. Die Untersuchung aller PIP-Gelenke nacheinander nimmt etwa 7-10 Minuten in Anspruch. Die Dauer variiert, da Aufnahmen dünner Finger, aufgrund

der gleichbleibenden Energieleistung der Laserdioden, mehr Zeit in Anspruch nehmen, da die Beleuchtung verringert wird. Auch im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit liegt der Lichtscan- im Vergleich zur Arthrosonographie- klar im Vorteil. Zum einen handelt es sich um eine mathematische Berechnung, auf die der Untersucher keinen Einfluss nimmt, und zum anderen kann durch Übereinanderlegen der Bilder die Position des Fingers auf 1-2 mm exakt reproduziert werden (89).

Diaphanoskopie (gr.: diaphanes = durchscheinend) ist der Fachbegriff für die Durchleuchtung des Körpers mithilfe von Licht.

Die Idee, Licht zur Messung von Entzündungsaktivität zu verwenden, war der Beginn der Entwicklung der Lichtscan-Methode. Diese geht auf die Veröffentlichung von **Beuthan et al.** 1993 zurück (113). Es wurde herausgefunden, dass im Wellenbereich von 700-1100nm die Streueigenschaften besonders sensitiv auf Dichtevermehrung sind. Bekannt ist, dass sich in entzündeten Gelenken eine gesteigerte Anzahl an Zellen und Proteinen befinden. Folglich entstand die Idee mittels dieser Erkenntnis, Rückschlüsse auf pathologische Prozesse in den PIP-Gelenken zu ziehen.

Weitere Studien folgten 1997 von **Prapavat et al.** (98), (99). Hier wurde von der Forschungsgruppe um Prapavat vom Institut der Laser- und Medizin- Technologie GmbH der Freien Universität Berlin in vitro gezeigt, dass die anteiligen Strukturen eines Gelenkes wie Knochen, Knorpel und Synovia zu unterschiedlichen Absorptionen und Lichtbrechungskoeffizienten, beim Analysieren mithilfe von Laserlicht, führen. Die Untersuchungen zeigten, dass es im Wellenbereich von 630nm und 700nm signifikante Unterschiede in den optischen Eigenschaften bei normalem, im Vergleich zu pathologischem Gewebe, gab. Dennoch barg das komplexe Modell des Phantoms eine hohe Anzahl an Ungenauigkeitsquellen auf. Abweichungen waren zum einen durch Pipettierfehler, zum anderen durch Abweichungen bei der Volumenverteilung des Kapsel-Synovial-Modells zu erwarten.

2002 wurde die erste erfolgreiche Studie von **Scheel et al.** in der lichtoptischen Bildgebung publiziert. Mittels optischer Tomographie wurden Aufnahmen der PIP-Gelenke angefertigt. Dabei handelte es sich um die erste klinische „follow-up“ Studie, bei der 72 PIP-Gelenke von 22 RA Patienten und 64 PIP-Gelenke von 8 gesunden Probanden untersucht wurden. Gemessen wurde zu Beginn der Studie sowie nach 6 Wochen. Die verwendete lichtoptische Methode detektierte mit einer Sensitivität von

80% und einer Spezifität von 89% sowie einer Genauigkeit von 80% entzündliche Veränderungen in den PIP-Gelenken (114).

Die seither lichtoptisch durchgeführten Untersuchungen konnten zeigen, dass dieses lichtoptische Bildgebungsverfahren in der Lage ist, entzündete Gelenke bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis oder Osteoarthrose sensitiv und zuverlässig zu detektieren.

Minet et al. entwickelten zudem neue mathematische Berechnungen zur Verbesserung der Entzündungsdetektion sowie eine farbliche Darstellung zur besseren Visualisierung der Ergebnisse (89), (90). Im Gegensatz zu Scheel et al. wurde nicht mehr nur ein Linienscan entlang der Fingerachse, dessen Kurven mit einem „artificial neural network“ (ANN) klassifiziert wurden, verwendet, sondern ein Algorithmus für ein zweidimensionales Bild aus Streulichtbildern entwickelt. Diese Bilder wurden dann mithilfe von verschiedenen Methoden der Bildbearbeitung (z.B. Segmentierung) analysiert.

Die lichtoptische Untersuchung mit dem Lichtscan erreichte in der aktuell vorliegenden Pilotstudie eine hohe Sensitivität sowie Spezifität. Die Mittelwerte der Lichtscan-Summen-Scores erreichten in den ROC-Analysen sogar höhere Werte als die der Synovialitis-Summen-Scores im Ultraschall (sowohl im Vergleich zum B-Modus als auch zum Power-Doppler-Modus). Die Sensitivität der lichtoptischen Untersuchung lag bei 73%, die Spezifität sogar bei 93%. Die Mittelwerte des Lichtscan-Summen-Scores korrelierten insgesamt deutlich mit den Mittelwerten der Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie.

4.1 Lichtoptische Untersuchung vs. klinische Untersuchung

Die Ergebnisse der lichtoptischen Untersuchung stimmten nur mäßig mit klinisch geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken überein (siehe **Tab. 10**). Die Übereinstimmungsraten betrugen im Durchschnitt 52% (Spannweite 32-66%). Diese Diskrepanz bestand in erster Linie aufgrund der höheren Anzahl positiver Ergebnisse in der lichtoptischen Untersuchung. Positive Ergebnisse im Lichtscan wurden in 40% (Spannweite 28-55%) der Fälle gefunden. Mit dem Gelenk-ultraschall als Standardreferenzmethode war die lichtoptische Untersuchung sensitiver als die klinische Untersuchung.

4.2 Lichtoptische Untersuchung vs. Arthrosonographie

Die Ergebnisse der lichtoptischen Bildgebung stimmten deutlich mit denen der Arthrosonographie überein. Im Durchschnitt stimmten die Ergebnisse des Lichtscans mit der Arthrosonographie im B-Modus zu 71% und im PD-Modus zu 85% überein (siehe **Tab. 11**). Insgesamt zeigte sich eine höhere Übereinstimmung mit dem PD-Modus, am ehesten aufgrund der Tatsache, dass beide Verfahren (Lichtscan und PDUS) besonders gut Entzündungsaktivität im jeweiligen Gelenk visualisieren können.

Betrachtet man die Korrelationen zwischen den Mittelwerten vom Lichtscan-Summen-Score und dem Synovialitis-Summen-Score im B- und PD-Modus für die Gesamtkohorte (n=85) sind alle Werte mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ signifikant (siehe **Tab. 12**). Deutlich zu sehen ist, dass die dorsal mittels US angefertigten Synovialitis-Summen-Scores im B-Modus ($r=0,517$) sowie im PD-Modus ($r=0,485$) besser mit dem LS-Summen-Score korrelieren als die palmaren Ergebnisse (B-Modus: $r=0,391$, PD-Modus $r=0,365$). Die Korrelationen für die RA Kohorte (n=37) sind ebenfalls alle signifikant und weisen die gleiche Tendenz für die dorsalen Aufnahmen auf (siehe **Tab. 13**). Nach Aufteilung der RA Kohorte nach Aktivitätsgraden (DAS28) sind die Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl nur mit Vorsicht zu werten (**Tab. 14** und **15**). Bei der OA Kohorte sind nur die Korrelationen zwischen LS- und Synovialitis-Summen-Score für den B-Modus dorsal ($r=0,517$) und für den Synovialitis-Summen-Score im PD-Modus palmar ($r=0,496$) signifikant. Möglicherweise ist dies durch die geringe Fallzahl (n=19) sowie durch die geringere Häufigkeit von PDUS-positiven Synovialitiden bei der OA im Vergleich zur RA, bedingt (siehe **Tab. 16**).

Auch bei der Berechnung der Korrelationen für jedes PIP-Gelenk einzeln ist aufgefallen, dass die Korrelationen für die dorsale Seite höher sind, als für die palmare. Dies erscheint im ersten Augenblick ungewöhnlich, da Synovialitiden sich in der Arthrosonographie-Untersuchung in der Regel palmar besser darstellen lassen.

Eine Ursache hierfür könnte die technische Durchführung des Lichtscans sein, der von dorsal nach palmar das PIP-Gelenk durchleuchtet und durch Schwächung des Streuchlichtes nach palmar die synovitische Schwellung palmar nicht so gut erfasst wird. Jedoch nach physikalischer Expertenmeinung lässt sich dies nicht durch die Aufnahmerichtung des Lichtscans erklären. Die Gründe für die bessere Übereinstimmung an der dorsalen Seite müsste anhand eines Phantommodells erforscht werden.

Ferner ist die gute Übereinstimmung auch anhand der ROC-Analysen zu erkennen. Bei den Mittelwerten der Lichtscan-Summen-Scores sind höhere AUC-Werte als bei den Mittelwerten der Synovialitis-Summen-Scores vom US zu verzeichnen. Die besten Werte wurden im Vergleich zum Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores im B-Modus mit dorsaler *und* palmarer Ansicht bei Patienten, die an einer OA oder eine RA leiden (n=59), gefunden (siehe **Tab. 17**). Die AUC-Werte für den Lichtscan-Summen-Score betragen 0,879 und für den Synovialitis-Summen-Score im B-Modus 0,797. Lässt man die RA-Remissionspatienten weg (n=51), verbessern sich die Ergebnisse des Synovialitis-Summen-Scores des Ultraschalls im B-Modus dorsal *und* palmar auf einen AUC-Wert von 0,839 (siehe **Tab. 18**). In beiden Berechnungen zeigt sich der Lichtscan sensitiver als die Arthrosonographie im B-Modus.

Die Mittelwerte des Lichtscan-Summen-Scores stimmten ebenfalls mit den Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im Power-Doppler-Modus überein. Auch bei dieser Analyse erreichte der Mittelwert der Lichtscan-Summen-Score mit einem AUC-Wert von 0,879 (siehe **Tab. 19**) eine höhere Sensitivität als der Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores im US mit dorsaler *und* palmarer Ansicht im Power-Doppler-Modus (AUC=0,67).

Zusammenfassend ist zu erkennen, dass die Lichtscan-Untersuchung bessere Ergebnisse im Hinblick auf die Sensitivität sowie Spezifität, im Vergleich zur Arthrosonographie im B-Modus oder im Power-Doppler-Modus Ultraschall, erzielte.

Zu betonen ist jedoch der Vorteil der Arthrosonographie, morphologische Veränderungen wie die Pannusbildung, die Beurteilung der Erosionen sowie die Visualisierung von Gelenkkonturunregelmäßigkeiten als auch Osteophyten und dynamische Veränderungen wie Hypervaskularisation und Hyperämie, mittels Power-Doppler-Modus, darstellen zu können. Die lichtoptischen Untersuchungen können zuverlässig die Entzündungsaktivität darstellen, jedoch keine knöchernen Veränderungen anzeigen. Dies hat jedoch eine untergeordnete Rolle, da Ziel der Methode die Früherkennung einer Rheumatoiden Arthritis sowie deren Verlaufskontrolle von entzündlichen Veränderungen ist. Ferner kann nicht zwischen entzündlichen Veränderungen (z.B. Synovialitis oder Tenosynovialitis) in den PIP-Gelenken bei einer möglichen RA differenziert werden.

4.3 Wahl des Cut-off's für den Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores

Ferner wurde anhand der ROC-Kurven und deren Auswertung ein Cut-off für den Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores getroffen. Dieser wurde erstellt, um ein

Gesamtbild über die Krankheitsaktivität eines Patienten an dessen PIP-Gelenken zu erhalten. Die Werte zeigen deutlich, dass die Steigerung der Sensitivität, „Einbußen“ bei der Spezifität zur Folge hat (siehe **Tab. 21**). Bei einer Sensitivität von 82% beträgt die Spezifität 75%. Dieses würde bedeuten, dass 25% der gesunden Patienten als erkrankt eingestuft werden würden, was erhebliche Konsequenzen für den Patienten hätte. Somit wurde der Lichtscan-Summen-Score von **1,31** aus folgenden Gründen gewählt: Zum einen veränderte sich die Sensitivität zu dem nächst höheren Wert nicht, doch es gäbe Verschlechterungen in der Spezifität. Des Weiteren gilt, umso höher die Summe der Sensitivität und Spezifität ist, desto besser ist das Gesamtergebnis. Bei dem Score von 1,31 wurde der höchste Wert von 1,669 erreicht. Eine Spezifität von 92,9%, d.h., dass 7,1% der in Wahrheit gesunden Patienten als krank eingestuft werden, kann aufgrund der hohen Sensitivität von 74% in Kauf genommen werden und stellt somit die beste Balance zwischen den beiden Werten dar.

Nach Anwendung des Cut-off's auf die Kohorte ist in der **Tabelle 22** zu erkennen, dass mehr OA Patienten, d.h. 18 von 21 (entspricht 86%), mithilfe des Lichtscan-Summen-Scores als „erkrankt“ eingestuft worden sind, als RA Patienten (66%). Es erreichten lediglich 25 von insgesamt 38 RA Patienten einen pathologischen Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores.

Zu deuten ist dies am ehesten wie folgt: Zum einen sind bei OA Patienten die PIP-Gelenke häufiger betroffen als bei RA Patienten; zum anderen wurde die RA Kohorte anhand der allgemeinen Krankheitsaktivität, dem DAS28, ausgewählt und nicht explizit aufgrund des Befalls der PIP-Gelenke. So kann möglicherweise die Diskrepanz zwischen den beiden Kohorten zustande gekommen sein.

4.4 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurden 28 Patienten untersucht. Hierbei wurden mittels der lichtoptischen Untersuchung 92,9% der gesunden Probanden anhand des Mittelwertes des Lichtscan-Summen-Scores als gesund beurteilt (siehe **Tab. 22**). Dies entspricht 26 Probanden. Zwei der Probanden erhielten fälschlicherweise einen pathologischen Wert in dem Lichtscan-Summen-Score und wurden somit als (falsch positiv) erkrankt eingestuft. Die Spezifität betrug somit 7,1%. Es handelt sich bei den 2 Probanden um 2 Männer im Alter von 24 und 25 Jahren, die zum Zeitpunkt der Aufnahmen keine bekannten Erkrankungen aufgewiesen haben. Die Mittelwerte des Lichtscan-Summen-

Scores der beiden Probanden lagen jeweils bei 1,38. In der Arthrosonographie gab es keine Auffälligkeiten. Es wird kein einziges Mal eine Synovialitis Grad 1 in der arthrosonographischen Untersuchung gefunden. Wäre dies der Fall gewesen, hätte ggf. auf erhöhte sportliche Aktivität oder vermehrte körperliche Arbeit geschlossen werden können. Somit mussten bei diesen zwei Ausreißern bei der Untersuchung selbst, z.B. aufgrund von Über/- oder Unterbelichtung oder aufgrund von Bewegungsartefakten, Fehler aufgetreten sein. Die Probanden waren klinisch symptomfrei und ein Jahr nach der Untersuchung weiterhin gesund und beschwerdefrei.

4.5 Sicherheit

Bei keiner der Untersuchungen wurde ein Zwischenfall verzeichnet. Da sich der Lichtscan um eine nicht-invasive Untersuchungsmethode handelt, ist sie besonders schonend für den Patienten. Es handelt sich um Licht im Nahinfrarotbereich, welches für die Gelenkdurchleuchtung komplett unbedenklich ist. Des Weiteren gewährleistet die gekapselte Lichteinheit den erforderlichen Schutz nach den derzeit geltenden Sicherheitsvorschriften. Ein direkter Sichtkontakt mit dem Strahl ist nicht möglich. Die Untersuchung ist absolut schmerzfrei.

4.6 Stärken der Methode

Die lichtoptische Bildgebung hat einige wichtige Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren: Zum einen gibt es, wie auch bei der Arthrosonographie, keine Exposition mit schädlicher Strahlung (wie z.B. bei der Röntgenuntersuchung). Beide Verfahren sind ebenfalls nicht-invasiv- im Gegensatz zur kontrastmittelverstärkten MRT-Untersuchung.

Ein großer Vorteil gegenüber der Arthrosonographie ist die geringe Untersucherabhängigkeit. Des Weiteren ist die Lichtscanuntersuchung sehr kostengünstig und kann auch von nichtärztlichem Personal bedient werden. Letzteres wäre von großer Bedeutung, für den Fall, dass die lichtoptische Untersuchung in Zukunft zur Früh-Arthritiserkennung bei niedergelassenen Rheumatologen oder ambulanten Zentren zum Einsatz kommen sollte.

4.7 Limitationen

Die Technologie der lichtoptischen Untersuchung beruht auf der Transmission von Licht durch das zu untersuchende Gelenk. Da die Energieleistung der Laserdioden gleichbleibt, variiert die Aufnahmezeit nach Durchmesser des Gelenkes und dem Grad der Entzündungsaktivität. Bei besonders dünnen Fingern birgt diese Tatsache eine große Fehlerquelle. Umso länger die Aufnahme dauert, desto höher ist die Rate an Bewegungsartefakten. Dies kann sogar dazu führen, dass Bilder nicht interpretiert werden können, wodurch dann ein oder mehrere Gelenke in den Lichtscan-Summen-Score nicht einfließen können.

Weiterhin können Fehler bei der manuellen Einstellung der Belichtung entstehen. Das jeweilige Gelenk wird somit über- oder unterbelichtet werden. Um dies zu verhindern, kann der Untersucher die Lichtintensität in der „Region of Interests“ mithilfe der numerischen Helligkeitsskalierung annähernd an die optimale Belichtung einstellen.

Besondere Aufmerksamkeit sollte auf die Tatsache gerichtet werden, dass die lichtoptische Methode zwischen den unterschiedlichen Entzündungsherden nicht differenzieren kann. Synovialitis sowie Tenosynovialitis werden als Entzündung erkannt, die morphologische Differenzierung ist hierbei jedoch nicht möglich. Ebenfalls kann anhand eines entzündeten Gelenks nicht zwischen einer Rheumatoiden Arthritis und einer Osteoarthrose unterschieden werden.

Aktuell (noch) limitierend ist außerdem die geringe Anzahl der zu untersuchenden Gelenken. Viele Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis klagen über Beschwerden in MCP-, Hand-, und Kniegelenken. Auch die unterschiedlichen Osteoarthroseformen, außer der Bouchard-Arthrose, kann mit dieser Methode nicht detektiert werden. Hilfreich wäre dabei die Entwicklung eines Gerätes, welches z.B. die gesamte Hand (Handgelenk, MCP-, PIP- und DIP-Gelenke) durchleuchten kann.

Die bisher verfügbare Lichtscan-Untersuchung erlaubt keine parallele Darstellung von anatomischen Strukturen. Daher können mithilfe der Lichtscan-Bilder weder auf die exakte Morphologie Rückschlüsse gezogen werden, noch kann anhand der Bilder Aussagen über erosive Veränderungen oder Gelenkkonturunregelmäßigkeiten als auch osteophytäre Anbauten getroffen werden. Aktuell wird daran geforscht diese Limitation zu überwinden (115). Hierfür werden konventionelle Röntgenbilder mit den Lichtscan-Bildern fusioniert, wodurch die anatomischen Gegebenheiten sichtbar werden und das Problem in Zukunft behoben sein könnte.

4.8 Ausblick

Studien aus dem Jahre 2002 konnten bereits zeigen, dass lichtoptische Bildgebungsverfahren mit hoher Sensitivität sowie Spezifität Entzündungen in den PIP-Gelenken detektieren können (114). Die lichtoptische Methode wurde weiterentwickelt, so dass heute farbliche Bilder sowie ein Lichtscan-Score die Entzündungsaktivität besser visualisieren und beschreiben können (89), (90).

Aktuell wird an der Fusionierung von konventionellen Röntgenbildern mit den Lichtscan-Aufnahmen geforscht, um die Darstellung der anatomischen Strukturen zu ermöglichen (115).

Weiterhin wäre eine Entwicklung im Hinblick auf die Anzahl der zu durchleuchtenden Gelenke von großer Relevanz. Damit könnte ein besserer Überblick über die Krankheitsaktivität des Patienten erreicht werden.

4.9 Fazit

Die lichtoptische Bildgebung mit dem Lichtscan ist ein neues Bildgebungsverfahren in der Rheumatologie. Diese Technologie erlaubt eine sensitive und spezifische Erfassung von entzündlichen Veränderungen zunächst nur in den PIP-Gelenken bei der Rheumatoiden Arthritis sowie der Osteoarthrose. Anhand der ausgewerteten Bilder kann jedoch kein Krankheitsbild differenziert werden.

Die Ergebnisse der lichtoptischen Untersuchung waren bei der Darstellung entzündlicher Veränderungen vergleichbar mit der Arthrosonographie im B-Modus als auch im Power-Doppler-Modus. Mit letzterem hatte die lichtoptische Untersuchung die höchste Korrelation. Zusätzlich war der Lichtscan in allen untersuchten Kohorten in den ROC-Analysen sensitiver als die Arthrosonographie im B-Modus und Power-Doppler-Modus.

Aufgrund der geringen Kosten, dem kurzen Zeitaufwand und der Bedienung durch nichtärztliches Personal kann das lichtoptische Verfahren möglicherweise einen besonderen Stellenwert, sowohl für die Diagnostik der Früh-RA oder zur Remissionsabschätzung, erlangen.

Um die klinische Relevanz und den prädiktiven Wert des Verfahrens in Hinblick auf die Krankheitsprognose zu charakterisieren sind weitere Studien erforderlich.

5 Zusammenfassung

In Hinblick auf die diagnostischen Herausforderungen in der modernen Rheumatologie erweitern lichtoptische Technologien möglicherweise das bisherige Methodenspektrum durch eine andere Zielstruktur der Bildgebung. Der Lichtscan gibt komplett neue Informationen über Veränderungen bei der RA, wie z.B. Aufschluss über die Trübung der Synovialflüssigkeit, die mithilfe von lichtoptischen Techniken darstellbar ist.

Die kurze Untersuchungsdauer und die farbige Darstellung der befallenen Gelenke machen den Lichtscan als nicht-invasive Untersuchungsmethode einzigartig. Im Gegensatz zur Arthrosonographie gibt es nur eine geringe Untersucherabhängigkeit, da die Scores mathematisch berechnet werden.

6 Literaturverzeichnis

1. **Renz-Polster, H, Krautzig, S and Braun, J.** *Basislehrbuch Innere Medizin.* Köln : Urban & Fischer, 2004. pp. 1016-22.
2. **Lee, DM; Weinblatt, ME.** Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001, Vol. 358, 9285, pp. 903-11.
3. **Fava, RA; Olsen, NJ; Spencer-Green, G; Yeo, KT; Yeo, TK; et al.** Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): accumulation and expression in human synovial fluid and rheumatoid synovial tissue. *J Exp Med.* 1994, Vol. 180, 1, pp. 341-6.
4. **Firestein, GS.** Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003, Vol. 434, pp. 356-61.
5. **McInnes, IB and Schett, G.** Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007, Vol. 7, pp. 429-42.
6. **Dayer, JM and Choy, E.** Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford).* 2010, Vol. 49, 1, pp. 15-24.
7. **Lupia, E; Montrucchio, G; Battaglia, E; Modena, V; Camussi, G.** Role of tumor necrosis factor-alpha and platelet-activating factor in neoangiogenesis induced by synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 1996, Vol. 26, 8, pp. 1690-4.
8. **Wakefield, RJ; Gibbon, WW; Conaghan, PG; O'Connor, P; McGonagle, D; et al.** The value of sonography in detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum.* 2000, Vol. 43, 12, pp. 2762-70.
9. **Schellekens, GA; Visser, H; de Jong, BA; van den Hoogen, FH; Hazes, JM; et al.** The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000, Vol. 43, 1, pp. 155-63.
10. **Lee, DM; Schur PH.** Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatoid diseases. *Ann Rheum Dis.* 2003, Vol. 62, 9, pp. 870-4.
11. **Aletaha, D; Neogi, T; Silman, AJ; Funovits, J; Felson, DT; et al.** 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/ European League Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010, Vol. 62, 9, pp. 2269-81.

12. **Guillemin, F; Gerard, N; van Leeuwen, M; Smedstad, L, Kvien, TK; et al.** Prognostic factors for joint destruction in rheumatoid arthritis: a prospective study of 318 patients. *J Rheumatol.* 2003, Vol. 30, 12, pp. 2585-9.
13. **Markatseli, TE; Voulgari, PV; Alamano, Y; Drosos, AA.** Prognostic factors of radiological damage in rheumatoid arthritis: a 10-year retrospective study. *J Rheumatol.* 2011, Vol. 38, 1, pp. 44-52.
14. **Machold, KP; Stamm, TA; Nell, VP; Pflugbeil, S; Aletaha, D; et al.** Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford).* 2007, Vol. 46, 2, pp. 342-9.
15. **Prevoe, ML; van't Hof, MA; Kuper, HH; van Leeuwen, MA; van de Putte, LB; et al.** Modified disease activity scores that includes twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 38, 1995, Vol. 1, pp. 44-8.
16. **Nell, VPK; Machold, KP; Eberl, G; Stamm, TA; Uffmann, M.** Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004, Vol. 43, 7, pp. 906-14.
17. **van der Heide, A; Jacobs, JW; Bijlsma, JW; Heurkens, AH; van Booma-Frankfort, C; et al.** The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996, Vol. 124, 8, pp. 699-707.
18. **Lard, LR; Visser, H; Speyer, I; van der Horst-Bruinsma, IE; Zwinderman, AH; et al.** Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Ann J Med.* 2001, Vol. 111, 6, pp. 446-51.
19. **Kellner, H, Schmidt, W and Rau, R.** *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Differenzialindikation der verschiedenen bildgebenden Verfahren bei der rheumatoiden Arthritis.* Darmstadt : Steinkopff Verlag, 2007. pp. 97-102.
20. **Andersson, SE; Johansson, A; Lexmuller, K; Ekstrom, GM.** Physiological characterization of mBSA antigen induced arthritis in the rat. II. Joint blood flow, glucose metabolism, and cell proliferation. *J Rheumatol.* 1998, Vol. 25, 9, pp. 1778-84.

21. **Lindblad, S and Hedfors, E.** Intraarticular variation in synovitis: locals macroscopic and microscopic sign of inflammatory activity are significantly correlated. *Arthritis Rheum.* 1985, Vol. 28, 9, pp. 977-86.
22. **Oestergaard, M; Hansen, M; Stoltenberg, M; Gideon, P; Klarlund, M; et al.** Magnetic resonance imaging-determined synovial membran volume as a marker of disease activity and a predictor of progressiv joint destruction in the wrist of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999, Vol. 42, 5, pp. 918-29.
23. **Fukae, J; Kon, Y; Henmi, M; Sakamoto, F; Narita, A; et al.** Change of synovial vascularity in a single finger joint assessed by power doppler sonography with radiographic change in rheumatoid arthritis: Comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010, Vol. 62, 5, pp. 657-63.
24. **Taylor, PC; Steuer, A; Gruber, J; Cosgrove, DO; Blomley, MJ; et al.** Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004, Vol. 50, 4, pp. 1107-16.
25. **Dietel, M; Suttorp, N; Zeitz, M.** *Harrisons Innere Medizin.* 18. s.l.: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2012.
26. **van der Halm, VP; Nurmohamed, MT; Twisk, JW; Dijkmans, BA; Voskuyl, AE.** Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2006, Vol. 8, 5, p. R151.
27. **Karow, T and Lang-Roth, R.** *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Köln : Karow, T, 2012. pp. 604-16.
28. **Maini, R; St Clair, EW; Breedveld, F; Furst, D; Kalden, J; et al.** Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT study Group. *Lancet.* 1999, Vol. 354, 9194, pp. 1932-9.
29. **Smolen, JS; Han, C; Bala, M; Maini, RN; Kalden, JP; et al.** Evidens of Radiographic Benefit of Treatment With Infliximab Plus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients Who Had No Clinical Improvement: A Detailed Subanalysis of Data From the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005, Vol. 52, 4, pp. 1020-30.

30. **Breedveld, FC; Weisman, MH; Kavanaugh, AF; Cohen, SB; Pavelka, K; et al.** The PREMIER study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial Combination Therapy With Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone or Adalimumab Alone in Patients With Early, Agressive Rheumatoid Arthritis Who Had Not Had Previous MTX Treat. *Arthritis Rheum.* 2006, Vol. 54, 1, pp. 26-37.
31. **van der Heijde, D; Klareskog, L; Rodriguez-Valverde, V; Codreanu, C; Bolosiu, H; et al.** Comparison of Etanercept and Methotrexate, Alone and Combined, in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Two-Year Clinical and Radiographic Results from the TEMPO study, a Double-Blind, Randomized Trial. *Arthritis Rheum.* 2006, Vol. 54, 4, pp. 1063-74.
32. **Landewé, R; van der Heijde, D; Klareskog, L; van Vollenhoven, R; Fatenejad, S.** Disconnect Between Inflammation and Joint Destruction After Treatment With Etanercept Plus Methotrexate: Results From the Trial of Etanercept and Methotrexate With Radiographic and Patient Outcomes. *Arthritis Rheum.* 2006, Vol. 54, 10, pp. 3119-25.
33. **Korhonen, R and Moilanen, E.** Anti-CD20 Antibody Rituximab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Basis Clin Pharmacol Toxicol.* 2009, Vol. 106, 1, pp. 13-21.
34. **Tak, PP; Rigby, WF; Rubbert-Roth, A; Peterfy, CG; van Vollenhoven, RF; et al.** Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methothrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011, Vol. 70, 1, pp. 39-46.
35. **Ruderman, EM; Pope, RM.** The evolving clinical profile of abatacept (CTLA4-Ig): a novel co-stimulatory for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005, Vol. 7, Suppl 2, pp. S21-5.
36. **Smolen, JS; Beaulieu, A; Rubbert-Roth, A; Ramos-Remus, C; Rovensky, J; et al.** Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008, Vol. 371, 9617, pp. 987-97.
37. **Genovese, MC; McKay, JD; Nasonov, EL; Mysler, EF; da Silva, NA; et al.** Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional DMARD therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008, Vol. 58, 10, pp. 2968-80.

38. **Emery, P; Keystone, E; Tony, HP; Cantagrel, A; van Vollenhoven, R; et al.** IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24- week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008, Vol. 67, 11, pp. 1516-23.
39. **Smolen, JS; Landewé, R; Breedveld, FC; Dougados, FC; Emery, P; et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010, Vol. 69, 6, pp. 964-75.
40. **Shammas, RM; Ranganath, VK; Paulus, HE.** Remission in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010, Vol. 12, 5, pp. 355-62.
41. **Solomon, DH; Karlson, EW; Rimm, EB; Cannuscio, CC; Mandl, LA; et al.** Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003, Vol. 107, 9, pp. 1303-7.
42. **Goodson, N; Marks, J; Lunt, M; Symmons, D.** Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis.* 2005, Vol. 64, 11, pp. 1595-601.
43. **Wolfe, F; Mitchell, DM; Sibley, JT; Fries, JF; Bloch, DA; et al.** The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994, Vol. 37, 4, pp. 481-94.
44. **Wordsworth, BP; Lanchbury, JS; Sakkas, LI; Welsh, KI; Panayi, GS; et al.** HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 in the major susceptibility locus with HLA class II region. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989, Vol. 86, 24, pp. 10049-53.
45. **Lipsky, P.** *Rheumatoide Arthritis, Harrisons Innere Medizin.* 17. s.l. : I-H Song und J. Sieper, 2009. pp. 2569-80.
46. **Krasnokutsky, S; Samuels, J; Abramson, B.** Osteoarthritis in 2007. *Bull NYU Hosp JT Dis.* 2007, Vol. 65, 3, pp. 222-8.
47. **Arden, N; Nervitt, MC.** Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006, Vol. 20, 1, pp. 3-25.
48. **Renz-Polster, H; Krautzig, S; Braun, J.** *Basislehrbuch Innere Medizin.* 3. Köln : Urban & Fischer, 2004. pp. 1050-52.

49. **Felson DT.** An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am.* 2004, Vol. 42, 1, pp. 1-9.
50. **Goldring, MB; Goldring, SR.** Osteoarthritis. *J Cell Physiol.* 2007, Vol. 213, 3, pp. 624-34.
51. **Kellgren, JH; Lawrence, JS.** Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957, Vol. 16, 4, pp. 494-502.
52. **Rau, R; Lingg, G; Wassenberg, S; Schorn, C; Scherer, A.** *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis.* Darmstadt : Steinkopff Verlag, 2007. pp. 1-27.
53. **Hannan, MT; Felson, DT; Pincus, T.** Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2000, Vol. 27, 6, pp. 1513-7.
54. **Peat, G; Thomas, E; Duncan, R; Wood, L; Hay, E; et al.** Clinical classification criteria for knee osteoarthritis: performance on the general and primary care. *Ann Rheum Dis.* 2006, Vol. 65, 10, pp. 1363-7.
55. **Zacher, J; Carl, HD; Swoboda, B; Backhaus, M.** *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Bildgebung bei der Arthrose peripherer Gelenke.* Darmstadt : Steinkopff Verlag, 2007. pp. 203-19.
56. **Blanco, FJ; Guitian, R; Vazquez-Martul, E; de Toro, FJ; Galdo, F.** Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. A possible pathway for osteoarthritis pathology. *Arthritis Rheum.* 1998, Vol. 41, 2, pp. 284-9.
57. **Thomas, CM; Fuller, C; Whittles, CE; Sharif, M.** Chondrocyte death by apoptosis is associated with cartilage matrix degeneration. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007, Vol. 15, 1, pp. 27-34.
58. **Marks, R; Allegrante, JP; Lorig, K.** A review and synthesis of research evidence for self-efficacy-enhancing interventions for reducing chronic disability: implications for health education practice (part I). *Health Promot Pract.* 2005, Vol. 6, 1, pp. 37-43.
59. **Pendleton, A; Arden N; Dougados, M; Doherty, M; Bannwarth, B; et al.** EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the

Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2000, Vol. 59, 12, pp. 936-44.

60. **Bellamy, N; Campbell, J; Robinson, V Gee, T; Bourne, T; et al.** Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* Vol. 1, 2.

61. **Michael, J; Schlüter-Brust, KU; Eysel, P.** Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Dtsch Arztebl Int.* 2010, Vol. 107, 9, pp. 152-62.

62. **Backhaus, M; Burmester, GR; Sandrock, D; Loreck, D; Hess, D; et al.** Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2002, Vol. 61, 10, pp. 895-904.

63. **Szkudlarek, M; Court-Payen, M; Jacobsen, S; Klarlund, M; Thomsen, HS; et al.** Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003, Vol. 48, 4, pp. 955-62.

64. **Szkudlarek, M; Narvestad, E; Klarlund, M; Court-Payen, M; Thomsen HS; et al.** Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004, Vol. 50, 7, pp. 2103-12.

65. **Szkudlarek, M; Klarlund, M; Narvestad, E; Court-Payen, M; Strandberg, C; et al.** Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther.* 2006, Vol. 8, 2, p. R52.

66. **Szkudlarek, M; Court-Payen, M; Strandberg, C; Klarlund, M; Klaussen, T; et al.** Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 44, 2001, pp. 2018-23.

67. **Terslev, L; Torp-Pedersen, S; Savink, A; von der Recke, P; Qvistgaard, E; et al.** Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003, Vol. 48, 9, pp. 2434-41.

68. **Backhaus, M; Kamradt, T; Sandrock, D; Loreck, D; Fritz, J; et al.** Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy,

ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 1999, Vol. 42, 6, pp. 1232-45.

69. **Grassi, W; Filippucci, E; Farina, A; Salaffi, F; Cervini, C; et al.** Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Diss.* 2001, Vol. 60, 2, pp. 98-103.

70. **Hermann, KG; Backhaus, M; Schneider, U; Labs, K; Loreck, D; et al.** Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003, Vol. 48, 12, pp. 3338-49.

71. **Delorme, S; Debus, J; Jenderka, KV.** *Duale Reihe: Sonographie.* Stuttgart : Thieme Verlag, 2012. pp. 3-26.

72. **Magarelli, N; Guglielmi, G; Di Matteo, L; Tartaro, A; Matei, PA; et al.** Diagnostic utility of an echo-contrast agent in patient with synovitis using power Doppler ultrasound: a preliminary study with comparison to contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol.* 2001, Vol. 11, 6, pp. 1039-46.

73. **Scirè, CA; Montecucco, C; Codulla, V; Epis, O; Todoerti, M; Caporali, R.** Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford).* 2009, Vol. 48, 9, pp. 1092-7.

74. **Foltz, V; Gandjbakch, F; Etchepare, F; Rosenber, C; Tanguy, ML; et al.** Power Doppler Ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012, Vol. 64, 1, pp. 67-76.

75. **Fukae, J; Isobe, M; Kitano, A; Henmi, M; Sakamoto, F; et al.** Radiographic prognosis of finger joints damage predicted by early alteration in synovial vascularity in patients with rheumatoid arthritis: Potential utility of power doppler sonography in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011, Vol. 63, 9, pp. 1247-53.

76. **Vreju, F; Ciurea, M; Rosu, A; Musetescu, A; Grecu, D; Ciurea, P.** Power Doppler sonography, a non-invasive method of assessment of the synovial inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Rom J Morphol Embryol.* 2011, Vol. 52, 2, pp. 637-43.

77. **Hau, M; Schultz, H; Tony, HP; Keberle, M; Jahns, R; et al.** Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum.* 1999, Vol. 42, 11, pp. 2303-8.
78. **Schmidt, WA; Volker, L; Zacher, J; Schläfke, M; Ruhnke, M.** Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000, Vol. 18, 4, pp. 439-44.
79. **Schmidt, WA; Backhaus, M; Sattler, H; Kellner, H.** *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Sonographie bei rheumatoider Arthritis.* Darmstadt : Steinkopff Verlag, 2007. pp. 71-89.
80. **Backhaus, M; Burmester, GR; Gerber, T; Grassi, W; Machold, KP; et al.** Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001, Vol. 60, 7, pp. 641-9.
81. **Wakefield, RJ; Balint, PV; Szkudlarek, M; Filippucci, E; Backhaus, M; et al.** Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005, Vol. 32, 12, pp. 2485-7.
82. **Haugen, IK, Slatkowsky-Christensen, B, Mathiessen, A, Kvien TK, Hammer HB, et al.** The Association Between Ultrasound, Joint Count and Symptomes in Hand Osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 60 Suppl 10: 191, 2009.
83. **Keen, HJ; Wakefield, RJ; Grainger, AJ; Hensor, EM; Emery, P; et al.** Can ultrasonography improve on radiographic assessment in osteoarthritis on the hands? A comparison between radiographic and ultrasonographic detected pathology. *Ann Rheum Diss.* 2008, Vol. 67, 8, pp. 1116-20.
84. **Lee, D; van Holsbeeck, MT; Janevski, PK; Ganos, DL; Ditmars, DM.** Diagnosis of carpal tunnel syndrome. Ultrasound versus electromyography. *Radiol Clin North Am.* 1999, Vol. 37, 4, pp. 859-72.
85. **Karim, Z; Wakefield, RJ; Conaghan, PG; Lawson, CA; Goh, E; et al.** The impact of ultrasonography on diagnosis and management of patients with musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum.* 2001, Vol. 44, 12, pp. 2932-3.
86. **Ohrndorf, S; Naumann, L; Grundey, J; Scheel, T; Scheel, AK; et al.** Is Musculoskeletal Ultrasonography an Operator-Dependent Method or Fast and Reliably

Teachable Diagnostic Tool? Interreader Agreements of Three Ultrasonographers with Different Training Levels. *Int J of Rheumatol.* 2010, Vol. 10, 1155, p. 164518.

87. **Scheel, A; Schmidt, W; Hermann, K; Bruyn, G; D'Agostino, M; et al.** Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the trainers" course. *Ann Rheum Dis.* 2005, Vol. 64, 7, pp. 1043-9.

88. **Naredo, E; Möller, I; Moragues, C; de Augustin, JJ; Scheel, AK; et al.** Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologists course. *Ann Rheum Dis.* 2006, Vol. 65, 1, pp. 14-9.

89. **Minet, O; Scheibe, P; Zabarylo, UJ.** Diagnosis of rheumatoid arthritis using light: correction of motion artefacts and color visualisation of multispectral images. *J Biophotonics.* 2010, Vol. 3, 3, pp. 130-7.

90. **Minet, O; Gajewski, H; Griepentrog, JA; Beuthan, J.** The analysis of laser light scattering during rheumatoid arthritis by image segmentation. *Las. Phys. Lett.* 2007, Vol. 4, pp. 604-10.

91. **Dörner, T; Egerer, K; Feist, E; Burmester, GR.** Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol.* 2004, Vol. 16, 3, pp. 226-53.

92. **Rantapää-Dahlqvist, S; de Jong, BA; Berglin, E; Hallmans, G; Wadell, G; et al.** Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003, Vol. 48, 10, pp. 2741-9.

93. **Egerer, K; Feist, E; Burmester, GR.** The serological diagnosis of rheumatoid arthritis: antibodies to citrullinated antigens. *Dtsch Arztebl Int.* 2009, Vol. 106, 10, pp. 159-63.

94. **Zeidler, H, Zacher, J and Hiepe, F.** *Interdisziplinäre klinische Rheumatologie.* 1. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 2001. p. 175.

95. **Backhaus, M; Schmidt, WA; Mellerowicz, H; Bohl-Bühler, M; Banzer, D; et al.** Technique and diagnostic value of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology, Part 6: ultrasonography of the wrist/hand. *Z Rheumatol.* 2002, Vol. 61(1), pp. 674-87.

96. **Scheel, AK; Hermann, KG; Kaher, E; Pasewaldt, D; Fritz, J; et al.** A novel ultrasonographic synovitis scoring suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005, Vol. 52, 3, pp. 733-43.

97. **Keen, HJ; Lavie, F; Wakefield, RJ; D'Agostino, MA; Hammer, HB; et al.** The development of a preliminary ultrasonographic scoring system or feature of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008, Vol. 67, 5, pp. 651-5.
98. **Prapavat, V; Runge, W; Krause, A; Beuthan, J; Müller, G.** Bestimmung von gewebeoptischen Eigenschaften eines Gelenksystems im Frühstadium der rheumatoiden Arthritis (in vitro). *Minimal Invasive Medizin.* 1997, Vol. 8, pp. 7-16.
99. **Prapavat, V; Runge, W; Mans, J; Krause, A; Beuthan, J; Müller, G.** The development of a finger joint phantom of the optical simulation of early inflammatory rheumatic changes. *Biomed Tech (Berl).* 1997, Vol. 42, 11, pp. 319-26.
100. **Genth, E; Gromnica-Ihle, E; Mathies, H; Häntzschel, H; Reinhold-Keller, E; et al.** *Qualitätssicherung in der Rheumatologie: Untersuchung des Gelenkpunktates (Synovialanalyse).* 2. Darmstadt : Steinkopff Verlag, 2007. pp. 30-3.
101. **Kulka, JP; Bocking, D; Ropes, MW; Bauer, W.** Early joint lesions of rheumatoid arthritis: report of eight cases, with knee biopsies of lesions of less than one years's duration. *Arch Pathol.* 1955, Vol. 59(2), pp. 129-50.
102. **Fleming, A; Benn, RT; Corbett, M; Wood, PH.** Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis.* 1976, Vol. 35, 4, pp. 361-4.
103. **Fischer, A; Modersitzki, J.** Curvature Based Image Registration. *J Math Imag.* 18, 2003, Vol. 1, pp. 81-85.
104. **Amit, Y.** A nonlinear variational problem for image matching. *SIAM J on Scient Comp.* 15, 1994, Vol. 1, pp. 207-224.
105. **Werner, J.** *Biomathematik und Medizinische Statistik.* 2. München, Wien, Baltimore : Urban & Schwarzenberg Verlag, 1992. pp. 70-2.
106. **Rubin, JM; Adler, RS; Fowlkes, JB; Spratt, S; Palliser, JE; et al.** Fractional moving blood volume: estimation with power Doppler US. *Radiology.* 1995, Vol. 197, 1, pp. 183-90.
107. **Bude, RO and Rubin, JM.** Power Doppler Sonography. *Radiology.* 2000, pp. 21-3.
108. **Newman, JS; Laing, TJ; McCarthy, CJ; Adler, RS.** Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response- preliminary observations. *Radiology.* 1996, Vol. 198, 2, pp. 582-4.

109. **Walther, M; Harms, H; Krenn, V; Faehndrich, TP; Gohlke, F.** Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001, Vol. 44, 2, pp. 331-8.
110. **Giovagnorio, F; Martinoli, C; Coari, G.** Power Doppler sonography in knee arthritis- a pilot study. *Rheumatol Int.* 2001, Vol. 20, 3, pp. 101-4.
111. **Scheel, AK; Hermann, KG; Ohrndorf, S; Werner, C; Schirmer, C; et al.** Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2006, Vol. 65, 5, pp. 595-600.
112. **Backhaus, M; Ohrndorf, S; Kellner, H; Strunk, J; Backhaus, TM; et al.** Evaluation of a novel 7-joint ultrasound core in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009, Vol. 61, 9, pp. 1194-201.
113. **Beuthan, J; Minet, O; Müller, G; Prapavat, V.** IR-Diaphanoskopy in Medicine. *SPIE IS.* 1993, Vol. 22, pp. 263-82.
114. **Scheel, AK; Krause, A; Mesecke-von Rheinbaben, I; Metzger, G; Rost, H; et al.** Assessment of Proximal Finger Joint Inflammation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Using a Novel Laser-Based Imaging Technique. *Arthritis Rheum.* 2002, Vol. 46, 5, pp. 1177-84.
115. **Zabarylo, U; Grozdanovic, Z; Baczkowska, I; Minet, O.** Registration of scattered laser images and radiographs of small finger joints. *Photon Lasers Med.* 2013, Vol. 2, 4, pp. 337-47.
116. **Wollenhaupt, J; Albrecht, K; Krüger, K; Müller-Ladner, U.** The new 2012 German recommendations for treating rheumatoid arthritis: differences compared to the European standpoint. *Z Rheumatol.* 2013, Vol. 72, 1, pp. 6-9.
117. **Choy, EH and Panayi, GS.** Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001, Vol. 344, 12, pp. 907-16.
118. **Silman, AJ; Pearson, JE.** Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2004, Vol. 4, 3, pp. 265-72.

7 Abbildungs-, Tabellen- und Diagrammverzeichnis

Abbildungen

- Abb. 1:** Algorithmus basierend auf den Empfehlungen der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) von 2010 für die Behandlung von Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis
- Abb. 2:** Befallmuster der Osteoarthrose an den Händen
- Abb. 3:** Durchleuchtungssystem mit drei Laserdioden
- Abb. 4:** Software Display
- Abb. 5:** Erhebungsbögen für die klinische Untersuchung zur Erfassung arthritisch druck-schmerzhafter und geschwollener Gelenke für den DAS28
- Abb. 6:** Synovialitis (*) im PIP-Gelenk II von dorsal im Längsschnitt; pp: Caput der proximalen Phalanx; mp: Basis der mittleren Phalanx
- Abb. 7:** Synovialitis mit PD-Modus (*) im PIP- Gelenk IV von dorsal im Längsschnitt; pp: Caput der proximalen Phalanx; mp: Basis der mittleren Phalanx
- Abb. 8:** Tenosynovialitis (*) über PIP 3 rechts von der Beugesehne im Längsschnitt
- Abb. 9:** Tenosynovialitis (*) über PIP 3 rechts von der Beugesehne im Transversalschnitt
- Abb. 10:** Erosion (*) PIP 3 rechts von dorsal im Längsschnitt
- Abb. 11:** Erosion (*) PIP 3 rechts von dorsal im Transversalschnitt
- Abb. 12:** Osteophyt (↙) PIP 2 links von dorsal im Längsschnitt
- Abb. 13:** Gelenkkonturunregelmäßigkeit (↙) PIP 4 rechts von palmar im Längsschnitt
- Abb. 14:** Fingerhalter (links) und Handhalter (rechts) des Lichtscans
- Abb. 15:** Grauaufnahmen in den drei Wellenlängen (670, 820 und 904 nm)
- Abb. 16:** Ergebnis der Hintergrundkorrektur; links: Maskenbild ohne Hintergrund-rauschen; rechts: Darstellung des Hintergrundrauschens
- Abb. 17:** Ableitung einer Beispielreihe des Streulichtbildes; rot: Intensitätsprofil; blau: erste Ableitung; grün: Maskenprofil
- Abb. 18:** Pseudo-RGB-Bild; links: verschobene Überlagerung der 3 RGB- Bilder; rechts: exakte Überlappung der RGB-Bilder nach der Registrierung
- Abb. 19:** Lichtscanbilder einer RA Patientin; links: PIP 2 links mit entsprechendem Lichtscan-Score 4; rechts: PIP 3 links mit entsprechend Lichtscan-Score 6

Abb. 20: Lichtscanbilder einer OA Patientin; links: PIP 2 rechts mit entsprechendem Lichtscan-Score 3; rechts: PIP 3 links mit entsprechendem Lichtscan-Score 6

Abb. 21: Lichtscanbilder einer gesunden Probandin; links: PIP 2 rechts mit entsprechendem Lichtscan-Score 1; rechts: PIP 4 rechts mit entsprechendem Lichtscan-Score 1

Abb. 22: Lichtoptisches Bild eines 58-jährigen Mannes mit einer unzureichend therapierten RA mit einem DAS28 von 6,02; links: PIP 2 links mit einem Lichtscan-Score von 3; rechts: PIP 4 rechts mit einem Lichtscan Score von 4

Abb. 23: Lichtoptisches Bild einer 61-jährigen Frau mit einer adäquat therapierten Früh-RA mit einem DAS28 von 1,3 und einer ACR/EULAR Klassifikation von 7; links: PIP2 links mit einem Lichtscan-Score von 1, rechts: PIP 4 links mit einem Lichtscan-Score von 1

Abb. 24: Lichtoptisches Bild eines 53-jährigen Mannes mit einer aktivierten Osteoarthritis; links: PIP 2 links mit einem Lichtscan-Score von 5; rechts: PIP 3 links mit einem Lichtscan-Score von 4

Abb. 25: Lichtoptisches Bild einer 23-jährigen gesunden Frau, links: PIP 2 rechts; rechts: PIP 4 rechts, beide PIP-Gelenke weisen einen Lichtscan-Score von 1 auf

Tabellen

Tab. 1: ACR/EULAR Kriterien

Tab. 2: Stadien nach Kellgren und Lawrence

Tab. 3: Befunde bei einer Gelenkpunktion (Synovialanalyse): gesunder Zustand im Vergleich zum Patienten mit RA

Tab. 4: Demographische und klinische Daten der Gesamtkohorte

Tab. 5: Sonographische Ergebnisse der gesamten Kohorte

Tab. 6: Lichtoptische Ergebnisse der gesamten Kohorte

Tab. 7: Demographische und klinische Daten der RA-Kohorte

Tab. 8: Sonographische Ergebnisse der RA-Kohorte

Tab. 9: Lichtoptische Ergebnisse der RA-Kohorte

Tab. 10: Vergleich der lichtoptischen Untersuchung und der klinischen Untersuchung anhand der RA- und OA-Kohorte (n=59)

- Tab. 11:** Vergleich der lichtoptischen Untersuchung und der Arthrosonographie im B-Modus und PD-Modus anhand der RA- und OA-Kohorte (n=59)
- Tab. 12:** Korrelationen vom Lichtscan-Summen-Score mit Synovialitis-Summen-Score GSUS und PDUS palmar, dorsal und palmar + dorsal für die Gesamtkohorte OA, RA und gesunde Probanden (n=85)
- Tab. 13:** Korrelationen vom Lichtscan-Summen-Score mit Synovialitis-Summen-Score GSUS und PDUS palmar, dorsal und palmar + dorsal für die RA Kohorte (n=37)
- Tab. 14:** Korrelationen vom Lichtscan-Summen-Score mit Synovialitis-Summen-Score GSUS und PDUS palmar, dorsal und palmar + dorsal für die RA Kohorte mit mittlerer und hoher Aktivität mit DAS28>3,2 (n=25)
- Tab. 15:** Korrelationen vom Lichtscan-Summen-Score mit Synovialitis-Summen-Score GSUS und PDUS palmar, dorsal und palmar + dorsal für die RA Kohorte in Remission und mit Low- Disease Activity mit DAS28<3,2 (n=13)
- Tab. 16:** Korrelationen vom Lichtscan-Summen-Score mit Synovialitis-Summen-Score GSUS und PDUS palmar, dorsal und palmar + dorsal für die OA Kohorte (n=19)
- Tab. 17:** Fläche unter der Kurve vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores und vom Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus dorsal und palmar für die gesamte Kohorte (gesund: n=28; krank: n=59)
- Tab. 18:** Fläche unter der Kurve vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores und vom Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus dorsal und palmar für die gesamte Kohorte ohne Patienten in Remission (gesund: n=28; krank: n=51)
- Tab. 19:** Fläche unter der Kurve vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores und vom Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im PD-Modus dorsal und palmar für die gesamten Kohorte (gesund: n=28; krank: n=59)
- Tab. 20:** Fläche unter der Kurve vom Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores und dem Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im PD-Modus dorsal und palmar für die gesamten Kohorte ohne Patienten in Remission (gesund: n=28; krank: n=51)
- Tab. 21:** Cut-off Bestimmung anhand der Mittelwerte des Lichtscan-Summen-Scores mithilfe der Sensitivitäten und Spezifitäten sowie deren Summe

Tab. 21: Darstellung der Sensitivitäten und Spezifitäten mithilfe einer Kreuztabelle für die Gesamt-, RA- (mit und ohne Remissionspatienten) und OA-Kohorte sowie die gesunden Probanden

Diagramme

Diagramm 1: ROC-Kurve für Lichtscan-Summen-Scores und Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus für dorsal und palmar für die gesamte Kohorte (gesund: n=28; krank: n=59)

Diagramm 2: ROC-Kurve für Lichtscan-Summen-Scores und Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im B-Modus für dorsal und palmar für die gesamte Kohorte ohne Patienten in Remission (gesund: n=28; krank: n=51)

Diagramm 3: ROC-Kurve für Lichtscan-Summen-Scores und Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im PD-Modus für dorsal und palmar für die gesamte Kohorte (gesund: n=28; krank: n=59)

Diagramm 4: ROC-Kurve für Lichtscan-Summen-Score und Synovialitis-Summen-Scores der Arthrosonographie im PD-Modus für dorsal und palmar für die gesamte Kohorte ohne Patienten in Remission (gesund: n=28; krank: n=51)

8 Abkürzungsverzeichnis

ANN: artificial neural network

Anti-CCP: Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide

APC: antigen- presenting cell

AUC: Area under the curve

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

CCD: Charge-coupled Device

CE: clinical examination

CRP: C-reaktives Protein

CT: Computertomographie

DGRh: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

DIP: distales Interphalangealgelenk

DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug

GKU: Gelenkkonturunregelmäßigkeit

EULAR: European League Against Rheumatism

IE: Internationale Einheit

li: links

MCP: Metocarpophalangealgelenk

MRT: Magnetresonanztomographie

NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drug

OA: Osteoarthrose

PIP: proximales Interphalangealgelenk

POI: photo optical imaging

RA: Rheumatoide Arthritis

re: rechts

RF: Rheumafaktor

RGB: Red-green-blue System

ROC: Receiver-Operating-Characteristics-Analysis

ROI: Region of Interests

US: Ultraschall

VAS: Visuelle Analogskala

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Publikationsverzeichnis

10.1 Publikationen

Zabaryło U, Grozdanovic Z, Baczkowska I, Minet O. Registration of scattered laser images and radiographics of small finger joints. Photon Lasers Med. 2013

Amitai I, Werner S, Schicke B, Burmester GR, Minet O, Zabaryło U, Backhaus M, Ohrndorf S. Comparison of a Novel Photo Optical Imaging (Lightscan) with Musculoskeletal Ultrasound and Clinical Examination in the assessment of inflammatory activity in PIP joints in Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. J Rheumatol 2015, Vol. 42, pp. 1595-602

10.2 Abstrakts und Poster

[FRI0509] Validation of a Novel Photo Optical Imaging (Lightscan) in Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Using Musculoskeletal Ultrasound as Reference. Baczkowska I, Ohrndorf S, Werner S, Schicke B, Burmester GR, Minet O, Zabaryło U, Backhaus M. Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl3):547

[DI.20] Validierung eines neuen lichtoptischen bildgebenden Verfahrens (Lichtscan) bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Osteoarthrose im Vergleich zur Arthrosonographie. Baczkowska I, Ohrndorf S, Werner S, Schicke B, Burmester GR, Minet O, Zabaryło U, Backhaus M. Zeitschrift für Rheumatologie, Suppl2, 2013

The Novel Photo Optical Imaging (Lightscan) is more sensitive than Musculoskeletal Ultrasound and Clinical Examination in Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. Amitai I, Ohrndorf S, Werner S, Schicke B, Burmester GR, Minet O, Zabaryło U, Backhaus M. Ann Rheum Dis 2014

11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Isabella Amitai, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Evaluation einer neuen lichtoptischen Untersuchung (Lichtscan) in der Differenzierung von entzündlichen und nicht entzündlichen Veränderungen der proximalen Interphalangealgelenke durch den Vergleich zur Arthrosonographie und dem klinischen Untersuchungsbefund“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 03.03.2015

Isabella Amitai

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Isabella Amitai hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Zabaryło U, Grozdanovic Z, Baczkowska I, Minet O. Registration of scattered laser images and radiographics of small finger joints. Photon Lasers Med. 2013
Medizinische Erläuterung zur Rheumatoiden Arthritis und Arthrosonographie sowie die Bereitstellung von selbst durchgeführten Lichtscanaufnahmen

Publikation 2: Amitai I, Werner S, Schicke B, Burmester GR, Minet O, Zabaryło U, Backhaus M, Sarah O. Comparison of a Novel Photo Optical Imaging (Lightscan) with Musculoskeletal Ultrasound and Clinical Examination in the assessment of inflammatory activity in PIP joints in Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. J Rheumatol 2015, Vol. 42, pp. 1595-602

Selbstständige Verfassung der gesamten Publikation sowie eigenständige Darstellung aller Tabellen und Abbildungen

Berlin, den 03.03.2015

Prof. Dr. med. M. Backhaus

Isabella Amitai

12 Danksagung

Mein größter Dank geht an Frau Prof. Dr. med. Marina Backhaus, die in mir das Interesse für die Rheumatologie geweckt hat und es mir mit ihrer intensiven Unterstützung und ihren wertvollen Hinweisen ermöglicht hat, eine solche wissenschaftliche Arbeit zu verfassen. Ich habe mich über die ganze Zeit nicht nur fachlich, sondern auch menschlich hervorragend betreut gefühlt. Auch danke ich Herrn Dr. Olaf Minet und Frau Urszula Zabaryło für die Bereitstellung des Lichtscans und für die freundliche Hilfe bei zahlreichen physikalischen Fragen.

Danken möchte ich außerdem Frau Dr. med. Sarah Ohrndorf, die mir als tolle Betreuerin immer zur Seite stand und für ihren Input, der weitere wichtige Ansätze und Aspekte in die Arbeit eingebracht hat.

Auch danke ich Herrn Dipl. Ing. Bernd Schicke für die wertvolle statistische Beratung. Seine fachlichen Ratschläge und Anregungen habe ich sehr geschätzt.

Ein besonderer Dank geht an meinen Mann, Ehud Amitai, der mich von Anfang an unterstützt hat und immer an mich geglaubt hat, sowie an meine ganze Familie.

Ebensfalls danke ich Milka, petite microbe, Miri, Marwicz und Chrissi.

Ein großer Dank geht außerdem an: Prof. Dr. med. G.R. Burmester, Dr. med. S. Werner, B. Reiche und G. Schmittat.