

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Sektion für Rheumatologie und Klinische Immunologie

Leiter: Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops

**Evaluation eines patientenorientierten Fragebogens zur
Beurteilung des klinischen Verlaufs nach einer
Einzelgelenkintervention**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Anna Tschernych

aus Issyk

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Christian Glaser
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Ch. Reindl, Dr. med. M. Grünke
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	18.06.2015

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
1.1	Entzündlich-rheumatische Erkrankungen und ihre Krankheitslast	7
1.2	Rheumatoide Arthritis: wichtige Einzeldiagnose unter entzündlichen Gelenkerkrankungen.....	8
1.2.1	Wege der Gelenkzerstörung	8
1.2.2	Krankheitsverlauf und Prognose	10
1.2.3	Bausteine der Diagnosestellung	11
1.2.3.1	Symptome	11
1.2.3.2	Rheumatologischer Gelenkstatus.....	12
1.2.3.3	Bildgebende Verfahren	13
1.2.3.4	Laboruntersuchungen.....	16
1.2.3.5	Diagnose- und Klassifikationskriterien.....	17
1.3	Therapieprinzipien der RA	19
1.3.1	Systemische Basistherapie	19
1.3.2	On top: Möglichkeiten der lokalen Therapie direkt am Gelenk.....	21
1.4	Dokumentation und Evaluation des Krankheitsverlaufs und der Therapie der RA ..	23
1.4.1	Bestehende klinische Standards	23
1.4.1.1	HAQ.....	24
1.4.1.2	DAS 28.....	24
1.4.2	Evaluation einzelner Gelenke mittels POF	25
2	Zielsetzung.....	26
3	Methoden	27
3.1	Patientenkollektiv	27
3.2	Studiendesign und Ablauf	28
3.3	Verfahren zur Beurteilung globaler Krankheitsaktivität	29
3.3.1	DAS 28.....	29
3.3.2	HAQ	30

3.4	Verfahren zur Beurteilung eines einzelnen Gelenkes.....	30
3.4.1	Befragung des Patienten zum betroffenen Gelenk.....	30
3.4.2	Arthrosonographie.....	31
3.4.2.1	B-Bild Sonographie kleiner Gelenke	31
3.4.2.1.1	Synovitis in PIP-Gelenken.....	31
3.4.2.1.2	Synovitis in MCP-, MTP- und Daumensattel-Gelenken	32
3.4.2.1.3	Synovitis im Handgelenk.....	33
3.4.2.2	B-Bild Sonographie großer Gelenke.....	34
3.4.2.2.1	Synovitis im Schultergelenk	34
3.4.2.2.2	Synovitis im Ellenbogengelenk	35
3.4.2.2.3	Synovitis im Hüftgelenk	36
3.4.2.2.4	Synovitis im Kniegelenk.....	36
3.4.2.2.5	Synovitis im Sprunggelenk.....	37
3.4.2.3	Messung der Perfusion im Power-Doppler.....	38
3.5	Statistische Auswertung	39
4	Ergebnisse	40
4.1	Patientencharakteristika.....	40
4.2	Auswertung der erhobenen Parameter im Verlauf	42
4.2.1	DAS 28, BKS und HAQ	42
4.2.2	Arthrosonographie.....	43
4.2.3	POF.....	46
4.3	Korrelation.....	47
4.3.1	POF, HAQ und DAS 28.....	47
4.3.2	POF und US	49
5	Diskussion.....	50
5.1	Allgemeines	50
5.2	Diskussion der Methoden	50
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	53

5.3.1	Diskussion der Patientencharakteristika.....	53
5.3.2	Diskussion der deskriptiven Daten.....	54
5.3.3	Diskussion der Korrelationen.....	56
6	Zusammenfassung.....	59
7	Abbildungsverzeichnis.....	61
8	Tabellenverzeichnis	62
9	Literaturverzeichnis	64
10	Anhang.....	71
	Anhang 1: Abkürzungsverzeichnis.....	71
	Anhang 2: Röntgenstadien nach Larsen	72
	Anhang 3: Disease Activity Score 28- DAS 28	73
	Anhang 4: Health Assessment Questionnaire	74
	Anhang 5: Patientenorientierter Fragebogen.....	77
	Anhang 6: Datentabelle	78
11	Danksagung.....	82

1 Einleitung

1.1 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen und ihre Krankheitslast

Unter entzündlich-rheumatischen Erkrankungen lassen sich mehr als 100 einzelne, in Ursache, Verlauf und Prognose teilweise völlig verschiedene Erkrankungen zusammenfassen. Drei große Gruppen werden unterschieden: die entzündlichen Gelenkerkrankungen (Polyarthritiden), die entzündlichen Erkrankungen der Wirbelsäule und einzelner Gelenke (Spondyloarthritiden) sowie die Gruppe der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen der Gefäße und des Bindegewebes (Vaskulitiden und Kollagenosen). Allen diesen Leiden sind zwei Komponenten gemeinsam: die chronische und die entzündliche. Trotz vielfältiger fortschrittlicher Therapiemethoden und Forschungsansätze ist eine vollständige Heilung dieser Erkrankungen äußerst selten. Die Patienten müssen damit rechnen, ihr restliches Leben bestenfalls in Remission zu verbringen. Der normale Verlauf der Erkrankungen ist jedoch chronisch-progredient, mit einer fortschreitenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes verbunden mit Gelenkzerstörung, unspezifischen Allgemeinsymptomen und extraartikulären Organmanifestationen. Besonders schwerwiegend ist dabei, dass die Betroffenen häufig zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr erkranken, 15 % sogar vor dem 40. Lebensjahr, also mitten im Erwerbs- und Familienleben (1) stehend. Von den im Jahr 2012 erfassten Fällen (7.694 Patienten) waren 4.074 Personen (53 %) im erwerbsfähigen Alter (2).

Die entzündliche Komponente der Erkrankung äußert sich in Schmerzen, Schwellungen, Rötungen, Überwärmung und Funktionseinschränkungen der betroffenen Gelenke. Fast jeder vierte arbeitstätige Patient wird aufgrund seiner Erkrankung innerhalb 12 Monate arbeitsunfähig (2). Die Schäden, die am Bewegungsapparat entstehen, führen auf Dauer zu Problemen im Alltags- und Berufsleben. Das Leid der Betroffenen und die Einschränkungen in der Lebensqualität sind enorm und steigen mit Erkrankungsdauer an. Bei den über 70-Jährigen sind die Hälfte der Frauen und knapp ein Drittel der Männer von schweren Behinderungen im Alltag betroffen und 14 % der Erkrankten brauchen eine dauerhafte Pflege (3). Noch vor 10 bis 15 Jahren waren 20 % der Arbeitsunfähigkeit und die meisten vorzeitigen Berentungen in Deutschland durch entzündlich-rheumatische Erkrankungen verursacht, bis zu 28% der Patienten wurden nach 6,5 Jahren aufgrund einer Erwerbsminderung berentet (1). Aktuelle Untersuchungen zur Folge hat sich die Arbeitsunfähigkeitsdauer bei Patienten mit einer RA um 63% und die Häufigkeit der Arbeitsunfähigkeitsepisoden um 32 % gesenkt (verglichen zu 1997). Die Anzahl der

berenteten Patienten nach 2- 5 Jahren Krankheitsdauer lag im Jahr 2011 bei 10% (4). Trotz dieser positiven Trends, die sich durch den Einsatz neuer Medikamente (Biologica) und Therapieansätze entwickelt haben, bleibt eine frühzeitige, multidisziplinäre Behandlung sowie langfristige und umfassende Betreuung äußerst wichtig, um der nach wie vor drohenden Hilfebedürftigkeit, Invalidität und Isolation vieler Patienten rechtzeitig entgegenzuwirken.

1.2 Rheumatoide Arthritis: wichtige Einzeldiagnose unter entzündlichen Gelenkerkrankungen

Mit ca. 800 000 Erkrankten in Deutschland ist die rheumatoide Arthritis (RA) die häufigste und folgenschwerste Manifestation der chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen. Sie ist definiert als eine chronische, unter Umständen remittierend oder schubweise verlaufende, entzündliche, destruierende Gelenkerkrankung (Synovitis) mit Schwellung, Schmerzen, Tendenz zur Bewegungseinschränkung bis zur Ankylosierung, sowie Stabilitätsverlust, Deformierung und Deviation mehrerer peripherer Gelenke mit entsprechenden Folgezuständen (z.B. Muskelatrophien). Sehnenscheiden und die Halswirbelsäule sind oft mitbeteiligt. Aber auch Manifestationen außerhalb des Bewegungsapparates sind möglich (5).

Die Prävalenz der Erkrankung in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland, die bei 0,5%-0,8% liegt, ist mit Prävalenzen in den USA und in anderen Teilen Europas vergleichbar (6-8). Sie steigt mit dem Alter weiter an. Der Gipfel der Neuerkrankungsrate liegt zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr. Dabei ist das weibliche Geschlecht stärker betroffen. Frauen erkranken früher und etwa doppelt so häufig wie Männer (Inzidenz von 40 bis 60 von 100.000 Frauen pro Jahr versus 20 bis 30 von 100.000 Männern pro Jahr) (1) und haben ein vierfach höheres Erkrankungsrisiko (1). Die RA ist mit einer um 1,5-1,6-fach höheren Mortalität, als in der Gesamtbevölkerung assoziiert (9), die Lebenserwartung ist drei bis zehn Jahre niedriger (10). Bei insuffizienter Behandlung oder bei einem schweren Verlauf ist die Mortalität einer RA mit der von Erkrankungen wie Morbus Hodgkin im Stadium IV oder koronarer Dreifäßerkrankung vergleichbar (11).

1.2.1 Wege der Gelenkzerstörung

Über die Ätiologie der RA lässt sich in der Literatur keine eindeutige Aussage finden. Besonderheiten der Immunantwort, die genetische Konstellation der RA-Patienten oder mögliche exogene Faktoren werden seit den siebziger Jahren als Ursachen diskutiert und erforscht. Die familiäre Häufung der RA und die 33 mal höhere Wahrscheinlichkeit unter eineiigen Zwillingen, dass auch der bislang gesunde Zwilling erkrankt, weist auf die Relevanz

genetischer Merkmale hin, deren Anteil heute etwa auf 60% geschätzt wird (12). Alter, Geschlecht, das Rauchverhalten und bestimmte Umweltfaktoren korrelieren mit der RA (10, 13). Dennoch gibt es keinen Faktor, der alleine für die Entstehung einer RA verantwortlich gemacht werden kann. Die RA ist eine Autoimmunerkrankung, in deren Pathogenese genetische und expositionelle Faktoren eine Rolle spielen (14, 15). Dabei erhöht das Rauchen die Prädisposition zur RA am stärksten (16).

Eine Autoimmunerkrankung ist durch eine spezifische (T- und B-Zell-vermittelte) Immunreaktion gegen körpereigenes Gewebe definiert, die zur Zerstörung eines Organs und dessen Funktionsverlust führt. Es häufen sich die Hinweise, dass bei einigen Patienten mit einer RA eine pathologische, krankheitsspezifische Autoimmunität zu den citrullinierten Peptiden/Proteinen vorliegt (17). Diese Fälle werden dem klinischen Subtyp „ACPA-positive RA“ (ACPA: anti citrullinated protein antibody) zugeteilt. Zu den ACPA gehören Antikörper gegen das cyclische Citrullin, mutiertes und nicht mutiertes citrulliniertes Vimentin und gegen citrulliniertes Fibrinogen, wobei in über 90% der Laboruntersuchungen die Antikörper gegen das cyclische Citrullin bestimmt werden (18).

Bei Trägern bestimmter Allele der HLA-DRB1-Region liegt eine Assoziation mit der RA vor (19, 20). Diese Allele kodieren in ihrer hypervariablen Region für ein Aminosäuremotiv, das aus fünf Aminosäuren besteht und als „shared epitope“ (SE) bezeichnet wird. Es kommt zur Entstehung von spezifischen HLA-II-Klasse Molekülen, die auf der Zelloberfläche der antigenpräsentierenden Zellen zu finden sind. Das SE ist im Bereich der Antigenbindungsstelle positioniert und beeinflusst über die Bindung von Peptiden die Präsentation von Antigenen an CD4 positive T-Lymphozyten im Rahmen der Immunantwort (21).

Es gibt eine Präsentation von Autoantigenen an CD4 positive T-Zellen. Dadurch kommt eine Autoimmunantwort zu Stande, die nicht gestoppt wird und damit zu einer chronischen Immunreaktion und zur Zerstörung von Gewebe führt. Welches Autoantigen aber die RA auslöst oder am Immungeschehen beteiligt ist, ist unbekannt. Charakteristisch für RA sind Autoantikörper gegen Immunglobuline (sog. Rheumafaktoren (RF)) und ACPA. Warum aber gerade in der RA diese Antikörper entstehen (sowohl Immunglobuline als auch citrullinierte Peptide kommen in allen Entzündungsreaktionen vor), ist genauso unbekannt wie die Rolle, die RF und ACPA in der Pathogenese der RA spielen.

Zusätzlich zur chronischen Autoimmunreaktion liegt eine pathologische Zell-Zell-Interaktion vor, zu der alle ortsständigen und eingewanderten Zellen im Gelenk einen Teil beitragen und die zu einer chronischen Entzündung und Hyperplasie in der Synovialis führt (22).

Die wichtigste Rolle in der Pathogenese der RA spielen drei Zelltypen: T-Lymphozyten, die synovialen Makrophagen (SM) und synoviale Fibroblasten (SF). Die T-Lymphozyten aktivieren die SM zur Sekretion von Zytokinen wie TNF- α , IL-1, -15, -16, -22, -23 u. a., was wiederum dazu führt, dass die SF aktiviert werden. In SF werden Protoonkogene und Transkriptionsfaktoren hochreguliert, wodurch diese dauerhaft stabilisiert werden, sich vom Entzündungsgeschehen abkoppeln und immerfort die Weiterproduktion von Zytokinen begünstigen (23). In stabilisierten SF werden Adhäsionsmoleküle und matrixabbauende Enzyme (Kollagenasen, Elastasen und Metalloproteasen) aktiviert, sodass die SF an Knorpel und Knochen haften und sie dann zerstören, also dauerhaft aggressiv invasiv (tumor-like SF) werden (23). Diese Eigenschaften, zusammen mit der Inhibition des natürlichen Zelltodes und Hyperplasie der SF, tragen wesentlich zur Gelenkzerstörung bei. Zusätzlich kommt es über die T-Zellen zu einer Differenzierung der monozytären Osteoklastenvorläuferzellen zu Osteoklasten, die ihrerseits zum Abbau der Knochensubstanz führen.

Im chronisch entzündeten Synovialgewebe bilden sich Lymphstrukturen, die Aktivierung und Differenzierung autoreaktiver B-Lymphozyten unterstützen. Die B-Lymphozyten wirken über eine Antigenpräsentation CD4+-Zellen-aktivierend. Zusätzlich entstehen Plasmazellen, die hoch affine Antikörper direkt ins Gewebe abgeben, welche ihrerseits die SM stimulieren. Die Bildung von Antigen/Antikörperkomplexen und damit die Aktivierung der Komplementkaskade und Stimulierung von Makrophagen verstärken den Entzündungsprozess. Es kommt zur Entstehung von IgM-Antikörpern gegen Fc-Fragment des IgG, RF genannt (24).

Das Entzündungsgeschehen kann sich von der Synovialis ausgehend systemisch ausbreiten, eine Beteiligung innerer Organe infolge einer Immunkomplexvaskulitis ist möglich und bei homozygotem Auftreten bestimmter HLA-DRB1-Allele erhöht (25, 26).

1.2.2 Krankheitsverlauf und Prognose

Der Krankheitsverlauf der RA ist kaum vorherzusehen. Es hängt von vielen Faktoren ab, ob es zu einer Remission oder Progredienz der Erkrankung kommt. Prognostisch ungünstige Faktoren sind (18):

- positiver RF und/oder ACPA (siehe Tabelle 1)
- höheres Alter bei Beginn der Erkrankung (> 60 Jahre)
- weibliches Geschlecht
- fehlende soziale Bezugssysteme, schlechte ökonomische Bedingungen
- niedriges Bildungsniveau
- Rauchen
- bereits eingetretene knöcherne Destruktion (Erosionen, Knochenödem)
- verzögerter Therapiebeginn mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten

Die initiale Schwere der Erkrankung, rasche Diagnosestellung und der Zeitpunkt der therapeutischen Intervention (beides möglichst innerhalb von 12 Wochen) sind für den Krankheitsverlauf maßgeblich (10, 18). Bei einem natürlichen, interventionslosen Verlauf ist eine Remission lediglich bei 10 % der Patienten zu erwarten (27). Bei früher Behandlung ist bei über 50% der RA Patienten eine Remission möglich, folgt die Behandlung später, ist der Krankheitsverlauf schwerwiegender, mit Schüben und progredienter Gelenkzerstörung (28). Dabei erhöht eine engmaschig kontrollierte und zielorientierte Behandlung die Remissionschancen (29).

Tabelle 1: Prognoseeinschätzung einer RA (18)

Klinische Symptome	Serologie			
Synovitis in mehr als 2 Gelenken Dauer > 6 Wochen Morgensteife mind. 60 Minuten	Sero- Negativ	RF positiv	ACPA positiv	RF und ACPA positiv
Wahrscheinlichkeit für eine persistierende Arthritis:	46%	71%	80%	92%
davon werden erosiv:	52%	78%	86%	95%

1.2.3 Bausteine der Diagnosestellung

1.2.3.1 Symptome

Charakteristisch für die RA ist eine chronische Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovitis). Sie beginnt oft symmetrisch an stamffernen kleinen Gelenken, typischerweise an den Fingern, mit Schmerzen und Schwellungen in Metacarpo- (MCP) und proximalen Interphalangealgelenken (PIP), meist auch an den Handgelenken. Frühsymptom kann eine morgendliche Steifigkeit der Gelenke (über 30 Minuten) sein. Zum Teil wird das Geschehen von unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, nächtlichem Schwitzen, Gewichtsverlust und subfebrilen Temperaturen begleitet. Andere Gelenke können auch

betroffen sein, am häufigsten Zehen-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke. Beginnt die RA mit einer Großgelenkbeteiligung, ist die Prognose schlechter (18). Ausgeschlossen von einer Synovitis sind in aller Regel distale Interphalangealgelenke II-V, Brustwirbel- und Lendenwirbelgelenke.

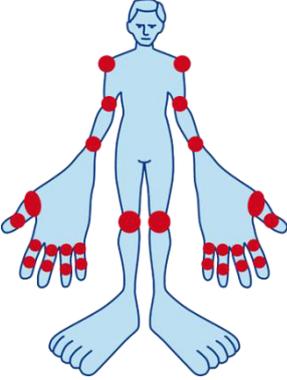
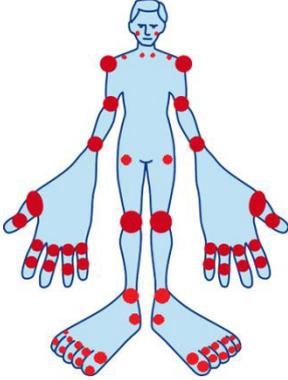
Die entzündlich verdickte Synovialis, Pannus genannt, überwuchert den Knorpel und führt zur Zerstörung des Knorpels und anliegender Knochen. Zusätzlich kann das umliegende Gewebe entzündet sein, z.B. Sehnenscheiden, Gefäße oder innere Organe. Granulomatöse Myokarditis, Amyloidose mit Entwicklung einer Niereninsuffizienz, Augensymptome wie Episkleritis oder Skleritis, sekundäres Sjögren-Syndrom und andere extraartikuläre Organmanifestationen sind bekannt und tragen je nach Ausprägung deutlich zu einer Verkürzung der Lebenserwartung bei (30). Durch die Synovitis kommt es anfänglich zu körperlichen Einschränkungen, im Verlauf zu Funktionsausfällen und Fehlstellungen der Gelenke. Bei einem chronisch progredienten Verlauf sind Fehlstellungen der Hände (z.B. Schwanenhals- und Knopflochdeformität der Finger, ulnare Deviation) und Versteifungen von Gelenken (Ankylosierungen) charakteristisch. Da sich zwischen Atlas und Dens ein synoviales Gelenk befindet, kann es durch die Synovitis zu einer anterioren atlantodentalen Subluxation mit zervikaler Myelopathie und Gefahr einer plötzlichen Impression der Arteria basilaris kommen (30).

1.2.3.2 Rheumatologischer Gelenkstatus

Das Erheben des Gelenkstatus ist eine wichtige Säule sowohl für die Diagnose, als auch für die Beurteilung des Verlaufs sowie für die Evaluation des Therapieerfolges. Von den klinischen Untersuchungsmethoden weist er die höchste Spezifität auf und ist ein wichtiger Bestandteil von Disease Activity Score 28 (DAS 28), Remissionskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und ACR-Core-Data Set für klinische Studien (31). Es gibt mehrere standardisierte Methoden die unterschiedlichen Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung klinisch zu prüfen, wobei der 66/68- und 28-Gelenkstatus am weitesten verbreitet sind (siehe Tabelle 2).

Der 66/68-Gelenkstatus, bei dem 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und 66 auf Schwellung hin untersucht werden, verschafft einen nahezu kompletten Überblick über den Gelenkstatus. Der 28-Gelenkstatus ist bei leichter Durchführung mit dem 66/68-Gelenkstatus vergleichbar (32) und wird als Bestandteil von DAS 28 sehr häufig angewendet, liefert jedoch keine Informationen zu Sprung- und Fußgelenken.

Tabelle 2: Rheumatologischer Gelenkstatus

Gelenkstatus von 28 Gelenken	Gelenkstatus von 66/68 Gelenken
 <p>Schulter Ellenbogen Hand MCP 1-5 PIP 1-5 Knie</p>	 <p>zusätzlich: Temporomandibular Stenoclavicular Distaler Interphalangealgelenk (DIP) 2-5 Hüfte (nur Schmerz) Sprunggelenk Talus Metatarsophalangealgelenk (MTP) 1-5 Zehengelenke 1-5</p>

1.2.3.3 Bildgebende Verfahren

Zur Diagnose der RA werden zusätzlich zur klinischen Untersuchung bildgebende Verfahren herangezogen.

Projektionsradiographie (PR)

Die röntgenologischen Aufnahmen beider Hände und Füße als Ausgangsbefund für weitere Verlaufsbeurteilung bei jährlicher Erfassung sind obligat (18). Diese werden auf Weichteilschwellung, gelenknahe Osteoporose, Erosionen, Destruktionen, Mutilationen, Schwund der subchondralen Grenzlamelle und arthritischen Zysten untersucht. Dabei können sich die klinischen, anatomisch-pathologischen und röntgenologischen Befunde deutlich voneinander unterscheiden. Es lassen sich bei 10-15% der schmerzenden Hände keine Veränderungen im Röntgenbild nachweisen, während diese bei asymptomatischen Fußgelenken häufig zu finden sind (33). Wenn röntgenologische Veränderungen vorliegen, treten diese in der Regel mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung von mindestens einigen Wochen auf. Beweisend für eine RA sind folgende „arthritische Direktzeichen“: Destruktionen, Mutilationen, arthritische Zysten, Schwund der subchondralen Grenzlamelle und Erosionen (34). Liegen multiple erosive Veränderungen vor, ist es typisch und beweisend für eine fortgeschrittene RA. Das Fehlen solcher Veränderungen schließt eine Erkrankung jedoch nicht aus (18). Da zur Ausbildung von Erosionen mindesten 6-24 Monate notwendig sind, lassen sich diese meist nicht in der Frühphase der RA nachweisen.

Röntgenologische Zeichen treten an den Händen in einem für die RA spezifischen Befallsmuster, an den PIP-Gelenken, 1. und 2. MCP radial und 5. MCP-Gelenk ulnar, auf

(34). Zur Dokumentation und Klassifikation werden die Befunde gemäß den Röntgenstadien nach Larsen eingeteilt (35) (siehe Anhang 2).

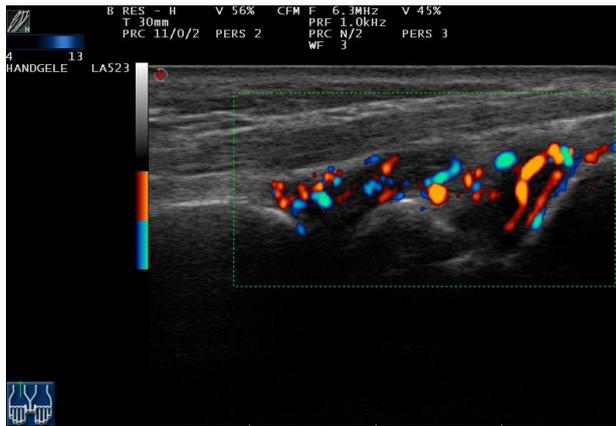
Die PR erfasst zuverlässig erosiv-destruktive Veränderungen des Gelenkes, die in fortgeschrittenen oder sehr aggressiven Krankheitsverläufen aufzufinden sind. Die diagnostische Aussagekraft in Frühstadien der Erkrankung ist jedoch gering. Um die anatomisch-pathologischen arthritischen Frühveränderungen vor einer Gelenkdestruktion zu diagnostizieren, also im Stadium einer akuten Synovitis, sind andere bildgebenden Verfahren wie Arthrosonographie (AS) oder Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig.

Arthrosonographie

Die Angiogenese und die Hypervaskularisation im akut entzündeten Synovialgewebe führen zur Hypertrophie der Synovialmembran und zur Steigerung der intraartikulären Perfusion. In einer brightless scan-Sonographie (B-Bild-Modus) können aufgrund der Echogenität Hinweise darauf erlangt werden, ob das Geschehen aktiv-akut (echoarm/echofrei) oder inaktiv-chronisch (echoreich) ist. Zusätzlich lassen sich Verdickungen im Bereich der Sehnenscheiden, intraartikuläre Ergüsse sowie knöcherne Läsionen/Erosionen in Form von Knochenkonturunterbrechung detektieren. In kleinen Gelenken wie Fingergelenken lassen sich die oberflächlichen knöchernen Veränderungen sogar besser nachweisen, als mit PR (36).

In der Power-Doppler-Sonographie (PD) kann die gesteigerte intraartikuläre Perfusion dargestellt werden. Diese Methode ist besonders für Gefäße mit niedrigem Blutfluss geeignet, welche typischerweise in entzündlich veränderten Gelenken zu finden sind. Die Sensitivität und Spezifität der PD im Hinblick auf den Nachweis einer Entzündung beträgt hier 88% bzw. 97,9% (37). Die Schallwellenpakete werden an korpuskulären Anteilen reflektiert und in Form von farbigen Signalen kodiert. Das Vorhandensein eines intraartikulären PD-Signals gilt prinzipiell als pathologisch (siehe Abbildung 1). Dabei haben oberflächliche Bereiche wie Hand- und Fingergelenke bessere PD-Darstellbarkeit, als tiefer liegende Schulter-, Hüft-, oder Sprunggelenk (38).

Abbildung 1: Gesteigerte Perfusion eines Handgelenkes im PD-Modus



Die AS ist ein billiges, breit verfügbares, nicht invasives, visuelles und oft reproduzierbares Verfahren, das der klinischen Untersuchung weit überlegen ist (37). Mit Hilfe von PD konnte gezeigt werden, dass bei Patienten in klinischer Remission die Entzündung und die Gelenkdestruktion weiter fortschreiten können (39). Dabei korreliert die PD-Aktivität einer Synovitis mit der radiologischen Progression und dem Risiko für einen erosiven Verlauf (40).

Die AS hat einen hohen Stellenwert im Monitoring der Krankheitsaktivität (KA) und der Verlaufsbeobachtung einer Therapie und dient als prognostischer Faktor. Mithilfe von AS kann gut zwischen degenerativem und entzündlichem Geschehen differenziert und früharthritische Veränderungen diagnostiziert werden, bevor diese röntgenologisch sichtbar werden. Bei modernen Geräten ist die Sensibilität und Spezifität der AS mit den Untersuchungen der MRT vergleichbar (37). Die Bestrebungen, die AS als Standard in die Versorgung und das Management der RA-Patienten zu integrieren führen dazu, dass aktuell semiquantitative Scores zur Beurteilung einer KA (38, 41), standardisierte Befunddokumentation und systematisches Monitoring der Therapie evaluiert und etabliert werden (42-44). Inzwischen werden im klinischen Alltag standardisierte Untersuchungen nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) (45) und European League Against Rheumatism (EULAR) (46) durchgeführt. Dabei lässt sich die bei AS nachteilhafte Untersuchervariabilität durch Schulungen minimieren (47).

Magnetresonanztomographie

Die MRT ist durch ihren hohen Weichteilkontrast und multiplane Darstellungsmöglichkeit die Methode der Wahl, um früharthritische Veränderungen wie Synovitis, Gelenkerguss, Proliferationen fibrovaskulären Gewebes und Formation von Pannus zu diagnostizieren. Erosionen sind mithilfe der MRT ca. zwei Jahre früher darstellbar als in der PR (48). Das

Knochenmarködem gilt dabei als wichtiger prognostischer Faktor bezüglich Entstehung von Erosionen (49). Durch eine Kontrastmittelgabe (Gadolinium) ist es möglich, die intraartikuläre entzündliche Aktivität zu beurteilen. Dabei ist die MRT im Gegensatz zur AS weitgehend untersucherunabhängig. Limitierende Faktoren hierbei sind eine eingeschränkte Nierenfunktion, Metallimplantate, Kostenintensivität, Zeitaufwand, uneinheitliche Untersuchungs- und Auswertungsprotokolle und Schwierigkeiten in der Befundinterpretation, die den Einzug der MRT-Diagnostik als Routineverfahren in die breite klinische Anwendung bislang verhindern.

Szintigraphie

Mithilfe der Dreiphasen-Skelett-Szintigraphie können Zonen mit gesteigertem Knochenstoffwechsel nachgewiesen und ihre Verteilung bewertet werden. Dabei sind die Veränderungen innerhalb des Knochens nicht spezifisch für eine RA. Eine Beurteilung der Gelenkstruktur ist in der Szintigraphie nicht möglich. Aufgrund der heute verfügbaren, hoch auflösenden Verfahren wie MRT oder AS ist der Stellenwert der Szintigraphie in den Hintergrund gerückt. Die Indikation zur Szintigraphie wird bei speziellen Fragestellungen vom Rheumatologen gestellt.

1.2.3.4 Laboruntersuchungen

Das immunologische Geschehen während einer RA lässt sich anhand von Laboruntersuchungen nachweisen. Zum einen sind die unspezifischen Entzündungszeichen wie Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) und C-Reaktives Protein (CRP) im Rahmen einer Akut-Phase-Reaktion fast immer erhöht. Bei länger andauernder aktiver Erkrankung kommt es zu Blutbildveränderungen (z.B. normo-/hypochrome normozytäre Entzündungsanämie, Thrombozytose, Leukozytose). Bei bestehendem klinischen Verdacht auf eine RA werden zusätzliche immunologische Befunde (siehe Tabelle 3). Richtungsweisend für die RA sind dabei die RF und die ACPA. RF sind bei ca. 65-80% der RA-Patienten positiv (seropositive Form der RA), RA-Patienten ohne RF haben eine seronegative Form. Mit ca. 80% Spezifität ist der IgM-RF-ELISA nicht hochspezifisch für eine RA, sodass der RF-Titer in 5-10% auch bei klinisch Gesunden, bei Kollagenosen, Lebererkrankungen, Hepatitis C und chronischen Infektionskrankheiten niedrig positiv sein kann (18). Der Nachweis von ACPA ist dagegen hoch spezifisch (96-97%). Die Titerhöhe ändert sich im Verlauf der Erkrankung kaum, sodass die Bedeutung von ACPA als Verlaufsparemeter zur Aktivitätsbeurteilung gering ist. Ein hoher ACPA-Titer ist jedoch mit einem progredient-

destruktiven Verlauf der RA assoziiert und ist oft schon präklinisch nachweisbar. Liegt gleichzeitig ein positiver RF vor, ist die Wahrscheinlichkeit einer aggressiven Verlaufsform hoch (30).

Tabelle 3: Laboruntersuchungen bei Verdacht auf eine RA (18)

Laborwert	Diagnostische Bedeutung
BKS und CRP	unspezifische Entzündungszeichen, bei RA in der Regel erhöht
RF	erhöht in bis zu 80% der RA-Patienten, negativer prädiktiver Faktor
ACPA	hoch spezifisch (ca. 97%) für eine RA, für Diagnose einer frühen RA besonders gut geeignet, assoziiert mit aggressivem Krankheitsverlauf
Antinukleäre Ak (ANA)	differentialdiagnostischer Hinweis auf Kollagenosen, schwach positiv bei RA und bei Gesunden
Antineutrophilen-Cytoplasma Ak (ANCA)	differentialdiagnostischer Hinweis auf Vaskulitiden
HLA-B 27	differentialdiagnostischer Hinweis auf axiale Spondylarthritiden
Urinuntersuchung	Ausschluss einer Hämaturie, Proteinurie als Hinweis für andere Erkrankungen (z.B. Kollagenosen)
Harnsäure/ Gelenkpunktat	Abgrenzung zur polyartikulären Gicht und infektiösen Arthritiden

1.2.3.5 Diagnose- und Klassifikationskriterien

Folgende klinische Symptome werden von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) als richtungsweisend für die Verdachtsdiagnose RA angegeben (18):

- Mehr als zwei betroffene Gelenke über 6 Wochen
- Symmetrisches Verteilungsmuster
- Dauer der Morgensteifigkeit mindestens 60 Minuten

Dies sind jedoch keine Kriterien zur Diagnosesicherung. Diagnostische Kriterien als solche sind für eine RA aufgrund der variablen Krankheitsmanifestation sehr schwer zu definieren, da diese eine hohe Sensitivität erfordern. Die seit 1987 in klinischen Studien und später in der täglichen Praxis verwendeten ACR-Kriterien 1987 (50) (Tabelle 4) werden oft als Diagnosekriterien bezeichnet, sind aber strenggenommen Klassifikationskriterien und haben eine hohe Spezifität. Liegen vier dieser sieben Kriterien vor, kann die Erkrankung als RA klassifiziert werden. Diese Kriterien sind jedoch ungeeignet, um eine frühe Diagnose zu stellen und strukturelle Schäden zu verhindern, da die Krankheit zur Erfüllung der Kriterien bereits weit fortgeschritten sein muss.

Tabelle 4: ACR-Kriterien 1987 (50)

Klassifikationskriterien des ACR von 1987
Morgensteifigkeit von mind. 1 h Dauer seit mind. 6 Wochen
Arthritis von 3 oder mehr Gelenkbereichen seit mind. 6 Wochen
Arthritis der Hand- oder Fingergelenke seit mind. 6 Wochen
Symmetrische Arthritis: gleichzeitiger Befall desselben Gelenkbereichs beider Körperhälften seit mind. 6 Wochen
Rheumaknoten
RF im Serum
Typische Röntgenveränderungen der Hände: Gelenknahe Osteoporose und/oder Erosionen

Aufgrund dieser Problematik wurde nach einer anderen Möglichkeit der Diagnosesicherung gesucht und es wurden neue ACR/EULAR-Kriterien 2010 (51) für die diagnostische Klassifikation entwickelt. In diese Kriterien gehen Gelenkbefall, Serologie, Akute-Phase Proteine und die Dauer der Synovitis ein. Als Voraussetzung zur Anwendung der Kriterien ist eine gesicherte Synovialitis in mindestens einem Gelenk notwendig, die nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden kann. Die Kriterien für eine RA gelten als erfüllt, wenn mindestens sechs Punkte erreicht werden (Tabelle 5). Nach neuesten Erkenntnissen weisen die ARC/EULAR-Kriterien 2010 eine höhere Sensitivität als die ACR-Kriterien 1987 auf und sind gut zur frühen Diagnosesicherung geeignet (52). Dennoch ist ihre Anwendung als diagnostisches Kriterium auf Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für persistierende oder erosive Arthritis beschränkt (53). Eine RA kann beim Nichterfüllen der ACR/EULAR-Kriterien 2010 aufgrund ihrer niedrigeren Spezifität nicht ausgeschlossen werden (54).

Tabelle 5: ACR/EULAR-Kriterien 2010. Voraussetzungen: gesicherte Synovitis in mind. 1 Gelenk, keine andere Erkrankung als Ursache. Bei Vorhandensein typischer Erosionen in der PR sind die Kriterien erfüllt, falls nicht bei Punktzahl ≥ 6 (51)

Gelenkbefall	Punktzahl
1 mittleres /großes Gelenk	0
>1 mittleres /großes Gelenk, nicht symmetrisch	1
>1 mittleres /großes Gelenk, symmetrisch	1
1-3 kleinere Gelenke	2
4-10 kleinere Gelenke	3
> 10 Gelenke, einschließlich kleiner Gelenke	5
Serologie (RF und ACPA)	
RF und ACPA negativ	0
mind. ein Wert schwach positiv	2
mind. ein Wert stark positiv	3
Dauer der Synovitis	
< 6 Wochen	0
> 6 Wochen	1
Akut-Phase Proteine (CRP und BKS)	
weder CRP noch BKS erhöht	0
CRP oder BKS erhöht	1

1.3 Therapieprinzipien der RA

Zur Verhinderung einer progredienten Gelenkzerstörung mit ihren Einschränkungen in der Lebensqualität haben sich folgende Therapieprinzipien der RA als besonders wirksam herausgestellt (55):

1. Frühestmögliche Diagnosestellung (möglichst innerhalb von 12 Wochen nach Krankheitsbeginn)
2. Frühestmöglichster Therapiebeginn mit einem wirkstarken, auf den einzelnen Patienten abgestimmten krankheitsmodulierenden Medikament (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug, DMARD)
3. Engmaschige Verlaufskontrolle und ggf. Therapie-Modifikation im Frühverlauf (mind. dreimonatlich)

Folgt man diesen Prinzipien, sind therapeutische Fortschritte wie Krankheitsremission, Beschränkung von Funktionsverlusten, Reduktion röntgenologischer Progression und Senkung der Mortalität mit einer höheren Wahrscheinlichkeit erreichbar (18).

Zusätzlich verspricht eine koordinierte, problemorientierte, multidisziplinäre Behandlung mit enger Einbindung des Patienten in Form von Patientenschulungen und Patienteninformationen bestmögliche Überwachung der Therapie im Hinblick auf Wirksamkeit und unerwünschte Nebenwirkungen (18).

1.3.1 Systemische Basistherapie

Die Therapie der RA beruht auf folgenden drei Säulen:

- Analgetika (nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) oder Coxibe, werden häufig bereits vor Diagnosestellung zur Schmerzlinderung und bei Bedarf angewendet, kein Einfluss auf KA)
- Glukokortikosteroide (deutlicher Einfluss auf die KA, wegen Nebenwirkungen nicht zur langfristigen und hochdosierten Therapie geeignet)
- Basistherapie

Ist die Diagnose gesichert, wird die RA möglichst frühzeitig mit DMARDs, auch Basistherapeutika genannt, therapiert. Allen diesen Substanzen ist gemeinsam, dass sie immunmodulierend wirken und somit bei der Mehrzahl der Patienten den Krankheitsprozess

bis hin zur humoralen Remission unterdrücken können. Weil DMARDs aber keine direkten analgetischen/ antiphlogistischen Eigenschaften haben und erst mit 4-16 Wochen Verzögerung wirken, muss dieser Zeitraum zusätzlich mit einem antiinflammatorisch wirksamen Medikament (z.B. Glukokortikosteroide, Coxibe, NSAR) überbrückt werden. Als ein wichtiger Bestandteil der Startkombination hat sich die Gabe eines niedrig-dosierten Glukokortikosteroides etabliert. Glukokortikosteroide sind in ihrer entzündungshemmenden und damit einhergehenden analgetischen Wirkung den NASRs überlegen und verzögern maßgeblich die radiologische Progression (55).

Die Auswahl der Therapeutika orientiert sich an Prognose bzw. KA. Nach neuester Datenlage ist Methotrexat das Basistherapeutikum der ersten Wahl, bei Vorliegen von Kontraindikationen Leflunomid. Bei Therapieversagen ist zunächst eine Kombinationstherapie von mehreren DMARD angezeigt. Wenn nach 6 Monaten keine ausreichende Kontrolle der KA möglich ist, soll nach S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis (56) eine Therapie mit einem Biologikum (z.B. Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab oder Infliximab sowie Abatacept oder Tocilizumab) eingeleitet werden. Nach Versagen der Biologika-Ersttherapie ist ein Wechsel auf ein anderes Biologikum (alle oben genannten sowie Rituximab) möglich. Die Therapie mit Biologika erfolgt in der Regel je nach Zulassungslage in Kombination mit einem DMARD (57). In schwersten, therapierefraktären Krankheitsfällen können Zytostatika wie Cyclophosphamid, Interleukin-1-Rezeptorantagonisten wie Anakinra, oder andere immunmodulierende Verfahren eingesetzt werden.

Das strenge zu verfolgende Therapieziel ist das Erreichen der Remission oder zumindest einer niedrigen KA. Der Einsatz von Basistherapeutika kann mit Nebenwirkungen und mit Therapietoxizität verbunden sein, sodass regelmäßige Kontrolluntersuchungen unabdingbar sind (siehe Tabelle 6). Dabei weist Methotrexat das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis auf und ist als Monotherapeutikum aufgrund seiner Verträglichkeit zu bevorzugen (18).

Tabelle 6: Übersicht über die bisher für Behandlung der RA zugelassen systemischen Arzneimittel und über ihre häufigste/wichtigste Nebenwirkungen (58)

	Wirkstoff	wichtigste/häufigste Nebenwirkungen (Auswahl)
NSAR	Ibuprofen/ Diclofenac/ Naproxen	Magen-/Duodenalulcera, Nierentoxizität, Enteropathie, zentralnervöse Störungen, erhöhtes Kardiovaskuläres Risiko (außer Naproxen)
Coxibe	Celecoxib	erhöhtes kardiovaskuläres Risiko
Glucocortikoide	Prednisolon	Osteoporose, Cushing-Syndrom, Nebennierenrindeninsuffizienz u.a.

	Wirkstoff	wichtigste/häufigste Nebenwirkungen (Auswahl)
DMARD	Methotrexat	Leber- und Nierentoxizität, Knochenmarkdepression, streng kontraindiziert bei Kinderwunsch
	Leflunomid	Lebertoxizität, Hypertonie, Knochenmarkdepression, streng kontraindiziert bei Kinderwunsch
	Chloroquin	Neurotoxizität, Retinopathie
	Hydrochloroquin	Neurotoxizität, Retinopathie
	Sulfasalazin	Gastrointestinale Beschwerden und Hautreaktionen
	Ciclosporin A	Nierentoxizität, Neurotoxizität, Hypertonie, erhöhtes Malignomrisiko
	Gold	wegen ernster gastrointestinaler NW (v.a. bei parenteraler Gabe) kaum im Einsatz
Biologika	Infliximab/ Etanercept/ Adamilumab/ Golimumab/ Certolizumab/ Abatacept/ Tocilizumab	Risiko der Tbc- und Hepatitis B-Reaktivierung, von vermehrten Infekten incl. Sepsis, Neutropenie, erhöhtes Malignomrisiko
	Rituximab	progressive multifokale Leukenzephalopathie
	Anakinra	Neutropenie
Zytostatika	Cyclophosphamid	Blasenfibrose, Urothel-Karzinom

1.3.2 On top: Möglichkeiten der lokalen Therapie direkt am Gelenk

Als Möglichkeiten des direkten medikamentösen Eingriffes am betroffenen Gelenk bieten sich die intraartikuläre Steroidinjektion (IS), die intraartikuläre Instillation radioaktiver Pharmaka und die Synovektomie an.

Intraartikuläre Steroidinjektion

Die Anwendung von IS ist bereits seit den fünfziger Jahren in der klinischen Routine weit verbreitet, weil sie zu einer schnellen Beschwerdelinderung führt. Aufgrund fehlender Studien bezüglich der Wirkmechanismen und Langzeiteffekte konnte dennoch über lange Zeit kein Konsens über die Anwendung von IS in Patienten mit RA getroffen werden. Inzwischen wurden folgende positive Wirkungen von IS nachgewiesen: Reduktion von Synovitis und Erosionen, Reduktion der Anzahl von synovialen T-Lymphozyten und bestimmter proinflammatorischer Zytokine, Schutz vor Verlust periartikulärer Knochensubstanz und positiver Einfluss auf CRP und BKS (59-61). Daher sind die aktuellen Empfehlungen bezüglich IS wie folgt: als ein Teil der Therapiestrategie zur Vermeidung von Synovialitiden soll die Option der IS in Erwägung gezogen werden (18). Durch die IS wird eine maximale Therapiewirkung am Zielgelenk bei minimalen systemischen Nebenwirkungen gewährleistet.

Die schnelle Symptomlinderung ist besonders in der Latenzzeit der DMARDs bedeutend, bei gut kontrollierter KA kann mithilfe von IS das betroffene Zielgelenk schnell und häufig auch anhaltend therapiert werden. Durch sterile Kautelen und ultraschallgesteuerte Punktionstechniken lassen sich die Infektionen und Verletzungsrisiken von Begleitstrukturen minimieren. Das Risiko steroidinduzierter Arthropathien mit Knorpelschaden ist zwar nicht ausreichend nachgewiesen, dennoch besteht die Empfehlung, einen mindestens dreimonatigen Abstand zwischen zwei IS einzuhalten (62). Systemische Nebenwirkungen, wie Flush-Symptomatik wenige Stunden nach der IS, sind selten.

Vor jeder Punktion müssen die Kontraindikationen beachtet werden: Infektion im Gelenk oder um das Gelenk, Bakteriämie/Sepsis, bekannte Unverträglichkeit und Fraktur des Zielgelenkes.

Methylprednisolon und Triamcinolonacetonid bzw. Triamcinolonhexacetonid werden in der klinischen Praxis am häufigsten injiziert (63).

Eine Steigerung des Therapieerfolges lässt sich einerseits durch die Ergusspunktion und daraus resultierender Minderung der Kapselspannung und Entfernung von entzündlicher Synovialflüssigkeit erreichen. Andererseits hat die Ruhigstellung des Gelenkes für 24 h post injektionem die besten Erfolge erzielt (64).

Radiosynoviorthese

In Fällen einer hartnäckigen, therapieresistenten Mono- oder Oligoarthritis wird die Radiosynoviorthese als eine nebenwirkungsarme Ergänzung zur Basistherapie eingesetzt, um eine längerfristige Schmerzfreiheit eines Einzelgelenkes zu erreichen. Mithilfe von Radiopharmaka, die ins betroffene Gelenk injiziert werden, wird eine Nekrose der Deckzellschicht der Synovia induziert, die längerfristig zu einer Fibrosierung und Sklerosierung führt. Daher tritt das Wirkungsoptimum einer RSO mit einer Verzögerung von 3-6 Monaten ein. Verwendet werden folgende β -Strahler: ^{90}Y -Citrat für große, ^{186}Re -Sulfid für mittlere sowie ^{169}Er -Citrat für kleine Gelenke.

Synoviektomie

Eine weitere Möglichkeit, die Entzündung innerhalb des Gelenkes zu therapieren, ist die operative Synoviektomie. Aufgrund der heutzutage guten systemischen Therapiemöglichkeiten haben sowohl die Synoviektomie als auch die RSO im klinischen Alltag an Bedeutung verloren.

1.4 Dokumentation und Evaluation des Krankheitsverlaufs und der Therapie der RA

1.4.1 Bestehende klinische Standards

Die Dokumentation des Krankheitsverlaufs und der Therapie ist bei Patienten mit einer RA sowohl im Rahmen von Studien, als auch in der täglichen Praxis sehr wichtig. Dadurch wird der Krankheitsverlauf beobachtet und kontrolliert und es kann im Falle von Krankheitsverschlechterung, fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit einer Therapie die Indikation zum Therapiewechsel bzw. Therapieintensivierung gestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass engmaschige Kontrollen den Therapieerfolg erhöhen (28). Ein „Goldstandard“, also ein eigenständiger Parameter, der die KA direkt widerspiegelt, existiert bisher nicht (65). Mehrere Parameter können durch den Arzt, den Patienten selbst oder mithilfe von diagnostischen Methoden erhoben werden und je nachdem, wo der Fokus des Untersuchers liegt, kann ein bestimmter Aspekt der Erkrankung dargestellt werden.

Zur Einschätzung der KA haben sich folgende klinische und diagnostische Parameter bewährt (18):

- Subjektive Einschätzung des Patienten
- Subjektive Einschätzung durch den Arzt
- Ausmaß der Synovitis
- Dauer/Ausmaß der Morgensteifigkeit
- Akute Phase-Reaktionen (BKS, CRP)
- Funktionsstatus
- Anämie
- Radiologische Progression

Um der Komplexität einer chronisch systemischen Erkrankung gerecht zu werden, wurden Scores eingeführt, die aus mehreren klinischen, diagnostischen oder patientenbezogenen Parametern bestehen, um die Wirksamkeit einer systemischen Therapie für den Patienten (Effektivität) zu objektivieren. Im klinischen Alltag werden DAS 28 und der RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity) zur Erfassung der KA, der Health Assessment Questionnaire (HAQ) und Funktionsfragebogen Hannover zur Erfassung der funktionellen Beeinträchtigung sowie verschiedene patientenorientierte Fragebögen (POF) zur Erfassung der Lebensqualität angewandt.

1.4.1.1 HAQ

Die Veröffentlichung des HAQ im Jahr 1980 (66) hat den Beginn eines Paradigmenwechsels in der Erfassung des Krankheitsverlaufs eingeleitet. Es ist der erste valide, effektive, sensitive und komplett patientenbezogene Score, der einzig auf Fragen basiert, die durch den Patienten beantwortet werden, und klinische sowie diagnostische Parameter außer Acht lässt (67). Man unterscheidet zwischen dem „vollen“ HAQ, der die langfristigen Folgen einer chronischen Erkrankung erfasst und dem „kurzen“ HAQ, bestehend aus dem HAQ disability index (HAQ DI) sowie der Einschätzung der globalen KA und Schmerz auf einer visuellen Analogskala. Die genauen Fragen, die im HAQ DI vorkommen, sind unter dem Punkt 3.3.2 dieser Arbeit aufgeführt.

Inzwischen wird der kurze HAQ in über 80 % aller klinischer Studien angewendet (68). Er ist abhängig von der KA, vom Schmerzausmaß und von psychosozialen Faktoren und weniger von strukturellen Veränderungen im Gelenk (69) und ist in allen Phasen der Krankheit zu evaluieren (70). Je nach Höhe des Wertes lässt sich die funktionelle Beeinträchtigung in drei Bereiche einteilen (0-1 mild bis moderat; 1-2 moderat bis schwer; 2-3 schwer bis sehr schwer) (67).

1.4.1.2 DAS 28

DAS 28 ist ein zusammengesetzter Score, der in den 80-er Jahren zur Messung von der KA bei Patienten mit einer RA entwickelt wurde (siehe: <http://www.das-score.nl>). Der Wert des Scores wird errechnet aus folgenden Komponenten: Schmerzhaftigkeit und Schwellung von 28 Gelenken, BKS und Beurteilung des globalen Gesundheitszustandes auf einer visuellen Analogskala (VAS). DAS 28 kann auch mit dem CRP-Wert statt der BKS und ohne der Beurteilung des globalen Gesundheitszustandes kalkuliert werden (71). DAS 28 kann Werte zwischen 0.0 und 9.4 annehmen, wobei die KA zu jedem beliebigen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf gemessen werden kann. Man unterscheidet zwischen niedriger ($\text{DAS } 28 \leq 3.2$), moderater ($3.2 < \text{DAS } 28 \leq 5.1$) und hoher ($\text{DAS } 28 > 5.1$) KA, wobei bei Werten $\text{DAS } 28 < 2,6$ eine Remission als sehr wahrscheinlich gilt (72). Es ist ein validiertes, schnell zu erhebendes Instrument, welches im Rahmen klinischer Studien und in der täglichen klinischen Praxis eine breite Anwendung gefunden hat (32). Die regelmäßige Durchführung des DAS 28 in Abständen von ca. 3 Monaten wird in der S3-Leitlinie zum Erfassen und Dokumentieren der RA empfohlen (18). Auf diese Weise können auch akute Krankheitsschübe gut detektiert werden. In den EULAR-Response Kriterien wird mithilfe des DAS 28 das Ansprechen auf eine Therapie beurteilt (71) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: DAS 28 Reduktion zur Beurteilung des Therapieansprechens in Abhängigkeit des Ausgangswertes (72)

		Verbesserung des DAS 28 unter der Therapie		
		> 1.2	> 0.6 und ≤ 1.2	≤ 0.6
Aktueller DAS 28	≤ 3.2	Gutes Ansprechen	Moderates Ansprechen	Kein Ansprechen
	> 3.2 und ≤ 5.1	Moderates Ansprechen	Moderates Ansprechen	Kein Ansprechen
	> 5.1	Moderates Ansprechen	Kein Ansprechen	Kein Ansprechen

1.4.2 Evaluation einzelner Gelenke mittels POF

Während die Verwendung globaler Scores (z.B. DAS 28, HAQ) und POF bezüglich der Erfassung des globalen Gesundheitszustandes, Übelkeit, Depression oder Schlafstörungen (73) in Studien und klinischer Praxis weit verbreitet ist, gibt es nur wenige Instrumente, die dafür geeignet sind, das Therapieansprechen einzelner Gelenke zu evaluieren (74). Die zunehmende Verwendung intraartikulärer Injektion in der klinischen Praxis und Entwicklung neuer intraartikulärer Therapieformen haben die Notwendigkeit deutlich werden lassen, neue Instrumente zum Erfassen des Therapieansprechens einzelner Gelenke zu entwickeln und zu evaluieren (75). POF bieten neben den bildgebenden Verfahren und der körperlichen Untersuchung eine Möglichkeit, ein einzelnes Gelenk zu evaluieren. Bestimmte POF sind auf ein einzelnes Gelenk beschränkt, wie der Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) oder Rheumatoid Arthritis Outcome Score (RAOS) auf das Kniegelenk. Ein auf alle Gelenke anwendbarer POF wurde in einem im Jahr 2010 veröffentlichten Artikel von Heald vorgestellt (76). Es konnte gezeigt werden, dass die Erfassung von Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und der täglichen Aktivität durch das betroffene Gelenk sowie der Schmerz im Gelenk selbst (auf einer 100 mm VAS) ein einfaches, valides und veränderungssensitives Instrument darstellt.

2 Zielsetzung

Die lokale intraartikuläre Intervention gilt inzwischen als ein bedeutender Bestandteil der Therapie einer rheumatoiden Arthritis. Diese Methode bietet sich vor allem dann an, wenn die KA eigentlich gut kontrolliert ist und nur in einem einzelnen Gelenk eine floride Synovialitis vorliegt. So wird z.B eine IS als schnell wirksame Ergänzung zur Basistherapie im klinischen Alltag angewandt, um eine strukturschädigende Entzündung innerhalb des Gelenkes zu minimieren und um negative Auswirkungen auf Gesundheit, Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit zu reduzieren. Andere lokale Therapiemöglichkeiten wie intraartikuläre Injektionen von TNF α -Inhibitoren, Zytokinantagonisten, Wachstumsfaktoren oder intraartikulärer Gentransfer werden im Rahmen klinischer Studien intensiv erforscht, wobei es an geeigneten klinischen Messinstrumenten mangelt, um das Ansprechen auf die Therapie in Einzelgelenken zu erfassen (74). Dieser Mangel droht die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten erheblich zu verzögern.

Ziel dieser Arbeit war die Validierung eines POF als klinisches Instrument zur Beurteilung der therapeutischen Intervention an einem einzelnen Gelenk. Da dieser POF im Rahmen einer klinischen Studie mit heterogenen Krankheitsbildern entwickelt wurde (76), sollte nun seine Anwendbarkeit in modifizierter deutschsprachiger Form auf die häufige IS bei Patienten mit RA untersucht werden.

Um dies zu erreichen, wurde eine prospektive Kohortenstudie an Patienten mit RA, welche eine IS erhalten haben, durchgeführt und das Ergebnis der therapeutischen Intervention im Verlauf beobachtet. Ziel der hier vorgestellten Arbeit war:

1. Das Erfassen von POF, standardisierten globalen Scores (DAS28 und HAQ) sowie Ultraschallbefunden im B-Bild- und PD-Modus.
2. Das Beobachten und Beschreiben des Therapieerfolges im Verlauf (nach einer und nach vier Wochen)
3. Das Vergleichen von Ergebnissen und Ermitteln von möglichen Zusammenhängen zwischen POF, Ultraschallbefunden und globalen Scores.

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv wurde aus ambulanten Patienten rekrutiert, die in der Zeit zwischen Juli 2010 und November 2012 in der Rheumaeinheit, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität München, Campus Innenstadt, behandelt wurden. Zum überwiegenden Teil waren die Patienten bereits vorher in der Abteilung in Behandlung. Die Vorstellung erfolgte entweder wegen eines Kontrolltermines oder wegen akut aufgetretener Beschwerden. Wenn bei einem Patienten mit chronisch entzündlicher Gelenkerkrankung aufgrund von Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Indikation zur lokalen Therapie eines beschwerdeführenden Gelenkes mit Steroiden bestand, die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren und der Patient nach Aufklärung über die Studie seine schriftliche Einverständnis gab, erfolgte die Aufnahme des Patienten in die Studie.

Einschlusskriterien:

- Alter: ≥ 18 Jahre
- Diagnose einer rheumatoiden Arthritis nach ACR-Kriterien 1987 bzw. ACR/EULAR-Kriterien 2010
- Arthrosonographischer Nachweis einer Synovitis
- Indikation zur lokalen IS
- Punktion von nur einem einzelnen Gelenk
- KA bis mäßig aktiv (DAS 28 $< 5,1$)

Ausschlusskriterien:

- Gleichzeitige Punktion mehrerer Gelenke
- Punktion von Sehnen oder Bursen
- Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis, die gleichzeitig eine aktivierte Arthrose aufwiesen
- Schwangerschaft

Um das Patientenkollektiv besser charakterisieren zu können, wurden folgende Daten, soweit vorhanden, zusätzlich aus den Patientenakten extrahiert:

- Alter
- Geschlecht
- Prädiktive Faktoren (RF und/ oder ACPA)
- Radiologischer Befund (erosiver/ nicht erosiver Verlauf)
- Jahr der Diagnosestellung
- Basistherapie
- Änderung der Basistherapie während der Studie

3.2 Studiendesign und Ablauf

Bei Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, galt eine erfolgreiche Punktion des beschwerdeführenden Gelenkes mit Injektion von Triamciolonacetamid als Grundvoraussetzung zum Verbleib in der Studie. Die Patienten wurden an drei Zeitpunkten beobachtet: am Tag der Punktion (BL baseline), eine Woche (FU1 follow up 1) und vier Wochen danach (FU2 follow up 2). Zu allen drei Zeitpunkten wurde das betroffene Gelenk sonographisch untersucht und die Patienten wurden gebeten, einen HAQ-Fragebogen sowie den zu evaluierenden POF auszufüllen. Zusätzlich wurden der DAS 28 und die BKS zu den Zeitpunkten BL und FU2 erhoben. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die erhobenen Daten:

Tabelle 8: Studienablauf

Zeitpunkt	Erhobene Daten
BL (Tag der Punktion)	POF HAQ Sonographie des betroffenen Gelenkes (B-Bild und PD) Labor: BKS DAS 28
FU1 (nach einer Woche)	POF HAQ Sonographie des punktierten Gelenkes (B-Bild und PD)
FU2 (nach vier Wochen)	POF HAQ Sonographie des punktierten Gelenkes (B-Bild und PD) Labor: BKS DAS 28

Die Untersuchungen zur BL sowie die Punktion wurden entweder von zwei erfahrenen Rheumatologen, Dr. Mathias Grünke und Dr. Christiane Reindl, oder von Doktorandin Anna Tschernych und Assistenzärzten unter deren Supervision durchgeführt. Die sonographischen Untersuchungen und die semiquantitative Einteilung der Befunde sowie die Erhebung des Gelenkstatus wurden ausschließlich von Dr. Grünke und Dr. Reindl vorgenommen. Die

Berechnung von HAQ, DAS 28, die Auswertung von POF sowie die Dokumentation der Daten erfolgte durch Doktorandin Anna Tschernych.

3.3 Verfahren zur Beurteilung globaler Krankheitsaktivität

3.3.1 DAS 28

Der Gelenkstatus ist eine der drei Säulen, die zum Berechnen des DAS 28 notwendig sind. Dabei wurden 28 Gelenke, die in den Score eingehen, einzeln nach Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung untersucht: beide Schultern, beide Ellbogen, beide Hände mit Hand-, MCP- und PIP-Gelenken sowie beide Knie. Als geschwollenes Gelenk (swollen joint: SJ) wurde ein Gelenk mit einer Weichteilschwellung im Bereich des Gelenkspaltes gewertet, subkutane Ödeme oder knöcherne Auftreibungen oder Deformierungen galten nicht als solche. Gab der Patient einen Schmerz in Ruhe oder bei Druck im Bereich des Gelenkspaltes oder einen Bewegungsschmerz bei Abduktion im Schultergelenk an, wurde das Gelenk als druckschmerzhaft eingestuft (tender joint: TJ). Der Druck wurde so ausgeübt, dass sich das Nagelbett des Untersuchers weiß verfärbte. Die TJ und SJ wurden in ein Schema eingetragen (siehe Anhang 3) und jeweils addiert.

Eine weitere Säule des DAS 28 ist die BKS. Diese wurde am Tag der Punktion abgenommen und im Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Innenstadt, nach 60 Minuten in mm/h gemessen. Wenn jedoch der Hausarzt kurz vor der Vorstellung des Patienten in der Rheumaeinheit die BKS bestimmt hatte, wurde diese bereits vorhandene BKS verwendet, um unnötig häufige Blutabnahmen zu vermeiden.

Die dritte Säule des DAS 28 ist die Beurteilung des globalen Gesundheitszustandes (global health: GH) vom Patienten selbst. Der Patient wurde gebeten, seine gegenwärtige Gesundheit auf einer Skala von Null bis Zehn einzustufen. Dabei entsprach Null bestmöglichem, Zehn dem schlechtestmöglichen Gesundheitszustand.

Die Berechnung des DAS 28 aus den vier oben beschriebenen Variablen erfolgte nach einer vorgegebenen Formel:

$$DAS\ 28 = 0,28 \times \sqrt{SJ} + 0,56 \times \sqrt{TJ} + 0,7 \times \ln BKS + 0,014 \times (GH \times 10)$$

Wenn GH nicht vorhanden war, wurde eine andere Berechnungsformel mit drei Variablen verwendet:

$$DAS\ 28 = [0,28 \times \sqrt{SJ} + 0,56 \times \sqrt{TJ} + 0,7 \times \ln BKS] \times 1,08 + 0,16$$

Um Rechenfehler zu vermeiden, benutzte man zur Berechnung einen Webkalkulator (www.das-score.nl).

3.3.2 HAQ

Zur Einschätzung der funktionellen Beeinträchtigung eines Patienten durch seine Erkrankung wurde der HAQ-DI verwendet (siehe Anhang 4). Der Patient bekam einen Fragebogen mit 20 Fragen ausgehändigt, die in acht Kategorien eingeteilt waren, ausgehändigt. Diese Kategorien deckten folgende Bereiche ab: Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichen von Gegenständen, Greifen und Tätigkeiten im Alltag. Zur Beantwortung der Fragen standen vier Antwortklassen zur Verfügung: ohne Einschränkung (entspricht Wert „null“), mit einigen Schwierigkeiten (entspricht Wert „eins“), mit großen Schwierigkeiten (entspricht Wert „zwei“) und nicht dazu in der Lage (entspricht Wert „drei“).

Zur Berechnung wurden die höchsten Antwortklassen in den acht Kategorien addiert und durch acht geteilt. Wurden Hilfsmittelbenutzung oder Notwendigkeit fremder Hilfe angegeben, erhöhte das die Werte einer Kategorie von „null“ oder „eins“ auf den Wert „zwei“.

3.4 Verfahren zur Beurteilung eines einzelnen Gelenkes

3.4.1 Befragung des Patienten zum betroffenen Gelenk

Mithilfe eines POF (siehe Anhang 5) wurde die Einschätzung des Patienten bezüglich der momentanen Situation im betroffenen Gelenk erfragt. Drei der sechs Fragen wurden dem im Jahr 2010 veröffentlichten Artikel von Heald (76) entnommen und ins Deutsche übersetzt. Dabei sollten die Patienten auf einer 100 mm VAS angeben, wie stark sie sich durch das betroffene Gelenk in ihrem Allgemeinbefinden beeinträchtigt fühlen und in welchem Ausmaß sie das betroffene Gelenk in ihren üblichen Aktivitäten behindert. Als nächstes wurde der Schmerz auf einer 5-Punkte Likert Skala erfragt, wobei „null“ keinem, „eins“ leichtem, „zwei“ mittlerem, „drei“ starkem und „vier“ sehr starkem Schmerz entsprach. Zusätzlich wurden die Zufriedenheit mit dem Ergebnis der durchgeführten Injektion und der Schmerz auf 100 mm VAS sowie die Frage, ob der aktuelle Zustand des betroffenen Gelenkes dauerhaft akzeptabel sei angegeben.

3.4.2 Arthrosonographie

Alle sonographischen Untersuchungen der Gelenke wurden mit dem hochauflösenden MyLab 70X Vision-System von Esaote, welches mit Multifrequenzschallköpfen versehen war, durchgeführt. Die Linearschallköpfe wählte man je nach Gelenkregion aus. Für kleine Gelenke wie PIP-, MCP-, MTP-, Hand- und DSG-Gelenk wurde der LA 435-Schallkopf mit Frequenzbereich von 18-6 MHz, für alle anderen der LA 523-Schallkopf mit 13-4 MHz eingesetzt. Bei größeren Gelenken wurde zusätzlich die Eindringtiefe der Schallwellen angepasst. Die Schnittführung erfolgte standardisiert nach DEGUM- (45) und EULAR-Richtlinien (46). Um die Gelenkregion möglichst vollständig zu erfassen und kleinste Flüssigkeitsansammlungen zu detektieren, wurde auf eine multiplane (Bewegen des Schallkopfes fließend von lateral nach medial oder von kranial nach kaudal) und dynamische (Bewegen des Gelenkes bei fixiertem Schallkopf) Untersuchungstechnik Wert gelegt. Dabei wurden das Echomuster und der Raum zwischen Gelenkkapsel und Knochen beurteilt. Zur Beurteilung der Synovitis wurde der B-Bild Modus, zur Beurteilung der Perfusion der PD Modus verwendet.

3.4.2.1 B-Bild Sonographie kleiner Gelenke

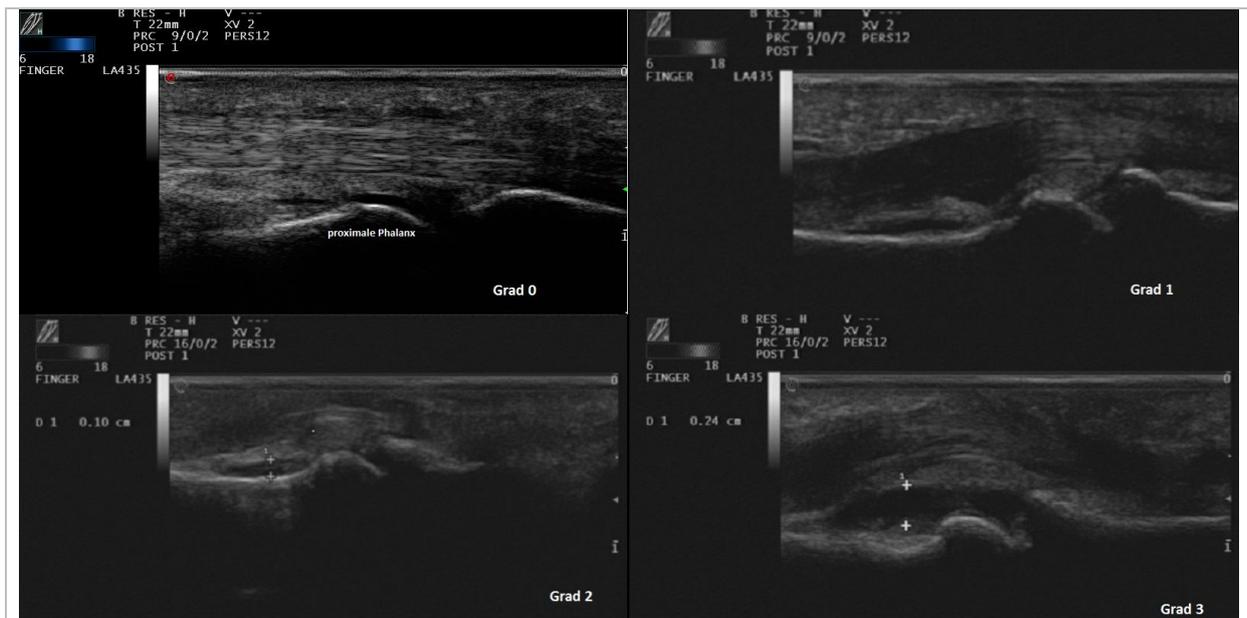
3.4.2.1.1 Synovitis in PIP-Gelenken

Die Gelenkregion zwischen Phalanx proximalis und Phalanx distalis wurde in folgenden Schnittebenen erfasst: im dorsalen Longitudinalschnitt, dorsalen Transversalschnitt, palmaren Longitudinalschnitt, palmaren Transversalschnitt und optional im lateralen und medialen Longitudinalschnitt (77). Die Befunde wurden je nach Lage der Kapsel zum Caput der Phalanx proximalis in einen semiquantitativen Synovitis-Score eingeteilt (42) (siehe Tabelle 9 und Abbildung 2). Dieser Score wurde für die PIP-Gelenke II-V evaluiert. Die Einteilung der Synovitis im PIP-Gelenk I wurde im Rahmen der Studie analog vorgenommen.

Tabelle 9: Semiquantitativer Synovitis-Score für die PIP-Gelenke (42)

Synovitis-Grad	Befund
Grad 0 (normal)	Kein Erguss
Grad 1 (mild)	Gelenkkapsel ist unterhalb des Caput der Phalanx proximalis
Grad 2 (mäßig)	Gelenkkapsel ist in Höhe des Caput der Phalanx proximalis
Grad 3 (schwer)	Gelenkkapsel ist oberhalb des Caput der Phalanx proximalis

Abbildung 2: Semiquantitativer Synovitis-Score für die PIP-Gelenke im palmaren Longitudinalschnitt



3.4.2.1.2 Synovitis in MCP-, MTP- und Daumensattel-Gelenken

Die Gelenkregion zwischen Os metacarpale und Phalanx proximalis wurde im dorsalen Longitudinalschnitt, dorsalen Transversalschnitt, palmaren Longitudinalschnitt, palmaren Transversalschnitt und optional im medianen Longitudinalschnitt für MCP I und II sowie im lateralen Longitudinalschnitt für MCP V beurteilt (77). Die Befunde teilte man je nach Lage der Kapsel zum Caput des Os metacarpale in einen semiquantitativen Synovitis-Score ein (44) (siehe Tabelle 10 und Abbildung 3). Dieser Score wurde für MCP-Gelenke II-V entwickelt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Einteilung der Synovitis im MCP-Gelenk I analog vorgenommen.

Das Daumensattelgelenk (DSG) wurde im dorsalen Longitudinalschnitt, dorsalen Transversalschnitt, palmaren Longitudinalschnitt und palmaren Transversalschnitt (77) und die MTP-Gelenke im dorsalem Longitudinalschnitt bzw. Transversalschnitt (78) beurteilt. Die semiquantitative Einteilung von MTP-Gelenken erfolgte je nach Lage der Gelenkkapsel zur Gelenkfläche (43) (siehe Tabelle 11). Da es bis zum Zeitpunkt der Studie keine validierte Einteilung des DSG gab, wurde die Synovitis des DSG analog zu MTP-Gelenken eingeteilt (siehe Tabelle 11 und Abbildung 3).

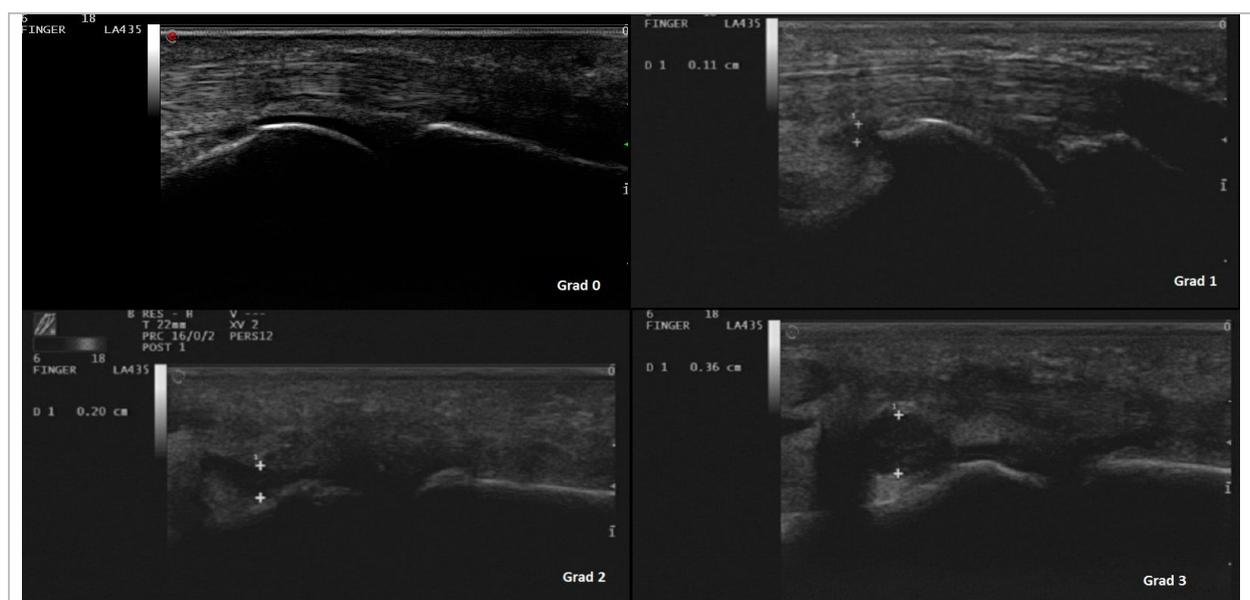
Tabelle 10: Semiquantitativer Synovitis-Score für die MCP-Gelenke (44)

Synovitis-Grad	Befund
Grad 0 (normal)	Kein Erguss
Grad 1 (mild)	Gelenkkapsel ist unterhalb des Caput des Os metacarpale
Grad 2 (mäßig)	Gelenkkapsel ist in Höhe des Caput des Os metacarpale
Grad 3 (schwer)	Gelenkkapsel ist oberhalb des Caput des Os metacarpale

Tabelle 11: Semiquantitativer Synovitis-Score für die MTP-Gelenke (44)

Synovitis-Grad	Befund
Grad 0 (normal)	Kein Erguss
Grad 1 (mild)	Gelenkkapsel ist unterhalb des Caput des Os metatarsale
Grad 2 (mäßig)	Gelenkkapsel ist in Höhe des Caput des Os metatarsale
Grad 3 (schwer)	Gelenkkapsel ist oberhalb des Caput des Os metatarsale

Abbildung 3: Semiquantitativer Synovitis-Score für MCP-Gelenk



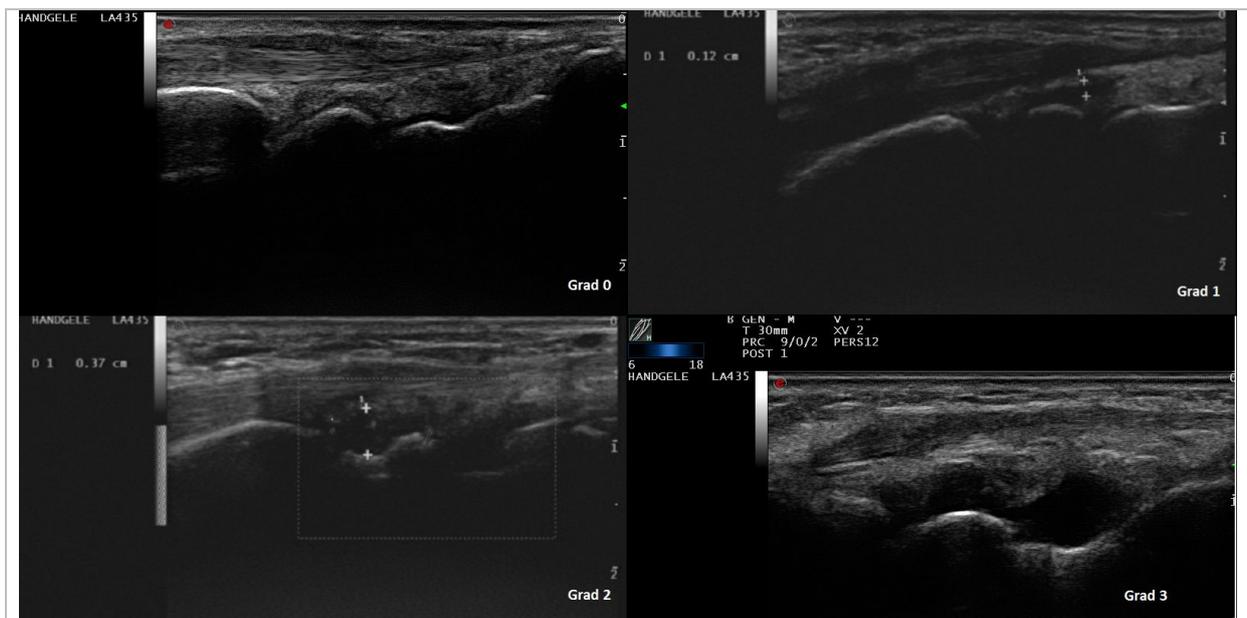
3.4.2.1.3 Synovitis im Handgelenk

Das Handgelenk wurde in folgenden Schnittebenen beurteilt: palmarer Transversalschnitt, palmarer Longitudinalschnitt, dorsaler Transversalschnitt (radial), dorsaler Longitudinalschnitt (radial), dorsaler Transversalschnitt (ulnar), dorsaler Longitudinalschnitt (ulnar) sowie dorsaler Longitudinalschnitt (median) (77). Die semiquantitative Einteilung des Handgelenkes erfolgte je nach Lage der Gelenkkapsel zur Gelenkfläche (43) (siehe Tabelle 12 und Abbildung 4).

Tabelle 12: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Handgelenk (43)

Synovitis-Grad	Befund
Grad 0 (normal)	Kein Erguss
Grad 1 (mild)	Schmale echoarme Linie unterhalb der Gelenkkapsel
Grad 2 (mäßig)	Gelenkkapsel ist parallel zur Gelenkfläche angehoben
Grad 3 (schwer)	Gelenkkapsel ist oberhalb der Gelenkfläche angehoben

Abbildung 4: Semiquantitativer Synovitis Score für Handgelenk im dorsalen Transversalschnitt



3.4.2.2 B-Bild Sonographie großer Gelenke

Bei der arthrosonographischen Untersuchung eines großen Gelenkes wurden mehrere Lokalisationen beurteilt. Wenn sich dabei die Synovitisgrade unterschieden, wurde der höchste Synovitisgrad innerhalb des Gelenkes gewertet und dokumentiert. Die Einteilung der Synovitis in einen semiquantitativen Score erfolgte nach Empfehlungen zur sonographischen Untersuchung von Schultern, Ellenbogen, Hüfte und Knie nach Hartung W. et al. Diese wurden im Rahmen der SOLAR-Studie (**S**onography of **L**arge **J**oints in **R**heumatology) vorgestellt (79).

3.4.2.2.1 Synovitis im Schultergelenk

Um die Strukturen um und im Schultergelenk mit dem funktionell dazugehörigen Acromioclaviculargelenk darzustellen, wurden folgende Schnittebenen verwendet: ventraler Transversalschnitt (Bizepssehne), ventraler Longitudinalschnitt (Bizepssehne), ventraler Transversalschnitt (coracoacromiales Fenster) in Neutralstellung, ventraler Transversalschnitt (coracoacromiales Fenster) in maximaler Außenrotation, ventraler Transversalschnitt

(coracoacromiales Fenster) in maximaler Innenrotation, ventro-lateraler Longitudinalschnitt bzw. Transversalschnitt, dorsaler Longitudinal bzw. Transversalschnitt, axillärer Longitudinalschnitt, und Longitudinalschnitt über dem Acromioclaviculargelenk (80).

Die Synovitis und die Form der Kapselanhebung wurden dabei in zwei Schnittebenen, dem dorsalen Transversalschnitt und axillärem Longitudinalschnitt beurteilt (79) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Schultergelenk (79)

Synovitis-Grad	Befund
Grad 0	Normal
Grad 1	Dorsal: Synovitis nur in Außenrotation Axillär: Kapselanhebung konkav
Grad 2	Dorsal: Synovitis in mehreren Positionen Axillär: Kapselanhebung gerade
Grad 3	Deutliche konvexe Kapselabhebung dorsal und axillär

3.4.2.2.2 Synovitis im Ellenbogengelenk

Die Untersuchung des Ellenbogengelenk erfolgte anhand der DEGUM-Standardschnitte: ventraler Longitudinalschnitt (humeroradial), ventraler Longitudinalschnitt (humeroulnar), ventraler Transversalschnitt über der Trochlea, dorsaler Longitudinalschnitt (Fossa olecrani) und dorsaler Transversalschnitt (Fossa olecrani). Optional erfolgten bei eingeschränkter Beurteilbarkeit der distale dorsale Longitudinalschnitt, der ventrale Transversalschnitt über dem Radiusköpfchen, der laterale Longitudinalschnitt (homeroradial) sowie der mediale humeroulnare Longitudinalschnitt (humeroulnar) (81). Die Synovitis und die Form der Kapselanhebung wurden dabei in ventralen Longitudinalschnitten (humeroulnar und humeroradial), die Füllung der Fossa olecrani im dorsalen Longitudinalschnitt beurteilt (siehe Tabelle 14) (79).

Tabelle 14: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Ellbogengelenk (79)

Synovitis-Grad	Befund
Grad 0	Normal
Grad 1	Kapsel parallel zum Humerus, fossa olecrani teilweise gefüllt
Grad 2	Kapsel weitgehend gerade, parallel zur Hautoberfläche, fossa olecrani komplett gefüllt
Grad 3	Kapsel konvex angehoben, Synovitis über die fossa olecrani hinaus

3.4.2.2.3 Synovitis im Hüftgelenk

Für die Untersuchung des Hüftgelenks verwendete man folgende Schnittebenen: ventraler Longitudinalschnitt, ventraler Transversalschnitt, lateraler Longitudinalschnitt (Hüftgelenk), lateraler Longitudinalschnitt (Trochanter), lateraler Transversalschnitt (Trochanter) und optional dorsaler Schrägschnitt (82). Bei der Einteilung in den Synovitis-Score wurde die Form der Kapselanhebung in ventralen Longitudinalschnitten beurteilt (siehe Tabelle 15) (79).

Tabelle 15: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Hüftgelenk (79)

Synovitis-Grad	Befund
Grad 0	Normal
Grad 1	Kapselanhebung konkav
Grad 2	Kapselanhebung gerade
Grad 3	Kapselanhebung konvex

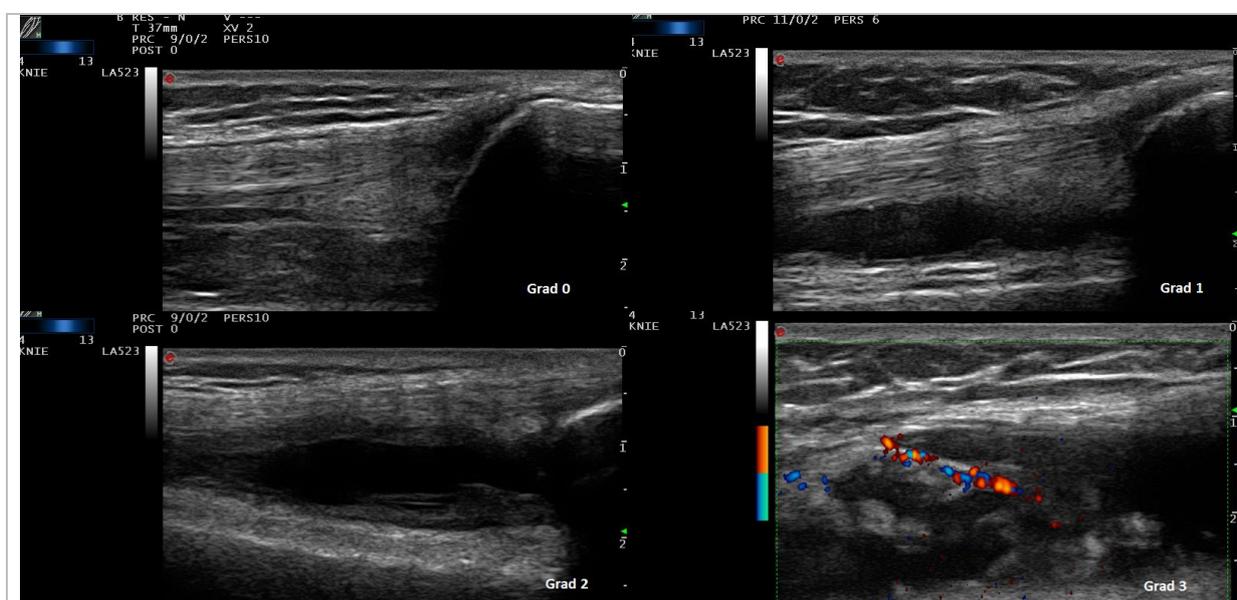
3.4.2.2.4 Synovitis im Kniegelenk

Die sonographische Untersuchung des Kniegelenkes erfolgte im suprapatellaren Longitudinalschnitt, suprapatellaren Transversalschnitt, infrapatellaren Longitudinalschnitt, medialen Longitudinalschnitt, lateralen Longitudinalschnitt, medialen dorsalen Longitudinalschnitt, intercondylären dorsalen Longitudinalschnitt und intercondylären dorsalen Transversalschnitt. Der suprapatellare Longitudinalschnitt wurde in maximaler Anspannung des Musculus quadriceps femoris durchgeführt, um eine Synovitis im Recessus suprapatellaris nachzuweisen (41). Bei der Einteilung in den Synovitis-Score wurde die Form der Kapselanhebung im suprapatellarem, medialen, lateralen und dorsalen Longitudinalschnitten beurteilt (siehe Tabelle 16 und Abbildung 5) (79).

Tabelle 16: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Kniegelenk (79)

Synovitis-Grad	Befund
Grad 0	Normal
Grad 1	Suprapatellar: geringe parallele Kapselanhebung Medial/lateral: Kapsel verläuft parallel zum Knochen Dorsal: Kapsel in Gelenkspalthöhe zum Gelenkspalt zeigend
Grad 2	Suprapatellar: ventral geradlinige Kapselanhebung Medial/lateral/dorsal: Kapsel ist auch in Gelenkspalthöhe angehoben, nicht konvex
Grad 3	Konvexe Kapselanhebung ventral und in Gelenkspalthöhe

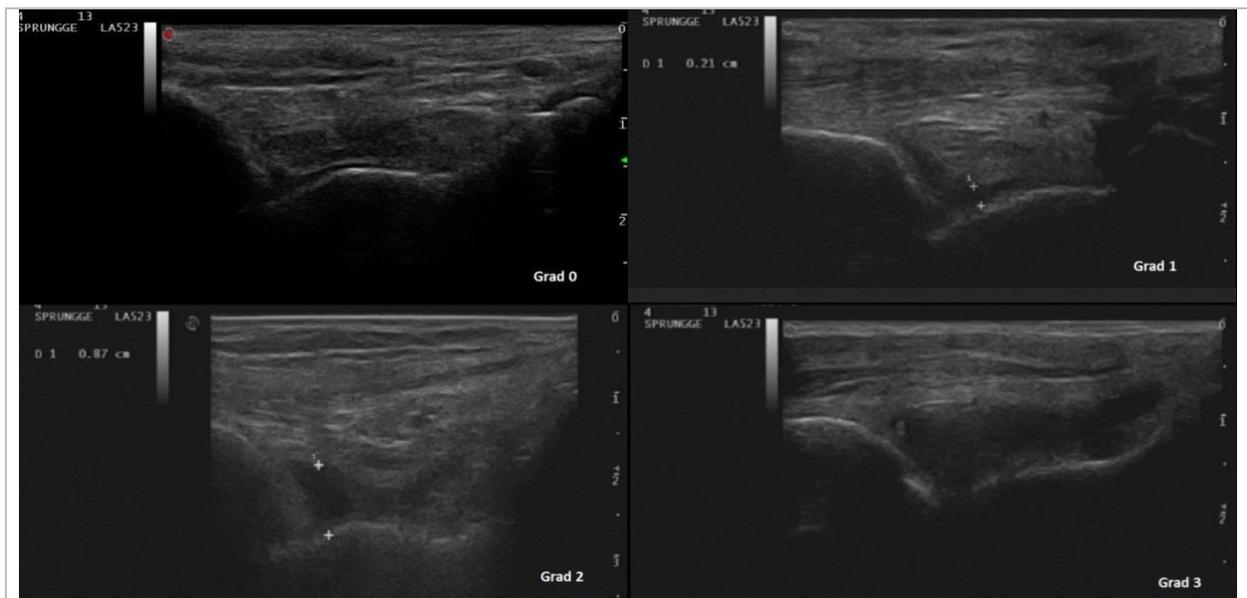
Abbildung 5: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Kniegelenk im suprapatellaren Longitudinalschnitt



3.4.2.2.5 Synovitis im Sprunggelenk

Das obere Sprunggelenk zwischen Tibia und Talus sowie die perimaleolären Sehnen wurden mit Hilfe des anterioren Longitudinalschnittes, anterioren Transversalschnittes, lateralen Longitudinalschnittes, lateralen Transversalschnittes, medialen Longitudinalschnittes, medialen Transversalschnittes, posterioren Longitudinalschnittes und posterioren Transversalschnittes untersucht (78). Weil es bis zum Zeitpunkt der Studie keine Empfehlungen zum Synovitis-Scoring des Sprunggelenkes gab, wurde die Synovitis im Sprunggelenk analog zum Ellenbogengelenk semiquantitativ eingeteilt (siehe Tabelle 14 und Abbildung 6).

Abbildung 6: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Sprunggelenk (79)



3.4.2.3 Messung der Perfusion im Power-Doppler

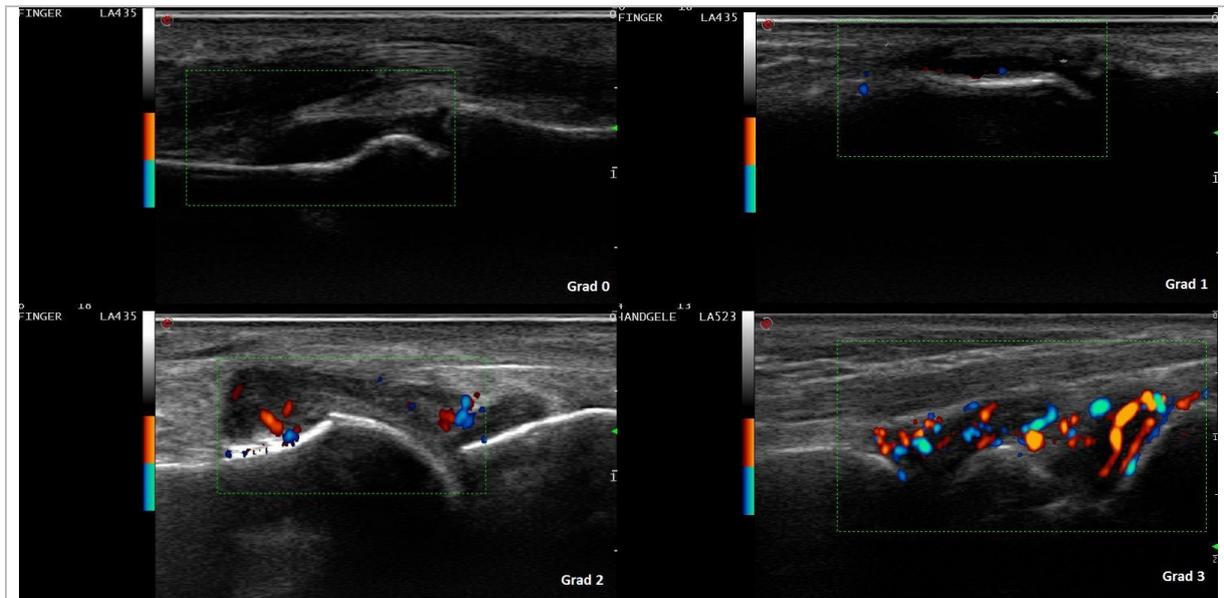
Um die Perfusion eines Gelenkes sehen zu können, musste der PD-Modus aktiviert werden. Die „box“ wurde am oberen Bildrand positioniert, der Schallkopf nur leicht aufgesetzt und das Gelenk in neutraler Stellung fixiert. Die PRF wurde zwischen 750 und 1000 kHz eingestellt. Für tiefer liegende Strukturen wie das Hüft-, Schulter- und Sprunggelenk, musste eine niedrigere PRF eingestellt werden (38).

Zur Einteilung der Perfusion wurde ein semiquantitativer Score angewendet, der auf der Beurteilung intraartikulärer und intrasynovialer Farbsignale basiert (83) (siehe Tabelle 17 und Abbildung 7).

Tabelle 17: Semiquantitativer PD-Synovitis-Score (83)

Perfusionsgrad	Signalstärke/ Flussmenge
Grad 0	kein erkennbares Signal (keine Farbpixel)/ kein Fluss
Grad 1	einzelne Dopplersignale (3 einzelne oder 2 einzelne und 1 konfluierendes Farbsignal)/ wenig Fluss
Grad 2	mehrere konfluierende Signale/ (unter 50% des Gelenkbereiches)/ deutlicher Fluss
Grad 3	nahezu komplette Ausfüllung des Gelenkbereiches mit konfluierenden Dopplersignalen (über 50%)/ starker Fluss

Abbildung 7: Semiquantitativer PD-Synovitis-Score



3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 20 sowie Excel 2013. Zusätzlich wurde mithilfe vom Herrn Rüdiger Laubender, vom IBE München, das Programm R Version 2.13.1 zum Erstellen des Bowker-Tests und Mixed-Effekts Modellen verwendet (siehe Anhang 6).

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt konnten 50 Patienten mit RA in die Studie aufgenommen werden. Die Patientendaten wurden zum Zeitpunkt 0 (BL) und im Rahmen zweier Verlaufsuntersuchungen (FU1 und FU2) erhoben und ausgewertet. Die BL-Charakteristika sind in der Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: BL-Charakteristika aller eingeschlossenen Patienten mit RA

	n=50
Alter	60±15 Jahre, Maximum 87 Jahre, Minimum 30 Jahre
Geschlecht	82% (n=41) weiblich
Krankheitsdauer	12±9,7 Jahre, Maximum 40 Jahre, Minimum 1 Jahr
Erosivität	erosiv 48% (n=24) / nicht erosiv 52% (n=26)
RF	positiv 82 % (n= 41) / negativ 18% (n=9)
ACPA	positiv 73% (n=35) / negativ 27% (n=13)

Ein Drittel (28%) der Patienten erhielt eine Monotherapie mit MTX (n=10), Leflunomid (n=3) oder Prednisolon (n=4, mittlere Prednisolondosis als Monotherapie 4.4±1.1 mg), ein weiteres Drittel (34%) eine Kombinationstherapie aus DMARD und einem Biologikum und 18% wurden mit der Kombination aus MTX und niedrig dosiertem Prednisolon behandelt (Tabelle 19). Bei zwei Patienten war entweder keine systemische Therapie indiziert oder es erfolgte eine kurzfristige Therapie mit einem NSAR.

Während der Studie erfolgte in einem Fall eine Therapieänderung von Etanercept auf Rituximab im Zeitraum zwischen BL und FU1. Alle anderen Patienten behielten ihre Basistherapie bei.

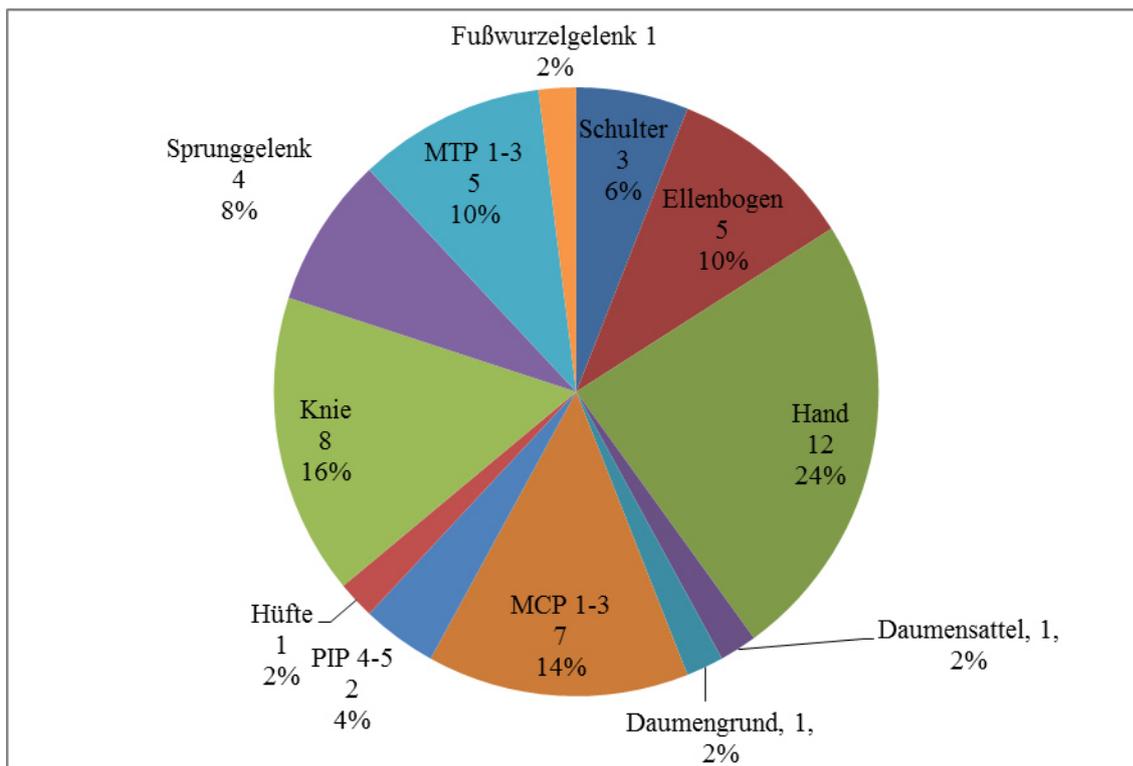
Tabelle 19: Medikamentöse Therapie

	Therapie	Anzahl	Anteil %
DMARD	MTX 7.5-20 mg, mittlere Dosis 13.2±4.8	34* °	68 %
	Leflunomid 10-20 mg	7*	14 %
	DMARD Kombination	3°	6 %
Biologikum		17*	34 %
Prednisolon	mittlere Dosis 4.9±3.4	25	50 %

*in 12 Fällen erfolgte eine Kombinationstherapie von Biologikum mit MTX, in 3 Fällen mit Leflunomid
° in allen Fällen der Kombinationstherapie erhielten die Patienten auch MTX

Am häufigsten wurden mit 62% die Gelenke der oberen Extremität punktiert, wobei das Handgelenk bei einem Viertel aller Patienten betroffen war (24%), gefolgt von MCP-Gelenken (14%) und vom Ellenbogen (10%). Das am meisten punktierte Gelenk der unteren Extremität war das Kniegelenk (16%) (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Gelenkverteilung (Gelenk, Anzahl, Prozent)

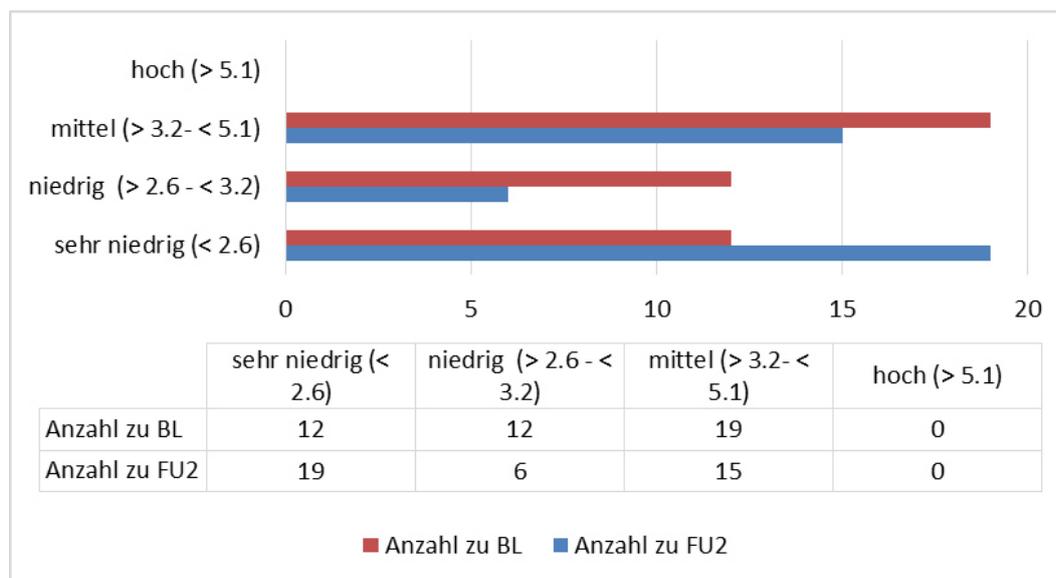


4.2 Auswertung der erhobenen Parameter im Verlauf

4.2.1 DAS 28, BKS und HAQ

DAS 28 war zu BL niedrig und blieb im Verlauf niedrig (Mittelwert zu BL (n=43) 3.2 ± 1.0 , zu FU2 (n=42) 2.7 ± 1.2). Im T-Test gepaarter Differenzen (n=38) verbundener Stichproben war die Differenz der Mittelwerte von 0.36 nicht signifikant (p-Wert 0.23, Standardabweichung 0.94). Da Patienten mit einem DAS28 BL-Wert von größer als 5.1 die Einschlusskriterien nicht erfüllten, lag der höchste gemessener DAS 28 BL-Wert bei 4.97, bei FU2 wurde kein DAS 28-Wert über 5.0 erhoben. Die Subgruppenanalyse nach DAS 28 Kategorien erbrachte folgende Ergebnisse: die Anzahl der gemessenen niedrigen Krankheitsaktivität reduzierte sich zwischen BL und FU2 um die Hälfte (von 11 bei BL auf 6 bei FU2), während die Anzahl der Patienten mit einer sehr niedrigen KA von 13 bei BL auf 20 bei FU2 anstieg. Die Anzahl der gemessenen Werte im mittleren Bereich ging von 19 bei BL auf 16 bei FU2 leicht zurück (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9: Zu BL und FU2 gemessener und in Subgruppen eingeteilter DAS 28



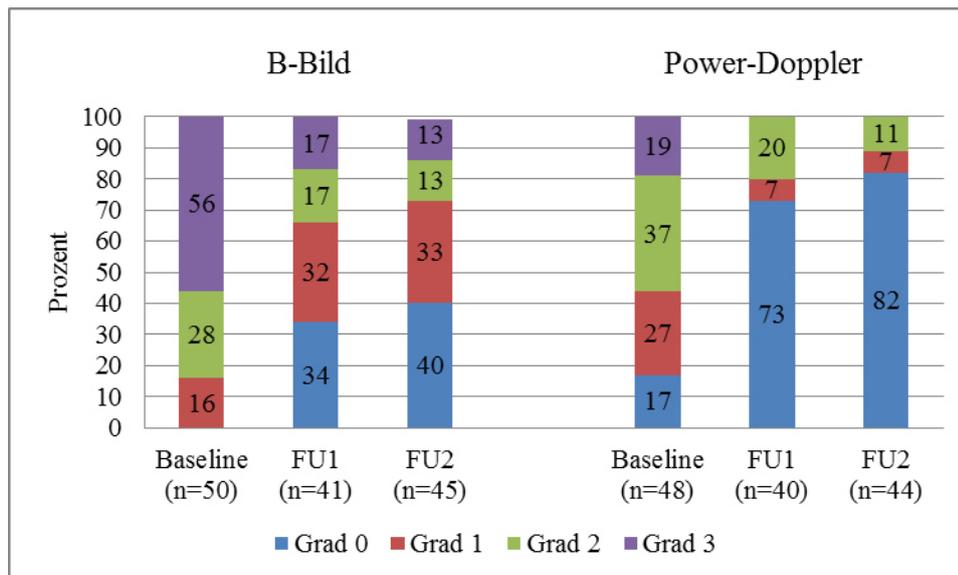
Die BKS blieb während des gesamten Zeitraums unverändert im niedrig normalen Bereich (Median zu BL (n=46) 10.0, zu FU2 (n=44) 10.0). Dabei lagen bei den meisten Patienten die Werte stets innerhalb der altersadjustierten Normgrenzen, in zwei Fällen waren sie grenzwertig hoch (BL 24.0, FU2 22.0), bei weiteren zwei hoch (BL 58.0 bzw. 52.0; FU2 66.0 bzw. 44.0). Der maximale BKS-Wert lag bei 108 mm/h (BL), ging jedoch zu FU2 auf 14 mm/h zurück.

Der zu BL (n=47) gemessene HAQ-Mittelwert von 0.9 entsprach einer leichten funktionellen Beeinträchtigung und ging bei FU1 auf 0.73 (n=46) und bei FU2 auf 0.63 (n=46) zurück. Im T-Test gepaarter Differenzen verbundener Stichproben (n=44) war die Differenz zwischen BL- und FU1-Werten mit 0.26 hoch signifikant (p-Wert<0.01, Standardabweichung 0.4). Die Differenz zwischen BL- und FU2-Werten war mit 0.24 etwas niedriger (p-Wert<0.05, Standardabweichung 0.6). Zwischen FU1 zu FU2 konnte keine signifikante Veränderung der HAQ-Werte festgestellt werden (Differenz 0.04, p-Wert= 0.6). Bei zwei Drittel der Patienten (66%, n= 33) lag der HAQ-Wert zu BL, zu FU1 sowie zu FU2 stets unter 1.0. Ein Viertel (26%, n=13) der Patienten gab zu BL eine moderate bis schwere Beeinträchtigung an, die über den Verlauf in den meisten Fällen (in 9 von 13 Patienten) unter den Wert von 1.0 zurückging. Lediglich bei vier Patienten lag bei BL-Wert eine schwere Beeinträchtigung vor (HAQ 2- 2.9) und blieb bei zwei dieser Patienten auch bei FU2 hoch (HAQ 2.4 und 2.5).

4.2.2 Arthrosonographie

Zu BL zeigten sich sowohl im B-Bild, als auch im PD-Bild Zeichen hochgradiger Aktivität (B-Bild im Median Grad 3, PD im Median Grad 2), die zu FU1 deutlich zurückgingen und auch bei FU2 niedrig blieben (FU1 und FU2 Median B-Bild Grad 1, PD Grad 0). Bei über 50% aller Patienten lag zum Zeitpunkt der Punktion sowohl ein Erguss Grad 3 als auch eine Hyperperfusion von mindestens Grad 2 vor (siehe Abbildung 10). Bei FU1 war bei 73% der Patienten kein intraartikuläres PD-Signal mehr nachweisbar, bei FU2 bei 82%. Ein PD-Signal vom Grad 3 wurde weder bei FU1 noch FU2 erfasst. Auch im B-Bild war eine Reduktion der hochgradigen Befunde Grad 3 und Grad 2 (von insgesamt 84% bei BL auf 26% bei FU2) sowie eine Verdoppelung der niedriggradigen Befunde von Grad 0 und Grad 1 deutlich sichtbar (von insgesamt 44% bei BL auf 89% bei FU2).

Abbildung 10: Übersicht prozentualer Anteile von B-Bild und PD-Graden zu BL, FU1 und FU2



Mithilfe des Bowker-Tests konnte gezeigt werden, dass sowohl im B-Bild als auch im PD-Bild eine hoch signifikante Veränderung im Verlauf zwischen den Werten von BL und FU1 sowie BL und FU2 stattfand (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21). So ließen sich keine Patienten finden, deren B-Bild-Grade sich zwischen BL und FU1 oder zwischen BL und FU2 von einem niedrigeren Grad in einen höheren verschlechterten (in der Tabelle rote Felder). Im PD-Bild konnte ein Fall detektiert werden, bei dem es zwischen BL und FU1 zu einem Werteanstieg kam (von Grad 1 zu BL auf Grad 2 zu FU1). Zwischen BL und FU2 wurde im PD-Bild kein einziger Werteanstieg detektiert. Die restlichen Werte blieben entweder innerhalb ihrer vorherigen Grade (in der Tabelle blau) oder es kam zu einem Wechsel in einen niedrigeren Grad (in der Tabelle grün). So blieben zwischen BL und FU1 sowie BL und FU2 12 Werte im B-Bild und 9 bzw. 11 Werte im PD-Bild unverändert. Bei 29 Werten erfolgte im B-Bild zwischen BL und FU1 ein Wechsel in die niedrigere Kategorie, wobei sich die größte Anzahl von Grad 3 zu Grad 1 (n=9) und Grad 3 zu Grad 0 (n=6) verbesserte, zwischen BL und FU2 waren es 33 Werte (mit dem größten Wechsel von Grad 3 zu Grad 1 (n=12) und von Grad 2 zu Grad 0 (n=7)). Im PD-Modus verbesserten sich 29 bzw. 36 Werte zwischen BL und FU1 bzw. BL und FU2 in eine niedrigere Kategorie, wobei die meisten Werte zwischen BL und FU1 von Grad 1 auf Grad 0 (n=11) oder Grad 2 auf Grad 0 (n=9) sowie zwischen BL und FU2 von Grad 2 auf Grad 0 (n=12) oder von Grad 1 auf Grad 0 (n=10) wechselten.

Tabelle 20: Bowker-Test zur Darstellung der Veränderung der Grade im B-Bild im Verlauf

		B-Bild Grade zu FU1				p-Wert<0.01
		0	1	2	3	
B-Bild Grade zu BL	0	0	0	0	0	
	1	5	2	0	0	
	2	3	2	3	0	
	3	6	9	4	7	
		B-Bild Grade zu FU2				p-Wert<0.01
		0	1	2	3	
B-Bild Grade zu BL	0	0	0	0	0	
	1	4	1	0	0	
	2	7	2	5	0	
	3	7	12	1	6	
		B-Bild Grade zu FU2				p-Wert>0.05
		0	1	2	3	
B-Bild Grade zu FU1	0	9	2	0	0	
	1	5	8	0	0	
	2	1	2	3	0	
	3	0	1	1	5	

Tabelle 21: Bowker-Test zur Darstellung der Veränderung der Grade im PD im Verlauf

		PD zu FU1				p-Wert<0.01
		0	1	2	3	
PD zu BL	0	5	0	0	0	
	1	11	0	1	0	
	2	9	2	4	0	
	3	4	0	3	0	
		PD zu FU2				p-Wert<0.01
		0	1	2	3	
PD zu BL	0	6	0	0	0	
	1	10	1	0	0	
	2	12	2	4	0	
	3	7	0	1	0	
		PD zu FU2				p-Wert>0.05
		0	1	2	3	
PD zu FU1	0	25	1	0	0	
	1	2	0	1	0	
	2	3	0	4	0	
	3	0	0	0	0	

Zwischen FU1 und FU2 konnte weder im B-Bild noch im PD-Bild eine signifikante Veränderung festgestellt werden (p-Wert>0.05). Die meisten Werte blieben innerhalb ihrer Kategorien (25 im B-Bild, 29 im PD-Bild), die Anzahl der Werte, die sich in diesem Zeitraum verbesserte, war gering.

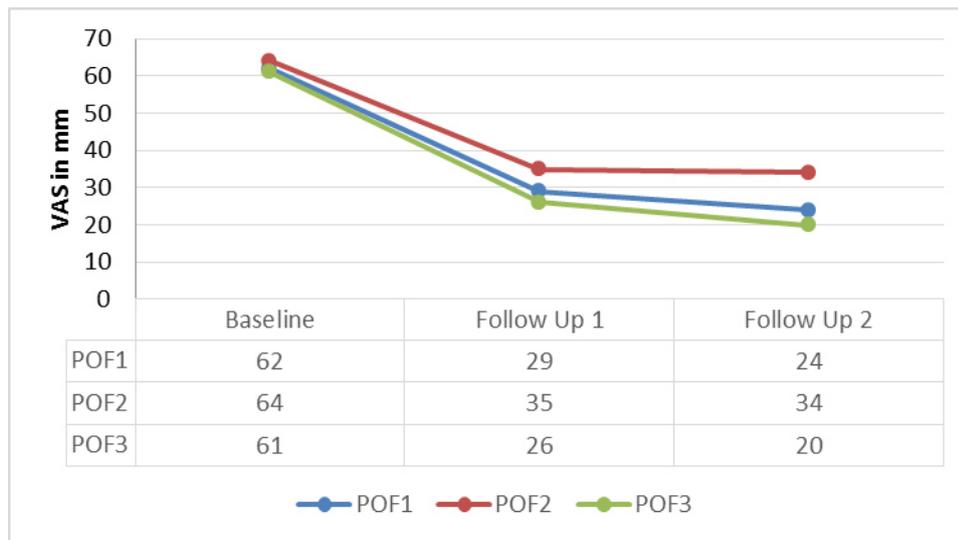
4.2.3 POF

Die Zufriedenheit mit dem Ergebnis der durchgeführten Injektion (POF 4) war eine Woche nach der Injektion im Median sehr hoch (FU1 VAS 90.0) und stieg nach vier Wochen noch etwas an (FU2 VAS 92.5).

Bei der Frage, ob der aktuelle Zustand bezüglich des betroffenen Gelenkes dauerhaft akzeptabel sei (POF 5), gaben bei BL (n=48) lediglich vier Patienten eine Ja-Antwort. Bei FU1 stieg die Akzeptanz um das Sechsfache auf 54% Ja-Antworten und zum FU2 auf 76% Ja-Antworten an. Für 11 Patienten war der Zustand des betroffenen Gelenkes auch nach vier Wochen inakzeptabel, wobei drei von diesen Patienten im B-Bild und PD-Bild Synovitis Grad 2 aufwiesen, die restlichen Patienten hatten niedriggradige Befunde im B-Bild (Grad 1) und DP-Bild (Grad 0).

Die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (POF 1) und in üblichen Aktivitäten (POF 2) durch das betroffene Gelenk sowie Schmerz im Gelenk selbst (POF 3) wurden mithilfe des linearen Mixed-Effekts-Modells (Regressionsanalyse von zufälligen (Patient) und festen (Zeitpunkt) Effekten bei wiederholten Messungen) analysiert. Die resultierenden Mittelwerte waren bedingte Mittelwerte, adjustiert um Messfehler und Berücksichtigung der Korrelation des Endpunktes mit der Zeit innerhalb ein und desselben Patienten. Die anfänglich hohen BL POF-Werte 1-3 (VAS 62.0, 64.0, 61.0) gingen nach einer Woche hoch signifikant um mindestens 50% zurück (FU1 VAS 29.0, 35.0, 26.0; p-Wert<0.01). Zu FU2 erfolgte eine weitere geringfügige Abnahme der Werte, die jedoch nicht signifikant war (FU2 VAS 24.0, 34.0, 20.0; p-Wert= 0.5) (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Rückgang Mittelwerte POF 1-3 im Verlauf



Auch bei Abfrage von Schmerz im Gelenk mittels 5-Punkte Likert Skala (POF 6) war ein signifikanter Rückgang (p -Wert <0.01) von Angabe „stark“ (Median 2.7) zu BL auf „leicht“ (Median 1.1) zu FU1 und eine geringe Abnahme zu FU2 (0.89, p -Wert=0.5) zu sehen.

4.3 Korrelation

4.3.1 POF, HAQ und DAS 28

Die Korrelationen zwischen POF 1-3, HAQ und DAS 28 wurden mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson errechnet (siehe Tabelle 22). Zwischen POF 1-3 untereinander bestand zu allen drei Zeitpunkten ein hoher linearer Zusammenhang (Korrelationskoeffizient POF 1/POF 2 BL 0.89, FU1 0.84, FU2 0.67; POF 1/POF 3 BL 0.84, FU1 0.94, FU2 0.95; POF 2/POF 3 BL 0.80, FU1 0.78, FU2 0.64). Die Korrelationen waren zu allen Zeitpunkten hoch signifikant (p -Wert <0.01). Auch zwischen dem HAQ und POF 1-3 konnte zu allen Zeitpunkten eine hoch signifikante Korrelation festgestellt werden (p -Wert <0.01), wobei die Korrelationskoeffizienten deutlich geringer waren, als zwischen den POF 1-3 Werten (HAQ/POF 1 BL 0.45, FU1 0.59, FU2 0.56, HAQ/POF 2 BL 0.46, FU1 0.61, FU2 0.51, HAQ/POF 3 0.53, 0.55, 0.60).

Es konnte gezeigt werden, dass POF 3 und DAS 28 miteinander sowohl zu BL als auch zu FU2 mäßig korrelierten (BL Korrelationskoeffizient 0.3, p -Wert <0.05 ; FU2 Korrelationskoeffizient 0.48, p -Wert <0.01). Weiterhin korrelierten DAS 28 und POF 1 zu FU2 (FU2 Korrelationskoeffizient 0.42, p -Wert <0.01).

Tabelle 22: Pearson-Korrelationen zwischen den POF, DAS 28 und HAQ zu den Zeitpunkten BL, FU1 und FU 2 (*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. **. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.)

		BL			FU1			FU2		
		POF 1	POF 2	POF 3	POF 1	POF 2	POF 3	POF 1	POF 2	POF 3
POF1	Korrelation nach Pearson	-	0,89**	0,84**	-	0,84**	0,94**	1	0,67**	0,95**
	Signifikanz (2-seitig)	-	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001
	N	-	50	50	-	47	47	46	46	46
POF2	Korrelation nach Pearson	-	-	0,80**	-	-	0,78**	-	-	0,64**
	Signifikanz (2-seitig)	-	-	0	-	-	0	-	-	0
	N	-	-	50	-	-	47	-	-	46
HAQ	Korrelation nach Pearson	0,45*	0,46**	0,53**	0,59**	0,61**	0,55**	0,56*	0,51**	0,60**
	Signifikanz (2-seitig)	0,002	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
	N	47	47	47	46	46	46	46	46	46
DAS 28	Korrelation nach Pearson	0,23	0,13	0,31*	-	-	-	0,42*	0,28	0,48**
	Signifikanz (2-seitig)	0,14	0,41	0,04	-	-	-	0,006	0,08	0,001
	N	43	43	43	-	-	-	42	42	42

Die Korrelationen mit POF 6 wurden mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman errechnet (siehe Tabelle 23). Zwischen POF 6 und POF 1-3 bestand zu allen drei Zeitpunkten ein deutlicher linearer Zusammenhang, (POF 1/POF 6 BL 0.77, FU1 0.72, BL2 0.78; POF 2/POF 6 BL 0.72, FU1 0.57, FU2 0.54; p-Werte<0.001), dabei wiesen POF 3 und POF 6 einen sehr hohen Zusammenhang auf (POF 3/POF 6 BL 0.87, FU1 0.73, FU2 0.82, p-Werte 0.0). Die Korrelation von POF 6 mit HAQ war stets signifikant, wobei der Korrelationskoeffizient etwas niedriger war, als zwischen POF 6 und POF 1-3 (p-Wert<0,01, HAQ/POF 6 0.52, 0.55, 0.72). DAS28 und POF6 korrelierten miteinander mäßig zu FU2 (DAS28/POF 6 0.48, p-Wert<0.05).

Tabelle 23: Spearman-Korrelationen zwischen POF 6 und POF 1-3, DAS 28 und HAQ zu den Zeitpunkten BL, FU1 und FU 2 (. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.)**

		BL			FU1			FU2		
		POF 1	POF 2	POF 3	POF 1	POF 2	POF 3	POF 1	POF 2	POF 3
POF 6	Korrelation nach Spearman	0,76*	0,71*	0,87**	0,72*	0,58*	0,73**	0,78*	0,54*	0,82**
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	49	49	49	47	47	47	46	46	46
		-	DAS 28	HAQ	-	DAS 28	HAQ	-	DAS 28	HAQ
POF 6	Korrelation nach Spearman	-	0,28	0,52**	-	-	0,55**	-	0,48	0,72**
	Signifikanz (2-seitig)	-	0,7	<0,001	-	-	<0,001	-	0,001	<0,001
	N	-	42	46	-	-	46	-	42	46

4.3.2 POF und US

Die Korrelationen zwischen POF (POF 1-3, POF 6) und den Ultraschallbefunden wurden mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman errechnet. Um die Veränderung der Werte im zeitlichen Verlauf zu berücksichtigen, wurden von allen Variablen Differenzen gebildet, wobei der BL Wert von FU1 bzw. von FU2 subtrahiert wurde. Anschließend wurde der lineare Zusammenhang zwischen den resultierenden Differenzwerten untersucht (siehe Tabelle 24). Die Korrelation zwischen B-Bild, POF 1 und POF 3 war sowohl zwischen FU1/BL als auch zwischen FU2/BL nur mäßig und nicht signifikant (p-Wert>0,05, Korrelationskoeffizienten zwischen 0.25 und 0.29) zwischen B-Bild und POF 2 sehr gering (p-Wert>0.05, Korrelationskoeffizient FU1/BL 0.14, Korrelationskoeffizient FU2/BL 0.05). Die Korrelationen zwischen PD-Werten und POF 1-3 Werten waren zwischen FU1/BL sehr gering (p-Wert>0.05, Korrelationskoeffizienten zwischen -0.03 und 0.17), zwischen FU2/BL etwas höher, jedoch nicht signifikant (p-Wert>0.05, Korrelationskoeffizienten zwischen 0.25 und 0.28).

Eine mäßige signifikante Korrelation konnte zwischen PD-Werten und POF 6 (siehe Tabelle 24) sowie PD-Werten und B-Bild zwischen FU1/BL detektiert werden (p-Wert<0.05, 0.34, 0.36).

Tabelle 24: Spearman-Korrelationen zwischen den Differenzwerten von POF 1-3, POF 6 und Ultraschallbefunden (*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.)

		FU1/BL (Differenz FU1-BL)				FU2/BL (Differenz FU2-BL)			
		POF 1	POF 2	POF 3	POF 6	POF 1	POF 2	POF 3	POF 6
B-Bild	Korrelation nach Spearman	0,25	0,14	0,28	0,297	0,25	0,05	0,29	0,25
	Signifikanz (2-seitig)	0,12	0,39	0,84	0,066	0,10	0,72	0,06	0,10
	N	41	41	40	39	44	44	44	43
PD-Bild	Korrelation nach Spearman	0,092	-0,033	0,17	,335*	0,28	0,26	0,25	0,29
	Signifikanz (2-seitig)	0,578	0,843	0,301	0,04	0,08	0,10	0,11	0,07
	N	39	39	39	38	42	43	42	41

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Mit der vorliegenden prospektiven Kohortenstudie wurde untersucht, inwiefern ein auf ein Einzelgelenk bezogener POF (76) ein geeignetes klinisches Instrument zur Beurteilung einer therapeutischen Intervention (IS) an einem Einzelgelenk darstellt. Diesem POF wurden etablierte zusammengesetzte Verlaufsparemeter, in die naturgemäß andere Messgrößen mit einfließen, gegenübergestellt. Bei insgesamt 50 eingeschlossenen Patienten mit RA wurden dabei die Beeinträchtigungen durch das betroffene Gelenk vor der Intervention sowie nach einer und nach vier Wochen post interventionem erfasst. Diese Daten wurden mit Ultraschallbefunden, BKS, Abfrage des Schmerzes auf einer 5-Punkte Likert Skala und validierten globalen Scores (DAS28 und HAQ) verglichen und auf einen Zusammenhang hin untersucht. Bereits eine Woche nach der therapeutischen Intervention zeigte sich eine hoch signifikante Verbesserung sowohl der Ultraschallbefunde, des HAQ und in der 5-Punkte Likert Skala, als auch im zu untersuchenden POF. Diese Verbesserung hielt im Verlauf an. Der DAS 28 sowie die BKS veränderten sich im Verlauf nicht signifikant und scheinen den Erfolg einer IS nicht abbilden zu können. Es konnte eine signifikante, mäßige Korrelation zwischen POF 1-3, POF 6 und HAQ sowie zwischen Abfrage des Schmerzes im Gelenk und dem DAS28 gezeigt werden. Ein linearer Zusammenhang zwischen den zu untersuchendem POF und Ultraschallbefunden konnte nicht gezeigt werden. Eine signifikante, geringe Korrelation wurde lediglich zwischen PD-Bild und der Abfrage des Schmerzes auf einer 5-Punkte Likert Skala deutlich.

5.2 Diskussion der Methoden

Die zur Validierung von einzelgelenkbezogenen POF erstellte Studie umfasste die modifizierte deutschsprachige Form von einzelgelenkbezogenen POF, welche auf einer 100 mm VAS Skala die Beeinträchtigung durch das betroffene Gelenk im Allgemeinbefinden und in der täglichen Aktivität sowie den Schmerz im Gelenk erfassten. Diese einzelgelenkbezogenen POF wurden im Rahmen einer klinischen Studie mit drei unterschiedlichen entzündlichen Gelenkerkrankungen validiert (Psoriasisarthritis, RA, Spondylarthritis), wobei aufgrund des multizentrischen, randomisierten, doppel-blinden und placebokontrollierten Studiendesigns die Wirksamkeit der therapeutischen Intervention unklar war (76).

In die vorliegende Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die an RA erkrankt waren und eine niedrige bis moderate KA aufwiesen. Als therapeutische Intervention wurde die IS durchgeführt, welche in der Leitlinie der DGRh als Teil der Therapie von Synovialitiden empfohlen wird (55), deren Erfolgsquote bei ca. 75% gemessen wurde (84) und deren positiver Langzeiteffekt auf radiologische Progression nachgewiesen wurde (85). Dabei stellte das Studiendesign mit zwei follow-up Zeitpunkten innerhalb eines Monats ein Problem dar, da die Follow-up Untersuchungen mit Anwesenheit in der Ambulanz und dadurch mit teilweise sehr langen Anfahrtszeiten verbunden waren. Vor allem das Fehlen der Daten zum ersten Untersuchungszeitpunkt nach einer Woche führte dazu, dass 7 Patienten nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Um die Daten der einzelgelenkbezogenen POF und HAQ zu erhalten, wurden die POF für FU1 sechs Patienten zum eigenständigen Ausfüllen zugeschickt und die fehlenden US-Befunde in Kauf genommen.

Im Gegensatz zu der Untersuchung von Heald et al. (76), in der die einzelgelenkbezogenen POF mit körperlicher Untersuchung (Schmerzhaftigkeit und Schwellung auf einer 4-Punkte Skala) verglichen wurden, wurde in der vorliegenden Studie das Ansprechen auf die IS auch mithilfe der AS objektiviert und im Verlauf beobachtet. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass die AS ein valides und reproduzierbares Instrument zur Detektion einer Synovitis darstellt und eine höhere Sensitivität, als die körperliche Untersuchung aufweist (37, 38, 86). Insbesondere die PD-Sonographie, mit einer Sensitivität von 88% und Spezifität von 97% (37, 38), gilt als geeignetes Instrument zum Nachweis einer entzündlichen Aktivität und um die entzündliche Aktivität im Verlauf nach einer medikamentösen Therapie zu evaluieren. Zudem konnten Strunk et al. zeigen, dass eine IS zu einer signifikanten Reduktion der intraartikulären Perfusion führt (87).

Die arthrosonographischen Untersuchungsbefunde wurden standardisiert nach den Richtlinien der DEGUM und EULAR (45, 46) erhoben und entsprechend der aktuellen Studienlage von zwei Rheumatologen annähernd gleicher Qualifikation und Erfahrung semiquantitativ eingeteilt (42-44, 79, 83). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung fehlten jedoch Empfehlungen zum Synovitis-Scoring des Sprunggelenkes, des DSG, des PIP I und MCP I, weswegen die Einteilung der betroffenen Gelenke semiquantitativ in Analogie zu Ellenbogengelenk, MTP, PIP II-V und MCP II-V erfolgte. Zur dieser Problematik gab es bisher wenig Daten, lediglich in einer 2011 veröffentlichten Studie von Hammer et al. (88) wurden umfassende arthrosonographische Untersuchungen an 78 Gelenken durchgeführt, wobei die Einteilung

von PIP 1, MPC1, DSG und Sprunggelenk in einen Scoring-System ähnlich der hier vorliegenden Studie semiquantitativ erfolgte.

Außer der im Rahmen der vorliegenden Studie vorgestellten einzelgelenkbezogenen POF 1-3 (76) ließen sich in der Literatur kaum vergleichbare Studien finden, deren Fokus auf der Beurteilung eines Einzelgelenkes nach einer Intervention lag. So wurden in der Studie von Haugen et al. (89) Patienten mit RA der Hand, die eine systemische Intervention erhalten hatten, auf einer VAS zum Schmerz im Gelenk und zur Beeinträchtigung im Allgemeinbefinden durch das Gelenk befragt. Aufgrund des Studiendesigns, wonach nur Patienten mit mehr als einem betroffenen Gelenk eingeschlossen wurden, war die Aussagekraft bezüglich eines Therapieansprechens in einem Einzelgelenk deutlich vermindert. Die Datenlage in Bezug auf die Beurteilung eines Einzelgelenkes zeigte sich nach eingehender Literaturrecherche insgesamt als spärlich. Die hier vorgelegte Studie sollte einen Beitrag dazu leisten mehr Informationen/Daten zur Einzelgelenkbeurteilung zu gewinnen.

Als weitere Instrumente zur patientenorientierten Beurteilung eines Einzelgelenks lassen sich in der Literatur lediglich Disabilities of the Arm Shoulder and Hand (DASH)-Skala (90) und RAOS (91) finden. Diese sind jeweils auf bestimmte Gelenke der oberen und unteren Extremität anwendbar. Heald et al. (76) konnten eine Korrelation von in der vorliegenden Studie verwendeten einzelgelenkbezogenen POF 1-3 und DASH (moderate Korrelation) bzw. RAOS (gute Korrelation) feststellen und damit die Validität der POF belegen, betonten aber die mangelnde Anwendbarkeit von RAOS und DASH auf die Gelenke, die nicht im RAOS und DASH erfasst werden. Daher wurden die POF 1-3 bezüglich ihrer Anwendbarkeit auf alle Gelenke zusätzlich durch eine Expertengruppe untersucht und als „gut“ bewertet, jedoch nicht mit einer körperlichen oder bildgebenden Untersuchung bestätigt. Genau dies stellt in unseren Augen ein großes methodisches Problem dar, denn die POF wurden in ihrer Anwendbarkeit für alle Gelenke nicht mit standardisierten, validierten Untersuchungen verglichen. Möglicherweise unterscheiden sich die POF daher je nach betroffenem Gelenk in ihrer Aussagekraft.

Zusätzlich wurde die einfache und schnelle Durchführbarkeit der einzelgelenkbezogenen POF 1-3 herausgehoben. Da in der vorliegenden Studie nicht Patienten aus einer klinischen Studie, sondern aus einer regulären Visite untersucht wurden, konnten Probleme in der Durchführbarkeit aufgezeigt werden. Das selbstständige Ausfüllen wurde zum Einen durch Verständnisschwierigkeiten (Sprach- und Leseprobleme von ausländischen und älteren

Patienten), zum Anderen durch Probleme mit praktischer Ausführbarkeit (Setzen des Striches für Patienten aufgrund von Deformitäten, Schmerzen oder Schwäche der Hände nicht möglich) erschwert, sodass zum Teil die Arztanwesenheit notwendig wurde, um ein korrektes Ausfüllen zu gewährleisten. Eine Verwendung fortschrittlicherer Medien wie Touch-Pads mit Möglichkeit der Vergrößerung der Schrift und Übersetzung in andere Sprachen könnte diesen Problemen möglicherweise entgegenwirken.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Diskussion der Patientencharakteristika

In der vorliegenden Studie war das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs mit 60 ± 15 Jahren in etwa dem einer normalen rheumatologischen Praxis entsprechend. Somit erfüllten wir die Vorgabe, ein Patientenkollektiv aus dem klinischen Alltag zu untersuchen.

Die Gelenkverteilung innerhalb des Patientenkollektivs entsprach dem typischen Befallsmuster der RA mit Betonung der kleinen Gelenke der oberen Extremitäten. Mit 24% waren die Handgelenke die am meisten betroffenen Gelenke. Bei insgesamt der Hälfte aller Patienten lag die Entzündung im Bereich der Hände (Hand, PIP, MCP und DSG) mit entsprechend großen Einschränkungen in Alltag und Beruf und hohem Leidensdruck.

Auch in der vorliegenden Studie waren Frauen häufiger von einer RA betroffen als Männer, jedoch nicht im Verhältnis 2:1, wie dies unter anderem von Doran et al. (92) oder Humphreys et al. (93) angegeben wurde. Der Frauenanteil der vorliegenden Studie war mit 82 % viermal höher als der Männeranteil. Dass die Inzidenz der RA bei Frauen steigt, konnte von Myasoedova et al. (94) anhand einer Kohorte von 466 Patienten gezeigt werden, bei denen 69% weiblich waren.

Mit 12 ± 10 Jahren durchschnittlicher Erkrankungsdauer hatte das Patientenkollektiv eine etablierte Erkrankung vorzuweisen (95). Dabei waren über 80% des Patientenkollektivs RF-positiv, 73 % ACPA-positiv.

Das Patientenkollektiv wies mit hohem Durchschnittsalter, überwiegend weiblichem Geschlecht und dem Vorliegen einer hohen Positivität für RF bei einer etablierten Erkrankung gleichzeitig mehrere Risikofaktoren für einen prognostisch ungünstigen Verlauf auf.

Die Studienpatienten erhielten mehrheitlich eine MTX-Therapie (68%). Somit spiegelte die medikamentöse Behandlung des Patientenkollektivs die Empfehlungen der S1-Leitlinie der

DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis wieder, in der die Autoren MTX als „first line“-Therapie mit guter Verträglichkeit und bester Wirksamkeit unter den DMARDs und Biologika herausheben (55). 50% des Patientenkollektivs erhielten zusätzlich zur Therapie mit synthetischen oder biologischen DMARDs eine niedrig dosierte systemische Prednisolon-Therapie. Der relativ hohe Anteil der Patienten mit Prednisolon-Therapie spricht für eine insuffiziente Kontrolle der KA.

Ein Wechsel der systemischen Therapie auf ein anderes DMARD innerhalb der Studie erfolgte nicht. Bei einem Patienten war der Wechsel von Einem auf ein anderes Biologikum notwendig. Somit konnten wir feststellen, dass eine Umstellung der systemischen Therapie aufgrund von Einzelgelenkarthritis, die mittels IS behandelt werden kann, meist nicht notwendig war. In Untersuchungen der CIMESTRA-Studie (85) konnten die Autoren belegen, dass IS zum Anhalten der radiologischen Progression führt und empfehlen, dass IS einen festen Platz innerhalb der RA-Therapie einnehmen sollte.

5.3.2 Diskussion der deskriptiven Daten

Vor der Einzelgelenkintervention lag der DAS 28 im Bereich einer niedrigen KA. Diese blieb während des FU niedrig, mit einem nicht signifikanten Rückgang um 0.36. Ein definitionsgemäßes Ansprechen auf eine Therapie, das mit einem DAS 28 Rückgang um >0.6 zum Ausdruck kommt, konnte nicht gezeigt werden. Dem standen die dramatischen Verbesserungen innerhalb der POF 1-3, POF 6 und US-Werte gegenüber. Aus diesen Ergebnissen konnten wir folgern, dass sich ein entzündliches Einzelgelenk nicht in einer Veränderung des DAS 28 widerspiegelt, weder vor noch nach einer erfolgreichen lokalen Therapie. Die Ursache hierfür könnte im multifaktoriellen Charakter des DAS 28-Scores liegen. Bei einer vorgegebenen BKS im Normbereich (5 mm/h) und mäßiger Schmerzangabe (40 von 100 VAS) bleibt der DAS 28 im niedrigen Bereich, unabhängig davon ob ein, zwei oder drei Gelenke geschwollen und schmerzhaft sind und verändert sich unwesentlich, nachdem ein Gelenk weniger betroffen ist. Aufgrund der Tatsache, dass die Füße im DAS 28 Score nicht abgebildet sind, befindet sich ein Patient mit über 5 hoch aktiven Gelenken an den Füßen definitionsgemäß in einer Remission. Dabei konnten wir bei 20% des Patientenkollektivs mittels US eine Synovitis erfassen, die innerhalb der MTP, OSG oder Fußwurzelgelenke lag. Von Brown et al. (96) konnte belegt werden, dass bei 1/5 der Patienten, die sich nach DAS 28 in klinischer Remission befanden, subklinische Aktivität im MRT oder US nachweisbar war, welche bereits nach 12 Monaten zu radiologischer Progression führte. Ähnliche Ergebnisse hatten Molenaar et al. (97) erzielt (15% wiesen

Schäden in klinischer Remission auf) und eine Forderung nach Instrumenten gestellt, die geeignet wären, eine Progression der Strukturschädigung zu überwachen. Auch im Rahmen unserer Studie an Einzelgelenken scheint der DAS 28, ein Instrument, welches primär für systemische Therapien validiert wurde und zur Beurteilung des medikamentösen Therapieansprechen verwendet wird (71), nicht geeignet zu sein, das Ansprechen einer medikamentösen Therapie an einem Einzelgelenk zu beurteilen.

Das Ausmaß funktioneller Beeinträchtigung durch ein Einzelgelenk spiegelte sich in milden bis moderaten HAQ-Werten wieder. Diesen gegenüber standen die einzelgelenkbezogenen POF, die sowohl in Schmerzhaftigkeit und Allgemeinbefinden, als auch in der Beeinträchtigung durch das Gelenk im oberen Drittel der 100 mm VAS lagen. Ebenfalls fanden sich im US hochgradige Befunde (BB Grad 3, PD Grad 2). Entsprechend unserer Hypothese scheinen die POFs die Situation in einem Einzelgelenk besser abzubilden, als der HAQ, was möglicherweise daran liegt, dass der HAQ mehrere Funktionsbereiche gleichzeitig erfasst und sich nicht auf ein einzelnes Gebiet oder Gelenk beschränkt. Somit kommt es zu einer rechnerischen „Verdünnung“ der starken Beschwerden im Gesamtkontext, während sich POF und US auf die Beurteilung des Einzelgelenkes konzentrieren.

Nach der Intervention konnte ein signifikanter Rückgang der HAQ-Werte um 0.26 gesehen werden, der im weiteren FU nahezu unverändert blieb. Nach Wells et al. (98) hat eine HAQ-Veränderung von $\geq 0,22$ klinische Relevanz. Die im Rahmen der vorliegenden Studie ermittelten HAQ-Veränderung von 0,26 lassen vermuten, dass IS von nur einem Gelenk bei sonst gut kontrollierter KA die funktionelle Beeinträchtigung verbessert, was sich jedoch im HAQ weniger deutlich widerspiegelt als in den POF.

Die bereits etablierte und in die Leitlinien (18) aufgenommene Durchführung einer IS führte auch in der vorliegenden Studie zur Verbesserung der US-Befunde. Ähnlich den Untersuchungsergebnissen von Roux et al. (99) konnte eine signifikante Besserung der Synovitis gezeigt werden, die über den FU-Zeitraum von vier Wochen erhalten blieb. Bei keinem der Patienten kam es zu einer Verschlechterung der Ergebnisse nach IS. Gab es eine Abnahme der Synovitis, war sie mehrheitlich sehr deutlich um mehrere Grade. Dabei war die Verbesserung der PD-Befunde ausgeprägter als die im B-Bild. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür könnte sein, dass die Kapseldistension sich langsamer zurückbildet als das entzündliche Geschehen durch eine IS eingedämmt wird. Weiterhin ist das Scoring-System im PD klarer festgelegt als das im B-Bild-Modus und unterscheidet sich kaum nach

Gelenkart. Diese Faktoren führten möglicherweise zur Überlegenheit von PD in der Darstellung von entzündetem Gewebe, wie es auch von Backhaus et al. (100) gezeigt wurde. Aus der Tatsache, dass sich die US-Befunde zwischen FU1 und FU2 nicht signifikant unterschieden, konnten wir schlussfolgern, dass sich die Wirkung der IS innerhalb einer Woche entfaltet und über einen Zeitraum von mind. vier Wochen anhält. Um langfristige Auswirkungen von IS auf klinische und sonographische Befunde zu untersuchen bedarf es weiterer Studien.

Die Zufriedenheit des Patientenkollektivs mit der IS war sehr hoch (VAS-Median 90.0) und blieb nach vier Wochen sehr hoch (VAS 92.0). Diese Frage wurde in die Analyse eingeschlossen, um zu untersuchen, ob der Patient in der Beurteilung seiner Erkrankung von der Beurteilung der durchgeführten medizinischen Leistung abweicht. Es war deutlich zu erkennen, dass die Patienten mit hohem Rückgang im POF auch eine hohe Zufriedenheit angaben und umgekehrt. Aufgrund des Studiendesigns, bei dem die Patienten die POF unverblindet beantworteten, lässt sich eine Bias in Richtung eines sozial erwünschten Antwortverhaltens nicht ausschließen.

Den hohen Interventionsbedarf konnte man in der vorliegenden Studie anhand der Analyse des POF 5 feststellen. Für über 90% des Patientenkollektivs war der aktuelle Zustand des betroffenen Gelenkes dauerhaft inakzeptabel. Hiermit wurde der hohe Leidensdruck deutlich und die möglicherweise dadurch bedingte erhöhte Bereitschaft zur Durchführung einer Intervention. Eine Woche nach der Durchführung der IS waren über 50 % mit dem Ergebnis zufrieden. Nach vier Wochen waren es 76%.

5.3.3 Diskussion der Korrelationen

Ähnlich der Studie von Heal et al. (76) konnten wir zeigen, dass alle drei deutschsprachigen POF einen hohen signifikanten Zusammenhang zwischen 0.67 und 0.95 untereinander haben. Somit konnte auch in dieser Studie die Vermutung von Heal et al., dass ein POF ausreichen könnte, um das Einzelgelenk zu beurteilen, bestätigt werden. Alle drei POF korrelierten mit HAQ, wobei POF 3 den höchsten Korrelationskoeffizienten (BL 0.53, FU1 0.55, FU2 0.60) aufwies. Das Abfragen des Schmerzes spiegelte die funktionelle Beeinträchtigung demnach am besten wieder. Im Gegensatz zur Arbeit von Heal et al., in der der POF1 bevorzugt wird, sehen wir den POF 3 als einen besser geeigneten POF an, um anhand von Patientenangaben ein Einzelgelenk zu beurteilen.

Im Rahmen dieser Studie wurde zusätzlich verglichen, ob eine 100 mm VAS der 5-Punkte Likert Skala des POF 6 (entspricht einer Numeric Rating Skala, NRS) bezüglich der Schmerzabfrage in einem Einzelgelenk überlegen war. Beide Skalen korrelierten hoch signifikant miteinander und mit HAQ. Beide zeigten einen signifikanten Rückgang im Verlauf. Die VAS-Werte gingen auf 1/3 des Ausgangswertes zurück, während sich die Werte der NRS von 2.67 auf 1.12 halbierten. Dabei war der Rückgang der Schmerzen auf der 100 mm VAS rein mathematischer Natur, ohne Möglichkeit der klinischen Interpretation der Werte. Die Evaluierung der Schmerzen mittels NRS zeigte dagegen eine klinische Besserung von „starken“ Schmerzen auf „leichte“ Schmerzen und ermöglichte eine bessere klinische Charakterisierung. Dass NSR der VAS überlegen ist, wenn das Ziel einer Analyse das Erheben des Schmerzes nach einer durchgeführten Behandlung ist, wurde bereits 1974 von Huskisson et al. (101) gezeigt.

In einer systematischen Literaturanalyse von Englbert et al. (102) und auch in den multinationalen Empfehlungen zum Management des Schmerzes (103) wurden sowohl VAS als auch NRS als geeignete Instrumente gesehen, um den Globalschmerz zu beurteilen, jedoch äußerten die Autoren die Notwendigkeit nach geeigneten Instrumenten für speziellere Fragestellungen. In der vorliegenden Studie konnte durch den Vergleich der 100 mmVAS und NRS mit US-Befunden gezeigt werden, dass nur die Schmerzabfrage mittels NRS eine signifikante Korrelation mit den PD-Werten aufwies. Somit liegt die Vermutung nahe, dass POF 6 geeignet sein könnte, den Erfolg einer IS (bezogen auf den Rückgang der Synovitis im PD-Bild), abzubilden. Da zu dieser Thematik keine Vergleichsliteratur gefunden werden konnte, sind weiterführende Studien mit größerem Patientenkollektiv notwendig.

In der vorliegenden Studie ergab die Medikamentenanamnese bei einem Patienten eine zusätzliche Dauertherapie mit NSARs, bei vier eine Bedarfsmedikation mit NSAR parallel zur IS im Verlauf. In diesen Fällen blieb eine mögliche Bias der Schmerzmedikation auf die Abfrage des POF und somit auf die Beurteilung des Erfolges einer IS unklar.

Die Gründe für die Tatsache, dass sich trotz eindeutiger signifikanter Besserung von POF 1-3 und US-Befunden im Verlauf keine Korrelation zwischen POF 1-3 und US-Befunden feststellen ließ, sollen nun diskutiert werden. Ein möglicher Erklärungsansatz hierbei könnte sein, dass die statistische Auswertung von zwei unterschiedlichen Skalen (Ordinalskala bei US versus Nominalskala bei POF 1-3) aufgrund von Transformation der Daten zur besseren Vergleichbarkeit und Verlaufsbeurteilung einen Verlust an Informationen bedingte. Führt

man einen Vergleich von ordinalskalierten Daten untereinander durch, wie es zwischen US-Befunden und FOF 6 der Fall war, war eine Korrelation nachzuweisen. Eine bessere Lösung des Problems war statistisch nicht zu erreichen.

Eine weitere Schwäche dieser Arbeit stellt die unterschiedliche Validität der verwendeten Untersuchungstechniken dar. Beim Erheben der US-Befunde wurden für bestimmte Gelenke validierte Scores mit analogen, jedoch bisher nicht validierten Scores anderer Gelenke kombiniert. Die semiquantitativen US-Befunde wurden in mehreren Studien anhand körperlicher Untersuchungen, konventionell-radiologischer und kernspintomographischer Bilder validiert. Diesen gegenüber standen die POF 1-3, die im Rahmen einer einzigen Studie anhand von körperlicher Untersuchung validiert wurden. Dabei konnten Szkudalek et al. (37) zeigen, dass die körperliche Untersuchung der US-Untersuchung unterlegen ist.

Weiterhin fiel beim Beobachten der Studienteilnehmer auf, dass einige Patienten Hilfe bei der Beantwortung der POF brauchten. Diese Unsicherheit des Patientenkollektivs bezüglich Beantwortung der POF stand dem US-Scoring durch erfahrene Rheumatologen gegenüber, was möglicherweise die statistische Vergleichbarkeit von US-Befunden und POF zusätzlich beeinträchtigte.

Aufgrund der fehlenden Korrelation zwischen POF 1-3 und US-Befunden trotz klarer Besserung von POF 1-3 und US-Befunden nach IS, scheinen beide Instrumente den Therapieerfolg in einem Einzelgelenk gut abzubilden, das eine Instrument kann aber durch das andere nicht ersetzt werden. Ob die Vergleichbarkeit eines POF mit einer technischen Untersuchungsmethode möglich ist, um den Therapieerfolg abzubilden, bleibt fraglich. So haben die Autoren der PREMIER-Studie (doppelblinde, randomisierte, durch eine aktive Vergleichssubstanz kontrollierte klinische Studie zum Vergleich einer Kombinationstherapie von Adalimumab plus Methotrexat mit der jeweiligen Monotherapie der beiden Substanzen bei früher, MTX-naiver rheumatoider Arthritis) (104) festgestellt, dass es sowohl nach MTX-, als auch nach Adalimumab-Therapie zu einer signifikanten Verbesserung des HAQ kommt. Die radiologische Progression war jedoch in einem der Studienarme signifikant weniger. So scheinen die POF vor allem dafür geeignet zu sein, die klinischen Symptome zu verdeutlichen, während die US-Befunde die Schädigung im Gelenk erfassen.

6 Zusammenfassung

Eine intraartikuläre Steroidbehandlung eines einzelnen entzündeten Gelenkes bei sonst gut kontrollierter KA ist eine wichtige Therapieoption für Patienten mit chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen. Ein geeignetes Instrument zur Beurteilung des Therapieansprechens in einem Einzelgelenk existiert bislang nicht. Ziel der vorliegenden Studie war die Validierung von POF (POF 1-3) (76) als klinisches Instrument zur Beurteilung der therapeutischen Intervention eines Gelenkes, im Vergleich zu Sonographie, validierten kombinierten Scores für KA (DAS28), Funktionseinschränkung (HAQ) und Abfrage des Schmerzes auf einer 5-Punkte Likert Skala (POF 6).

Hierfür erhielten 50 Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Beschwerden in einem einzelnen Gelenk bei sonst kontrollierter KA eine IS. Am Tag der IS (BL), nach Woche eins (FU1) und vier (FU2) wurden DAS 28, HAQ, Sonographie (Synovitisgrad 0-3 im B-Bild, PD-Aktivität Grad 0-3 (43)), und der POF 1-3 und POF 6 erhoben. Im POF 1-3 wurden auf einer VAS die Beeinträchtigung durch das entzündete Gelenk im Allgemeinbefinden, in der täglichen Aktivität und der Schmerz abgefragt. Zusätzlich wurde der Schmerz auf einer numerischen Ratingskala (NRS, POF 6) ermittelt.

Mit unseren Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die anfangs niedrige KA niedrig blieb (Median DAS 28 BL 3.1, FU2 2.8, p-Wert 0.23). Der bei BL moderat erhöhte HAQ ging bei FU1 signifikant zurück (HAQ BL 0.9, Rückgang zu FU1 um -0.26, p-Wert<0.01). Die anfangs hohen Medianwerte von POF 1-3 (VAS 62.0, 64.0, 61.0) und POF 6 („starker“ Schmerz) zeigten einen deutlichen Rückgang bei FU1 (29.0, 35.0, 26.0, „leichter“ Schmerz auf Likert-Skala) mit anhaltend niedrigen Werten (FU2 24.0, 32.0, 20.0, „leichter“ Schmerz) (p<0,001). Nach vier Wochen zeigten die Ultraschallbefunde (BL Median B-Bild-Grad 3 und PD-Grad Grad 2) eine hoch signifikante Besserung (FU 2 BB Grad1, PD Grad 0, p< 0,001). Zusammenfassend scheint der DAS 28 den Erfolg einer IS nicht abbilden zu können, im Gegensatz zu POF 1-3, POF 6, HAQ und Ultraschallbefunden, die eine signifikante Abnahme der Werte bereits nach einer Woche und anhaltend niedrige Werte nach vier Wochen zeigten.

Es bestand weder ein Zusammenhang zwischen Ultraschallbefunden und dem DAS 28, noch zwischen den Instrumenten, die durch den Patienten erhoben wurden (POF 1-3, POF 6, HAQ) und dem DAS 28. Dabei wiesen alle Instrumente, die durch den Patienten erhoben wurden, einen Zusammenhang untereinander auf auf. So korrelierten die POF 1-3 im Verlauf hoch

Zusammenfassung

signifikant miteinander und deutlich mit POF 6, wobei zwischen POF 3 und POF 6 die Korrelation am höchsten war (POF 3/POF 6 BL 0.87, FU1 0.73, FU2 0.82, p-Werte 0.0). Auch mit dem HAQ korrelierten die POF 1-3 gut.

Obwohl gezeigt werden konnte, dass sowohl POF 1-3 und POF 6, als auch die Ultraschallbefunde den Erfolg der IS abbilden konnten, bestand zwischen POF und Sonographie lediglich zwischen POF 6 und PD im Verlauf nach einer Woche eine signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient 0.34, p-Wert<0.05). Alles in allem scheinen beide Instrumente, Ultraschallbefunde und POF 1-3 und POF 6, den Therapieerfolg in einem Einzelgelenk gut abbilden zu können, das eine Instrument kann aber nicht durch das Andere ersetzt werden. Die Zusatzinformationen aus der Patientenperspektive könnten möglicherweise als Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität, einem zunehmend wichtigeren Faktor in der Beurteilung des Therapieerfolges, angewandt werden.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesteigerte Perfusion eines Hangelenkes im PD-Modus	15
Abbildung 2: Semiquantitativer Synovitis-Score für die PIP-Gelenke im palmaren Longitudinalschnitt.....	32
Abbildung 3: Semiquantitativer Synovitis-Score für MCP-Gelenk.....	33
Abbildung 4: Semiquantitativer Synovitis Score für Handgelenk im dorsalen Transversalschnitt.....	34
Abbildung 5: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Kniegelenk im suprapatellaren Longitudinalschnitt.....	37
Abbildung 6: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Sprunggelenk (79).....	38
Abbildung 7: Semiquantitativer PD-Synovitis-Score	39
Abbildung 8: Gelenkverteilung (Gelenk, Anzahl, Prozent).....	41
Abbildung 9: Zu BL und FU2 gemessener und in Subgruppen eingeteilter DAS 28	42
Abbildung 10: Übersicht prozentualler Anteile von B-Bild und PD-Graden zu BL, FU1 und FU2.....	44
Abbildung 11: Rückgang Mittelwerte POF 1-3 im Verlauf.....	47

Tabellenverzeichnis

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prognoseeinschätzung einer RA (18).....	11
Tabelle 2: Rheumatologischer Gelenkstatus	13
Tabelle 3: Laboruntersuchungen bei Verdacht auf eine RA (18)	17
Tabelle 4: ACR-Kriterien 1987 (50).....	18
Tabelle 5: ACR/EULAR-Kriterien 2010. Voraussetzungen: gesicherte Synovitis in mind. 1 Gelenk, keine andere Erkrankung als Ursache. Bei Vorhandensein typischer Erosionen in der PR sind die Kriterien erfüllt, falls nicht bei Punktzahl ≥ 6 (51).....	18
Tabelle 6: Übersicht über die bisher für Behandlung der RA zugelassen systemischen Arzneimittel und über ihre häufigste/wichtigste Nebenwirkungen (58).....	20
Tabelle 7: DAS 28 Reduktion zur Beurteilung des Therapieansprechens in Abhängigkeit des Ausgangswertes (72).....	25
Tabelle 8: Studienablauf.....	28
Tabelle 9: Semiquantitativer Synovitis-Score für die PIP-Gelenke (42).....	31
Tabelle 10: Semiquantitativer Synovitis-Score für die MCP-Gelenke (44)	33
Tabelle 11: Semiquantitativer Synovitis-Score für die MTP-Gelenke (44).....	33
Tabelle 12: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Handgelenk (43).....	34
Tabelle 13: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Schultergelenk (79)	35
Tabelle 14: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Ellbogengelenk (79).....	35
Tabelle 15: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Hüftgelenk (79).....	36
Tabelle 16: Semiquantitativer Synovitis-Score für das Kniegelenk (79).....	37
Tabelle 17: Semiquantitativer PD-Synovitis-Score (83).....	38
Tabelle 18: BL-Charakteristika aller eingeschlossenen Patienten mit RA	40
Tabelle 19: Medikamentöse Therapie	41
Tabelle 20: Bowker-Test zur Darstellung der Veränderung der Grade im B-Bild im Verlauf	45
Tabelle 21: Bowker-Test zur Darstellung der Veränderung der Grade im PD im Verlauf.....	45
Tabelle 22: Pearson-Korrelationen zwischen den POF, DAS 28 und HAQ zu den Zeitpunkten BL, FU1 und FU 2 (*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. **. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.)	48
Tabelle 23: Spearman-Korrelationen zwischen POF 6 und POF 1-3, DAS 28 und HAQ zu den Zeitpunkten BL, FU1 und FU 2 (**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.)	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 24: Spearman-Korrelationen zwischen den Differenzwerten von POF 1-3, POF 6 und Ultraschallbefunden (*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.) 49

9 Literaturverzeichnis

1. Zink A, Minden K, List SM. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2010. 7-21 p.
2. Diagnostizierte entzündlich-rheumatische Erkrankungen bei Patientinnen und Patienten in rheumatologischen Schwerpunktseinrichtungen (Fälle nach Geschlecht, Funktionseinschränkung, Gesundheitszustand, Arbeitsunfähigkeit, Schmerzen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Rheumadiagnosen 2012 [updated 27.06.2014]. Available from: https://www.gbe-bund.de/oowa921install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_n eu/&p_aid=i&p_aid=20201842&nummer=862&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=72332645.
3. Merkblatt Rheuma der Deutschen Rheuma-Liga 2012. 3. Auflage:[Available from: https://www.rheumaliga.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Mediencenter/Publikationen/Merkblaetter/6.7_Fakten_ueber_Rheuma.pdf.
4. Mau W, Thiele K, Lamprecht J. Trends der Erwerbstätigkeit von Rheumakranken: Ergebnisse aus Sozialversicherungsdaten und Kerndokumentation der Rheumazentren in Deutschland Zeitschrift für Rheumatologie. 2014;1: 11-19
5. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie H. Qualitätssicherung in der Rheumatologie: Steinkopff Verlag; 2007.
6. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis and rheumatism. 2008 Jan;58(1):15-25. PubMed PMID: 18163481. Epub 2008/01/01. eng.
7. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. Rheumatology (Oxford, England). 2002 Jul;41(7):793-800. PubMed PMID: 12096230. Epub 2002/07/04. eng.
8. Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe HH. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. Scandinavian journal of rheumatology Supplement. 1989;79:33-44. PubMed PMID: 2595338. Epub 1989/01/01. eng.
9. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. Clinical and experimental rheumatology. 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
10. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2010 Dec;24(6):733-45. PubMed PMID: 21665122. Epub 2011/06/15. eng.
11. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. Ann Intern Med. 1994;120(1):26-34.
12. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis and rheumatism. 2000;43(1):30-7.
13. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis and rheumatism. 2006;54(1):38-46.
14. Sanchez-Ramon S, Lopez-Longo FJ, Carreno L. [Interleukins network in rheumatoid arthritis pathophysiology: beyond proinflammatory cytokines]. Reumatologia clinica. 2011 Mar;6S3:20-4. PubMed PMID: 21794767. Epub 2011/07/29. Interleucinas en la fisiopatologia de la artritis reumatoide: mas alla de las citocinas proinflamatorias. spa.
15. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmstrom V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. Immunological reviews. 2010 Jan;233(1):34-54. PubMed PMID: 20192991. Epub 2010/03/03. eng.
16. Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. Autoimmunity reviews. 2010 Mar;9(5):A288-92. PubMed PMID: 19944780. Epub 2009/12/01. eng.

Literaturverzeichnis

17. Kaltenhauser S, Pierer M, Arnold S, Kamprad M, Baerwald C, Hantzschel H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007 Jan;46(1):100-4. PubMed PMID: 16728439. Epub 2006/05/27. eng.
18. Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, et al. *Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis*: Springer-Verlag; 2011.
19. Fries JF, Wolfe F, Apple R, Erlich H, Bugawan T, Holmes T, et al. HLA-DRB1 genotype associations in 793 white patients from a rheumatoid arthritis inception cohort: frequency, severity, and treatment bias. *Arthritis and rheumatism*. 2002 Sep;46(9):2320-9. PubMed PMID: 12355479. Epub 2002/10/02. eng.
20. Meyer JM, Evans TI, Small RE, Redford TW, Han J, Singh R, et al. HLA-DRB1 genotype influences risk for and severity of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1999 May;26(5):1024-34. PubMed PMID: 10332964. Epub 1999/05/20. eng.
21. Bax M, van Heemst J, Huizinga TW, Toes RE. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics*. 2011 Aug;63(8):459-66. PubMed PMID: 21556860. Pubmed Central PMCID: PMC3132380. Epub 2011/05/11. eng.
22. Karouzakis E, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunology Letters*. 2006;106(1):8-13.
23. Muller-Ladner U, Pap T. [Pathogenesis of RA: more than just immune cells]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2005 Sep;64(6):396-401. PubMed PMID: 16184347. Epub 2005/09/27. Das Immunsystem ist nicht alles. ger.
24. Berek C. [Do B cells play an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis?]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2005 Sep;64(6):383-8. PubMed PMID: 16184345. Epub 2005/09/27. B-Lymphozyten -- sind sie wichtig fur die Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis? ger.
25. Nitzsche S, Wagner U, Seidel W, Hantzschel H. [Inflammatory mechanisms in rheumatoid vasculitis and giant cell arteritis]. *Internist*. 1999;40(9):922-9.
26. Toussirost E, Auge B, Tiberghien P, Chabod J, Cedoz JP, Wendling D. HLA-DRB1 alleles and shared amino acid sequences in disease susceptibility and severity in patients from eastern France with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(7):1446-51.
27. Harrison BJ, Symmons DP, Brennan P, Barrett EM, Silman AJ. Natural remission in inflammatory polyarthritis: issues of definition and prediction. *Br J Rheumatol*. 1996;35(11):1096-100.
28. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263-9.
29. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Den Broeder AA, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(6):845-50.
30. Herold G, Mitarbeiter u. *Innere Medizin*: Gerd Herold; 2009.
31. Sokka T, Pincus T. Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S58-62. PubMed PMID: 16273786. Epub 2005/11/09. eng.
32. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis and rheumatism*. 1995 Jan;38(1):38-43. PubMed PMID: 7818569. Epub 1995/01/01. eng.
33. Berens DL, Lockie LM, Lin RK, Norcross BM. Roentgen Changes in Early Rheumatoid Arthritis. *Wrists--Hands--Feet*. *Radiology*. 1964;82:645-54.
34. Freyschmidt J. *Skeletterkrankungen: Klinisch-radiologische Diagnose und Differentialdiagnose*. 3 ed2008.
35. Larsen A. Radiological grading of rheumatoid arthritis. An interobserver study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1973;2(3):136-8.

Literaturverzeichnis

36. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, Loreck D, Hess D, Scholz A, et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(10):895-904.
37. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, 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;8(2):6.
38. Strunk J, Backhaus M, Schmidt W, Kellner H. [Color Doppler sonography for investigation of peripheral joints and ligaments]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2010 Mar;69(2):164-70. PubMed PMID: 19838715. Epub 2009/10/20. Farbdopplersonographie bei der Untersuchung peripherer Gelenke und Sehnen. ger.
39. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(12):3761-73.
40. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(1):116-24.
41. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001 Jul;60(7):641-9. PubMed PMID: 11406516. Pubmed Central PMCID: 1753749. Epub 2001/06/19. eng.
42. Ostendorf B, Scherer A, Kellner H, Backhaus M. [Project REMISSION(PLUS): clinical and radiological remission : new treatment goals in the management of rheumatoid arthritis]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2008 Dec;67(8):707-10, 12-5. PubMed PMID: 19011878. Epub 2008/11/18. Projekt REMISSION(PLUS): klinische und radiologische Remission : Neue Therapieziele in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. ger.
43. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis and rheumatism*. 2009 Sep 15;61(9):1194-201. PubMed PMID: 19714611. Epub 2009/08/29. eng.
44. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2005 Mar;52(3):733-43. PubMed PMID: 15751062. Epub 2005/03/08. eng.
45. Konermann W, Gruber G. *Ultraschalldiagnostik der Bewegungsorgane: Kursbuch nach den Richtlinien der DEGUM und der DGOOC*: Georg Thieme Verlag; 2007.
46. Naredo E, Bijlsma JW, Conaghan PG, Acebes C, Balint P, Berner-Hammer H, et al. Recommendations for the content and conduct of European League Against Rheumatism (EULAR) musculoskeletal ultrasound courses. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008 Jul;67(7):1017-22. PubMed PMID: 17921183. Pubmed Central PMCID: 2564786. Epub 2007/10/09. eng.
47. Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, Bruyn GA, D'Agostino MA, Grassi W, et al. Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the trainers" course. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(7):1043-9.
48. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Jensen KE, Szkudlarek M, Pedersen-Zbinden B, et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(8):2128-31.
49. McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):222.
50. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1988 Mar;31(3):315-24. PubMed PMID: 3358796. Epub 1988/03/01. eng.

Literaturverzeichnis

51. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
52. Biliavska I, Stamm TA, Martinez-Avila J, Huizinga TW, Landewe RB, Steiner G, et al. Application of the 2010 ACR/EULAR classification criteria in patients with very early inflammatory arthritis: analysis of sensitivity, specificity and predictive values in the SAVE study cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;15:15.
53. Huizinga TW, van der Helm-van Mil A. A quantitative approach to early rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2011;69(2):116-21.
54. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. The 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: do they affect the classification or diagnosis of rheumatoid arthritis? *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(10):1596-8.
55. Kruger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, et al. [German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2012 Sep;71(7):592-603. PubMed PMID: 22930110. Epub 2012/08/30. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. ger.
56. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2012 2012/09/01;71(7):592-603. German.
57. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):964-75.
58. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2014*: Thomas Karow (Verlag); 2013.
59. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(1):64-71.
60. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clinical rheumatology*. 2009;28(7):749-56.
61. Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):184-7.
62. von Stechow D, Rittmeister M. [Intra-articular injection. Substances and techniques]. *Orthopäde*. 2003;32(12):1127-35.
63. Centeno LM, Moore ME. Preferred intraarticular corticosteroids and associated practice: a survey of members of the American College of Rheumatology. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*. 1994 Sep;7(3):151-5. PubMed PMID: 7727555. Epub 1994/09/01. eng.
64. Dernis E, Ruysse-Witrand A, Mouterde G, Maillefert JF, Tebib J, Cantagrel A, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis - practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2010;77(5):451-7.
65. Harth M, Pope J. The measure of our measures. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004 Dec;43(12):1465-7. PubMed PMID: 15479755. Epub 2004/10/14. eng.
66. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1980 Feb;23(2):137-45. PubMed PMID: 7362664. Epub 1980/02/01. eng.
67. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clinical and experimental rheumatology*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S14-8. PubMed PMID: 16273780. Epub 2005/11/09. eng.

Literaturverzeichnis

68. Kalyoncu U, Dougados M, Daures JP, Gossec L. Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009 Feb;68(2):183-90. PubMed PMID: 18375533. Epub 2008/04/01. eng.
69. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2000 Dec;43(12):2751-61. PubMed PMID: 11145033. Epub 2001/01/06. eng.
70. Hawley DJ, Wolfe F. Sensitivity to change of the health assessment questionnaire (HAQ) and other clinical and health status measures in rheumatoid arthritis: results of short-term clinical trials and observational studies versus long-term observational studies. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*. 1992 Sep;5(3):130-6. PubMed PMID: 1457487. Epub 1992/09/01. eng.
71. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis Care & Research*. 2003;49(S5):S214-S24.
72. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004 Oct;43(10):1252-5. PubMed PMID: 15238643. Epub 2004/07/09. eng.
73. Khanna D, Krishnan E, Dewitt EM, Khanna PP, Spiegel B, Hays RD. The future of measuring patient-reported outcomes in rheumatology: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S486-90. PubMed PMID: 22588770. Epub 2012/05/25. eng.
74. Giles JT, Mease P, Boers M, Bresnihan B, Conaghan PG, Heald A, et al. Assessing single joints in arthritis clinical trials. *The Journal of rheumatology*. 2007 Mar;34(3):641-7. PubMed PMID: 17343312. Epub 2007/03/09. eng.
75. Keen HI, Bingham CO, 3rd, Bradley LA, Conaghan PG, Heald AE, Kaeley GS, et al. Assessing single joints in arthritis clinical trials. *The Journal of rheumatology*. 2009 Sep;36(9):2092-6. PubMed PMID: 19738219. Epub 2009/09/10. eng.
76. Heald AE, Fudman EJ, Anklesaria P, Mease PJ. Single-joint outcome measures: preliminary validation of patient-reported outcomes and physical examination. *The Journal of rheumatology*. 2010 May;37(5):1042-8. PubMed PMID: 20231202. Epub 2010/03/17. eng.
77. Backhaus M, Schmidt WA, Mellerowicz H, Bohl-Buhler M, Banzer D, Braun J, et al. [Technique and diagnostic value of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology. Part 6: ultrasonography of the wrist/hand]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2002 Dec;61(6):674-87. PubMed PMID: 12491131. Epub 2002/12/20. Technik und Stellenwert der Arthrosonographie in der rheumatologischen Diagnostik -- Teil 6: Sonographie der Hand- und Fingergelenke. ger.
78. Schmidt WA, Hauer RW, Banzer D, Bohl-Buhler M, Braun J, Mellerowicz H, et al. [Technique and value of arthrosonography in rheumatologic diagnosis--3: Ultrasound diagnosis of the ankle joint, foot and toes]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2002 Jun;61(3):279-90. PubMed PMID: 12219632. Epub 2002/09/11. Technik und Stellenwert der Arthrosonographie in der rheumatologischen Diagnostik--Teil 3: Sonographie der Sprunggelenke, des Fusses und der Zehen. ger.
79. Hartung Wea. Introduction and evaluation of a novel ultrasound score for large joints in daily reumatologic practice: a pilot study, EULAR 2011. 2011.
80. Mellerowicz H, Hauer RW, Schmidt WA, Bohl-Buhler M, Banzer D, Sattler H, et al. [Technique and diagnostic value of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology. Part 5: Ultrasonography of the shoulder]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2002 Oct;61(5):577-89. PubMed PMID: 12399886. Epub 2002/10/26. Technik und Stellenwert der Arthrosonographie in der rheumatologischen Diagnostik -Teil 5: Sonographie des Schultergurtels. ger.
81. Backhaus M, Schmidt WA, Mellerowicz H, Bohl-Buhler M, Banzer D, Braun J, et al. [Technical aspects and value of arthrosonography in rheumatologic diagnosis. 4: Ultrasound of the elbow]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2002 Aug;61(4):415-25. PubMed PMID: 12426847. Epub 2002/11/13. Technik und Stellenwert der Arthrosonographie in der rheumatologischen Diagnostik. Teil 4: Sonographie des Ellenbogens. ger.

Literaturverzeichnis

82. Schmidt WA, Hauer RW, Banzer D, Bohl-Buhler M, Braun J, Mellerowicz H, et al. [Technique and value of arthrosonography in rheumatologic diagnosis. 2: Ultrasound diagnosis of the hip area]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2002 Apr;61(2):180-8. PubMed PMID: 12056297. Epub 2002/06/12. Technik und Stellenwert der Arthrosonographie in der rheumatologischen Diagnostik. Teil 2: Sonographie der Hüftregion. ger.
83. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2003 Apr;48(4):955-62. PubMed PMID: 12687537. Epub 2003/04/11. eng.
84. McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, Qian C. Treatment of rheumatoid joint inflammation with intrasynovial triamcinolone hexacetonide. *The Journal of rheumatology*. 1995 Sep;22(9):1631-5. PubMed PMID: 8523335. Epub 1995/09/01. eng.
85. Hetland ML, Horslev-Petersen K. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S44-9. PubMed PMID: 23079125. Epub 2012/10/20. eng.
86. Karim Z, Wakefield RJ, Quinn M, Conaghan PG, Brown AK, Veale DJ, et al. Validation and reproducibility of ultrasonography in the detection of synovitis in the knee: A comparison with arthroscopy and clinical examination. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(2):387-94.
87. Strunk J, Strube K, Muller-Ladner U, Lange U. Three dimensional power Doppler ultrasonography confirms early reduction of synovial perfusion after intra-articular steroid injection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006 Mar;65(3):411-2. PubMed PMID: 16474035. Pubmed Central PMCID: 1798073. Epub 2006/02/14. eng.
88. Hammer HB, Sveinsson M, Kongtorp AK, Kvien TK. A 78-joints ultrasonographic assessment is associated with clinical assessments and is highly responsive to improvement in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis starting adalimumab treatment. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010 July 1, 2010;69(7):1349-51.
89. Haugen IK, Slatkowsky-Christensen B, Lessem J, Kvien TK. The responsiveness of joint counts, patient-reported measures and proposed composite scores in hand osteoarthritis: analyses from a placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010 Aug;69(8):1436-40. PubMed PMID: 19508966. Epub 2009/06/11. eng.
90. Raven EE, Haverkamp D, Sierevelt IN, van Montfoort DO, Poll RG, Blankevoort L, et al. Construct validity and reliability of the disability of arm, shoulder and hand questionnaire for upper extremity complaints in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008 Dec;35(12):2334-8. PubMed PMID: 19004045. Epub 2008/11/13. eng.
91. Bremander A, Petersson I, Roos E. Validation of the Rheumatoid and Arthritis Outcome Score (RAOS) for the lower extremity. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003;1(1):55. PubMed PMID: doi:10.1186/1477-7525-1-55.
92. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis and rheumatism*. 2002 Mar;46(3):625-31. PubMed PMID: 11920397. Epub 2002/03/29. eng.
93. Humphreys JH, Verstappen SMM, Hyrich KL, Chipping JR, Marshall T, Symmons DPM. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013 Aug;72(8):1315-20. PubMed PMID: 22945499. eng.
94. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis and rheumatism*. 2010 Jun;62(6):1576-82. PubMed PMID: 20191579. Pubmed Central PMCID: PMC2929692. Epub 2010/03/02. eng.
95. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):625-39. PubMed PMID: 22473917. Epub 2012/04/05. eng.
96. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in

Literaturverzeichnis

- rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2008 Oct;58(10):2958-67. PubMed PMID: 18821687. Epub 2008/09/30. eng.
97. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BA. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis and rheumatism*. 2004 Jan;50(1):36-42. PubMed PMID: 14730597. Epub 2004/01/20. eng.
98. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *The Journal of rheumatology*. 1993 Mar;20(3):557-60. PubMed PMID: 8478873. Epub 1993/03/01. eng.
99. Roux CH, Breuil V, Valerio L, Amoretti N, Brocq O, Albert C, et al. Etanercept compared to intraarticular corticosteroid injection in rheumatoid arthritis: double-blind, randomized pilot study. *The Journal of rheumatology*. 2011 Jun;38(6):1009-11. PubMed PMID: 21406499. Epub 2011/03/17. eng.
100. Backhaus M, Scheel AK, Burmester GR. [New developments in joint ultrasonography]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2006 Dec;65(8):700-7. PubMed PMID: 17075711. Epub 2006/11/01. *Neue Entwicklungen in der Gelenksonographie*. ger.
101. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974 Nov 9;2(7889):1127-31. PubMed PMID: 4139420. Epub 1974/11/09. eng.
102. Englbrecht M, Tarner IH, van der Heijde DM, Manger B, Bombardier C, Muller-Ladner U. Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2012 Sep;90:3-10. PubMed PMID: 22942322. Epub 2012/09/04. eng.
103. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ, Adams K, Englbrecht M, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012 Aug;51(8):1416-25. PubMed PMID: 22447886. Pubmed Central PMCID: PMC3397467. Epub 2012/03/27. eng.
104. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Jan;54(1):26-37. PubMed PMID: 16385520. Epub 2005/12/31. eng.

10 Anhang

Anhang 1: Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Anti citrullinated protein antibody
ACR	American College of Rheumatology
AS	Arthrosonographie
B-Bild	Brightless scan-Bild
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BL	Baseline
CRP	C-Reaktives Protein
DAS 28	Disease Activity Score 28
DEGUM	Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drug
DSG	Daumensattelgelenk
EULAR	European League Against Rheumatism
FU1	Follow up nach einer Woche
FU2	Follow up nach vier Wochen
GH	Global health
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAQ DI	HAQ disability index
IS	Intraartikuläre Steroidinjektion
KA	Krankheitsaktivität
MCP	Metacarpophalangeal-Gelenk
MRT	Magnetresonanztomographie
MTP	Metatarsophalangeal-Gelenk
NRS	Numeric Rating Skala (5-Likert Skala)
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
PD	Power-Doppler
PIP	Proximaler Interphalangealgelenk
POF	Patientenorientierter Fragebogen
PR	Projektionsradiographie
RA	Rheumatoide Arthritis
RAOS	Rheumatoid Arthritis Outcome Score
RF	Rheumafaktor
SE	Shared epitope
SJ	Swollen joint
SF	Synoviale Fibroblasten
SM	synovialen Makrophagen
TJ	Tender joint
VAS	Visuelle Analogskala

Anhang 2: Röntgenstadien nach Larsen

(Quelle <http://dgrh.de/klassifikationskrite.html>)

I Diskrete Befunde

- *Weichteilschwellung*

oder

- *Gelenknahe Osteoporose*

und/ oder

- *Gelenkspaltverschmälerung*

II Frühveränderungen

- *Erosionen oder*

- *Gelenkspaltverschmälerung*

III Mittelgradige destruierende Veränderungen

- *Ausgeprägte Erosionen/ Usuren*

oder

- *Gelenkspaltverschmälerung*

IV Schwergradige destruierende Veränderungen

- *Ausgeprägte Erosionen/ Usuren*

oder

- *Gelenkspaltverschmälerung*

und/ oder

- *Deformierung gewichttragender Gelenke*

V Mutilation

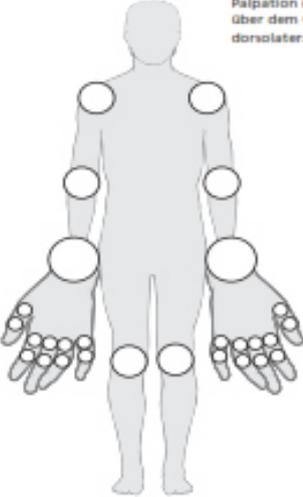
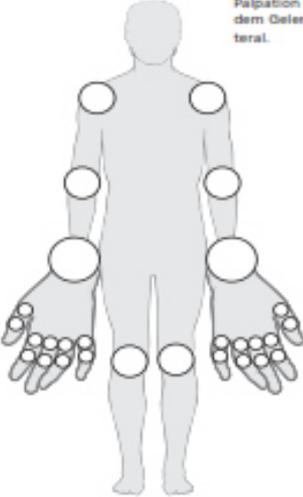
- *Schwund der Gelenkflächen*

- *Gelenkspalt nicht mehr nachweisbar*

- *Ausgeprägte Deformierung der gewichttragenden Gelenke*

Anhang 3: Disease Activity Score 28- DAS 28

(Quelle <http://dgrh.de/klassifikationskrite.html>)

DAS 28 – Krankheitsaktivitätsindex		Rheumatoide Arthritis	
Name		Geb.-Datum	
		Datum	
<p>Geschwollene Gelenke:</p> <p>Palpation der Synovitis über dem Gelenkspalt dorsolateral.</p> 		<p>Druckempfindliche Gelenke:</p> <p>Palpation der Synovialis über dem Gelenkspalt dorsolateral.</p> 	
Anzahl geschwollene Gelenke: <input type="text"/> ①		Anzahl druckempfindliche Gelenke: <input type="text"/> ②	
<p>BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) nach Westergren in mm/h: <input type="text"/> ③</p>			
<p>Allgemeinurteil des Patienten über seinen Gesundheitszustand (NRS): Wie bewerten Sie Ihren Gesundheitszustand in den letzten 7 Tagen?</p> <p>sehr gut <input type="text"/> 0 <input type="text"/> 1 <input type="text"/> 2 <input type="text"/> 3 <input type="text"/> 4 <input type="text"/> 5 <input type="text"/> 6 <input type="text"/> 7 <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 9 <input type="text"/> 10 schlecht ④</p>			
<p>Berechnung des DAS 28:</p> $\text{DAS 28} = 0,28 \times \sqrt{\text{① Anz. geschw. Gelenke}} + 0,36 \times \sqrt{\text{② Anz. druckdol. Gelenke}} + 0,7 \times \ln \text{③ BSG} + 0,014 \times (\text{④ NRS} \times 10) = \text{ }$			
<p>Verweise: Interpretation und Auswertung: Medal Rheumatologie, Seite 8 Online-Rechner: http://www.medal-org.de (Deutsch) http://www.medalreg.com/medal/medal/ch22/ch22.08/ch22.08.17.php (Englisch)</p>			

Anhang 4: Health Assessment Questionnaire

(Quelle <http://dgrh.de/klassifikationskrite.html>)

HAQ – Health Assessment Questionnaire		Rheumatoide Arthritis				
Name	Geb.-Datum	Datum		Seite 1/3		
Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten Ihre Fähigkeiten während der letzten Woche beschreibt.						
		OHNE jede Schwie- rigkeit	Mit EINIGEN Schwie- rigkeiten	Mit GRÖßEN Schwie- rigkeiten	Nicht dazu in der Lage	Berechnung:
>	1 Ankleiden und Körperpflege					
	Können Sie sich ankleiden, inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 1: <input type="text"/>
	Können Sie sich die Haare waschen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	+ <input type="text"/>
>	2 Aufstehen					
	Können Sie von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 2: <input type="text"/>
	Können Sie sich ins Bett legen und wieder aufstehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	+ <input type="text"/>
>	3 Essen und Trinken					
	Können Sie Fleisch schneiden?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 3: <input type="text"/>
	Können Sie eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	+ <input type="text"/>
	Können Sie eine neue Milchtüte öffnen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	+ <input type="text"/>
>	4 Gehen					
	Können Sie im Freien auf ebenem Gelände gehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 4: <input type="text"/>
	Können Sie fünf Treppenstufen hinaufsteigen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	oder: <input type="text"/>
Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise benutzen:						Wert Frage 4, wenn Hilfsmittel oder Fremdhilfen angegeben wurden und höchster Wert 0 oder 1 beträgt: <input type="text" value="2"/>
<input type="checkbox"/>	Hilfsmittel zum Anziehen (Knopfhaken, Reißverschlusshilfe, verlängerter Schuhöffner)	<input type="checkbox"/>	Gehwagen			
<input type="checkbox"/>	Spezialstuhl oder erhöhter Stuhl	<input type="checkbox"/>	Krücken			
<input type="checkbox"/>	besondere Hilfsmittel beim Essen und Trinken	<input type="checkbox"/>	Rollstuhl			
<input type="checkbox"/>	Stock	<input type="checkbox"/>	andere, bitte angeben:			
Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:						Summe Punkte Seite 1: <input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	Ankleiden und Körperpflege	<input type="checkbox"/>	Essen und Trinken			
<input type="checkbox"/>	Aufstehen	<input type="checkbox"/>	Gehen			

Fortsetzung auf Seite 2

HAQ – Health Assessment Questionnaire

Rheumatoide Arthritis

Name		Geb.-Datum		Datum		Seite 2/3	
						Berechnung:	
						Übertrag Punkte Seite 1: <input type="text"/>	
						+	
						Höchster Wert Frage 6: <input type="text"/>	
						+	
						Höchster Wert Frage 7: <input type="text"/>	
						+	
						Höchster Wert Frage 8: <input type="text"/>	
						+	
						Höchster Wert Frage 9: <input type="text"/>	
						+	
						Summe Punkte Seite 2: <input type="text"/>	

	OHNE jede Schwierigkeit	MIT EINIGEN Schwierigkeiten	MIT GROSSEN Schwierigkeiten	Nicht dazu in der Lage	
6 Hygiene					
Können Sie Ihren Körper von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie in der Badewanne baden?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
7 Erreichen von Gegenständen					
Können Sie sich strecken und einen etwa 2 kg schweren Gegenstand (z. B. einen Beutel Kartoffeln) von einem knapp über Ihrem Kopf befindlichen Regal herunterholen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie sich bücken, um Kleidungsstücke vom Boden aufzuheben?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
8 Greifen					
Können Sie Autotüren öffnen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie Gläser mit Schraubverschluss öffnen, die vorher schon einmal geöffnet waren?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	
Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	

Fortsetzung auf Seite 3

HAQ – Health Assessment Questionnaire

Rheumatoide Arthritis

Name

Geb.-Datum

Datum

Seite 3/3

Berechnung:

Übertrag Punkte Seite 2:

+

Höchster Wert Frage ①:

oder:

Wert Frage ①, wenn Hilfsmittel oder Fremdhilfen angegeben wurden und »Höchster Wert« 0 oder 1 beträgt:

Summe Punkte Seite 3:

①



⑧ Andere Tätigkeiten

Können Sie Besorgungen machen und einkaufen?

Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?

Können Sie Hausarbeiten verrichten, z. B. Staubsaugen und Gartenarbeit?

Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise für diese Tätigkeit benutzen:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> erhöhter Toilettensitz | <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen im Badezimmer |
| <input type="checkbox"/> Badewannensitz | <input type="checkbox"/> Schraubverschluss-Öffner für Gläser (die vorher schon geöffnet waren) |
| <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen zum Erreichen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> Badewannenstange bzw. -griff |
| <input type="checkbox"/> andere, bitte angeben: | |

Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hygiene | <input type="checkbox"/> Greifen |
| <input type="checkbox"/> Erreichen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> andere Tätigkeiten |



Berechnung des HAQ:

$$\text{HAQ} = \frac{\text{Summe Punkte } \textcircled{1}}{8} = \text{ } \textcircled{\hspace{1cm}}$$



Verweise:

Interpretation und Auswertung: Medal Rheumatologie, Seite 19

Online-Rechner: <http://www.medal-org.de> (Deutsch)<http://www.medalreg.com/medal/medalch37/ch37.21/ch37.21.08.php> (Englisch)

Anhang 5: Patientenorientierter Fragebogen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

um die Veränderungen durch die Gelenkpunktion für Sie und uns darzustellen, möchten wir Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten. Bitte geben Sie an, wie Ihr Allgemeinbefinden und Ihre Schmerzen **momentan** sind und in wie fern Sie mit dem Ergebnis der Punktion zufrieden sind.

Bitte beachten Sie: je mehr rechts Sie einen vertikalen Strich setzen, umso mehr Beeinträchtigungen oder Schmerzen haben Sie.

1. Wie stark fühlen Sie sich durch das betroffene Gelenk in ihrem **Allgemeinbefinden** beeinträchtigt

Keine Beeinträchtigung	maximale Beeinträchtigung
---------------------------	------------------------------

2. In welchem Ausmaß hat Sie das betroffene Gelenk in Ihren **üblichen Aktivitäten** beeinträchtigt?

keine Beeinträchtigung	maximale Beeinträchtigung
---------------------------	------------------------------

3. Wie ausgeprägt sind die **Schmerzen** im betroffenen Gelenk?

kein Schmerz	maximaler Schmerz
-----------------	----------------------

4. Wie zufrieden sind Sie mit dem Ergebnis der durchgeführten Gelenkinjektion?

nicht zufrieden	sehr zufrieden
--------------------	-------------------

5. Ist Ihr aktueller Zustand bezüglich des betroffenen Gelenkes für Sie dauerhaft akzeptabel?

ja nein

6. Wie ausgeprägt sind die Schmerzen im betroffenen Gelenk? *(bitte ankreuzen)*

0	1	2	3	4
<input type="checkbox"/>				
kein	leicht	mittel	stark	sehr stark

Anhang 6: Datentabelle

n	#	time	datum	gelenk	FB1	FB2	FB3	FB4	FB5	FB6	HAQ	BB	pd	bks	das28
1	2	1	15.12.2010	MCP2	85	84	71	-1	0	3	1,4	3	1	1	2,36
	2	2	22.12.2010	MCP2	54	56	37	97	1	1	0,88	0	0	-1	-1
	2	3	12.01.2011	MCP2	43	57	43	60	0	2	0,75	1	0	2	1,19
2	3	1	10.02.2011	OSG	58	79	58	-1	0	3	0,13	2	0	14	-3
	3	2	-2	OSG	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-1
	3	3	11.03.2011	OSG	3	2	1	98	1	0	0	1	0	10	1,61
3	4	1	15.04.2011	Hüfte	69	70	77	-1	0	3	0,88	3	0	4	2,09
	4	2	21.04.2011	Hüfte	1	3	5	100	0	1	0,13	3	0	-1	-1
	4	3	12.05.2011	Hüfte	78	66	77	92	0	3	1	3	0	4	3,63
4	5	1	30.11.2010	Knie	67	77	57	-1	0	2	1	3	1	8	4,33
	5	2	07.12.2010	Knie	63	59	52	93	0	2	0,88	1	0	-1	-1
	5	3	29.12.2010	Knie	49	47	55	92	0	2	1	1	0	4	3,97
5	6	1	02.12.2010	MTP2	55	56	53	-1	0	2	0,38	3	3	16	3,54
	6	2	09.12.2010	MTP2	13	55	7	91	1	1	0,38	-3	-3	-1	-1
	6	3	04.01.2011	MTP2	5	4	0	96	1	0	0	3	0	10	-3
6	7	1	31.01.2011	Knie	47	52	49	-1	0	2	0	3	3	10	3,25
	7	2	-2	Knie	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-1
	7	3	28.02.2011	Knie	22	67	3	94	1	0	0	0	0	10	3,11
7	10	1	09.12.2010	MCP2	35	35	30	-1	0	2	0,25	3	2	8	2,8
	10	2	16.12.2010	MCP2	4	1	0	100	1	0	0,38	1	0	-1	-1
	10	3	07.01.2011	MCP2	4	20	0	99	1	1	0,38	1	0	14	1,85
8	11	1	29.06.2010	PIPD4	28	27	20	-1	1	2	0,63	2	2	16	4,81
	11	2	-2	PIPD4	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-1
	11	3	28.07.2010	PIPD4	1	35	1	99	1	0	0,75	1	0	14	2,84
9	12	1	17.01.2011	Knie	86	82	81	-1	-3	3	1,9	1	1	-3	-3
	12	2	24.01.2011	Knie	84	79	77	78	0	3	1,5	0	0	-1	-1
	12	3	-2	Knie	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-1
10	13	1	20.01.2011	MCP2	15	15	26	-1	0	1	0,38	1	2	8	2,86
	13	2	27.01.2011	MCP2	38	36	50	49	0	2	0,38	0	0	-1	-1
	13	3	17.02.2011	MCP2	56	58	34	88	1	0	0,75	0	0	8	2,91
11	14	1	07.04.2011	Hand	95	94	96	-1	0	4	2,86	2	1	58	4,24
	14	2	15.04.2011	Hand	83	98	100	72	0	3	2,75	2	0	-1	-1
	14	3	04.05.2011	Hand	10	10	6	89	1	0	0,13	2	0	66	4,05
12	15	1	08.02.2011	Ellbg.	82	79	89	-1	0	3	1,25	3	2	12	3,82
	15	2	15.02.2011	Ellbg.	45	39	37	91	1	2	0,75	0	0	-1	-1
	15	3	10.03.2011	Ellbg.	3	2	1	97	1	0	0	0	0	8	1,47
13	17	1	05.04.2011	Schult.	68	69	65	-1	0	3	1	3	0	12	2,58
	17	2	14.04.2011	Schult.	29	31	25	100	0	2	0,63	0	0	-1	-1
	17	3	04.05.2011	Schult.	16	82	0	100	1	0	0,63	0	0	12	2,02
14	18	1	22.02.2011	MTP3	79	78	64	-1	0	3	0,38	3	2	10	2,73
	18	2	01.03.2011	MTP3	0	0	0	100	1	0	0,25	0	0	-1	-1
	18	3	22.03.2011	MTP3	0	0	0	100	1	0	0,38	0	0	10	2,76

15	19	1	30.11.2010	Ellbg.	59	89	46	-1	0	3	1,3	3	2	12	2,58
	19	2	08.12.2010	Ellbg.	74	76	62	90	0	1	1,13	3	1	-1	-1
	19	3	19.12.2010	Ellbg.	59	57	24	71	0	2	0,88	3	2	10	2,45
16	20	1	04.10.2010	MCP2	19	20	18	-1	1	-3	0,63	1	2	10	2,59
	20	2	12.10.2010	MCP2	4	0	0	100	1	0	0	0	0	-1	-1
	20	3	02.11.2020	MCP2	1	2	0	98	1	0	0,25	0	0	8	2,14
17	21	1	29.11.2010	MTP1	34	57	24	-1	0	1	0,75	3	2	4	1,81
	21	2	06.12.2010	MTP1	19	16	13	71	-3	1	0,63	3	2	-1	-1
	21	3	23.12.2010	MTP1	30	29	19	68	1	1	1	3	0	14	1,86
18	22	1	11.11.2010	DSG	80	78	75	-1	0	3	1,5	3	2	4	3,14
	22	2	17.11.2010	DSG	23	22	15	100	0	1	0,75	1	0	-1	-1
	22	3	09.12.2010	DSG	9	81	19	90	1	1	0,88	1	0	8	2,3
19	23	1	01.12.2010	Knie	28	58	54	-1	0	2	0,38	1	1	2	1,75
	23	2	08.12.2010	Knie	8	6	26	88	1	1	0,5	1	0	-1	-1
	23	3	29.12.2010	Knie	6	35	4	93	1	1	0,75	1	0	10	2,45
20	24	1	16.12.2010	Hand	26	29	68	-1	0	3	1,4	3	3	22	3,1
	24	2	23.12.2010	Hand	6	73	7	90	1	0	1,4	1	0	-1	-1
	24	3	12.01.2011	Hand	5	6	7	92	1	0	1,1	1	0	10	2,73
21	25	1	10.06.2010	Knie	68	70	32	-1	0	2	-3	3	-3	12	3
	25	2	16.06.2010	Knie	7	49	8	90	1	1	1,25	1	1	-1	-1
	25	3	07.07.2010	Knie	20	37	28	81	0	1	1,13	1	0	10	4,6
22	26	1	25.08.2010	MCP2	64	63	59	-1	0	3	-3	3	2	-3	-3
	26	2	01.09.2010	MCP2	69	69	38	52	0	1	-3	0	0	-1	-1
	26	3	22.09.2010	MCP2	71	69	65	21	0	2	0,25	1	1	15	3,95
23	27	1	21.06.2010	Ellbg.	84	85	60	-1	0	3	1,13	3	3	18	3,8
	27	2	29.06.2010	Ellbg.	27	24	6	84	1	1	1,63	3	2	-1	-1
	27	3	21.07.2010	Ellbg.	27	27	20	64	0	2	1,75	2	2	18	3,48
24	A14	1	14.06.2011	Hand	90	92	90	-1	0	4	1	2	3	4	-1
	A14	2	21.06.2011	Hand	37	12	39	69	0	2	0,87	0	0	-1	-1
	A14	3	12.07.2011	Hand	1	5	5	99	1	1	0,75	0	0	-1	-1
25	29	1	02.05.2011	Hand	70	74	79	-1	1	3	1	1	1	10	-3
	29	2	09.05.2011	Hand	24	28	46	74	1	1	0,38	1	2	-1	-1
	29	3	30.05.2011	Hand	29	24	24	79	1	1	0,75	0	0	8	-3
26	30	1	06.05.2011	Knie	95	97	96	-1	0	4	2	2	1	10	3,82
	30	2	11.05.2011	Knie	##	100	100	52	0	3	2	2	0	-1	-1
	30	3	03.06.2011	Knie	75	78	76	49	0	3	2,5	2	0	8	4,45
27	32	1	11.05.2011	Knie	72	70	66	-1	0	3	1	2	2	2	1,45
	32	2	18.05.2011	Knie	68	85	57	38	0	2	0,63	-2	-2	-1	-1
	32	3	08.06.2011	Knie	31	42	13	80	1	1	0,25	0	0	2	1,55
28	33	1	11.05.2011	Hand	28	8	30	-1	0	2	0,63	3	3	-3	4,97
	33	2	17.06.2011	Hand	16	18	16	98	1	0	0	2	2	-1	-1
	33	3	-2	Hand	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
29	34	1	24.05.2011	Hand	41	31	44	-1	1	2	2,13	1	1	8	2,99
	34	2	31.05.2011	Hand	13	13	8	98	1	2	0,86	0	0	-1	-1
	34	3	-2	Hand	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2

30	35	1	23.05.2011	Ellbg.	18	15	15	-1	0	1	1,25	3	2	8	4,4
	35	2	30.05.2011	Ellbg.	47	55	25	76	1	1	1,13	3	2	-1	-1
	35	3	20.06.2011	Ellbg.	66	41	65	68	1	2	1	3	2	8	4
31	36	1	20.05.2011	MTP3	61	59	64	-1	0	2	0	3	3	10	3,63
	36	2	26.05.2011	MTP3	2	2	2	97	1	0	0	3	2	-1	-1
	36	3	16.06.2011	MTP3	5	3	4	93	1	0	0	3	0	10	3,6
32	37	1	19.05.2011	OSG	68	64	61	-1	0	2	0,36	1	0	8	3,09
	37	2	26.05.2011	OSG	69	68	61	45	0	2	0,25	-2	-2	-1	-1
	37	3	-2	OSG	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
33	38	1	18.05.2011	Schult.	68	70	72	-1	0	3	0,86	2	-1	12	3,57
	38	2	25.05.2011	Schult.	12	13	21	88	0	1	0	0	-1	-1	-1
	38	3	08.06.2011	Schult.	3	3	1	92	1	0	0	0	-1	10	1,9
34	39	1	07.07.2011	Hand	71	72	51	-1	0	2	0,63	3	0	18	3
	39	2	14.07.2011	Hand	0	0	0	100	1	0	0	0	0	-1	-1
	39	3	08.07.2011	Hand	1	1	1	100	1	0	0	-2	-2	-2	-2
35	41	1	07.06.2011	Hand	83	75	53	-1	0	3	0,5	2	2	4	2,09
	41	2	14.06.2011	Hand	9	75	3	100	1	1	0,36	-2	-2	-1	-1
	41	3	05.07.2011	Hand	2	89	1	100	1	0	0	2	1	4	0,98
36	42	1	01.06.2011	Hand	##	70	100	-1	0	4	1,13	3	3	10	4,3
	42	2	10.06.2011	Hand	0	3	2	99	1	1	0	1	0	-1	-1
	42	3	30.06.2011	Hand	4	3	2	96	1	1	0,25	0	0	8	3,54
37	43	1	10.06.2011	Schult.	98	94	96	-1	0	4	2	1	2	10	3,94
	43	2	16.06.2011	Schult.	15	14	1	85	1	1	0,88	0	1	-1	-1
	43	3	07.07.2011	Schult.	17	19	1	93	1	0	1,25	0	0	12	3,8
38	44	1	14.06.2011	Hand	98	86	85	-1	0	4	0,25	3	1	52	4,5
	44	2	21.06.2011	Hand	97	98	97	98	0	1	0,75	1	0	-1	-1
	44	3	14.07.2011	Hand	99	98	98	98	1	2	1	1	0	44	3,2
39	45	1	19.07.2011	MCP1	72	100	72	100	-1	3	1,63	3	0	10	3,84
	45	2	25.07.2011	MCP1	37	35	30	80	0	2	1,5	1	0	-1	-1
	45	3	16.08.2011	MCP1	8	87	10	100	0	1	1,63	1	0	10	4,43
40	46	1	14.06.2011	PIP5	33	31	2	-1	0	0	0,13	3	2	1	0,9
	46	2	21.06.2011	PIP5	17	19	2	100	0	0	0	3	0	-1	-1
	46	3	12.07.2011	PIP5	22	28	25	91	0	0	0	1	0	2	0,84
41	47	1	14.07.2011	OSG	76	80	83	-1	0	3	1,13	3	0	24	4,6
	47	2	21.07.2011	OSG	34	26	23	73	0	1	1,63	2	0	-1	-1
	47	3	10.08.2011	OSG	63	68	66	26	1	4	1,88	0	0	22	5,48
42	48	1	20.07.2011	Knie	67	89	95	-1	0	3	-3	2	1	108	4,9
	48	2	28.06.2011	Knie	3	2	3	100	1	0	0	1	0	-1	-1
	48	3	18.08.2011	Knie	0	0	0	100	1	0	0	0	0	14	3,38
43	49	1	28.06.2011	Hand	10	20	25	-1	0	1	0,13	3	2	2	2,17
	49	2	07.07.2011	Hand	34	22	27	49	0	2	0,13	2	2	-1	-1
	49	3	27.07.2011	Hand	1	1	1	98	1	1	0	1	2	2	0,63
44	52	1	23.09.2011	DSG	61	71	72	-1	0	3	1,63	3	2	-3	-3
	52	2	30.09.11	DSG	0	24	0	100	1	0	1	1	0	-1	-1
	52	3	19.10.11	DSG	4	7	2	2	1	0	0,38	0	0	12	1,88

45	53	1	07.07.11	MCP3	79	54	60	-1	0	2	0	2	1	8	2,93
	53	2	15.07.11	MCP3	2	1	4	94	1	0	0	1	0	-1	-1
	53	3	01.08.11	MCP3	19	22	5	93	1	0	0	0	0	2	0,77
46	54	1	12.07.11	Hand	98	95	94	-1	0	4	2,5	2	2	24	3,63
	54	2	19.07.11	Hand	67	73	56	49	0	2	2,38	2	2	-1	-1
	54	3	09.08.11	Hand	75	77	69	44	0	3	2,38	2	2	22	4,33
47	56	1	30.03.2012	Ellbg.	49	56	52	-1	0	3	0,75	3	3	4	-3
	56	2	05.04.2012	Ellbg.	6	6	5	98	1	0	0,75	2	0	-1	-1
	56	3	25.04.2012	Ellbg.	6	7	3	96	1	1	0,63	1	0	12	2,09
48	57	1	20.11.2012	OSG	77	76	92	-1	0	4	0,86	2	0	8	1,88
	57	2	27.11.2012	OSG	38	56	23	86	1	1	0,5	-2	-2	-1	-1
	57	3	20.12.2012	OSG	26	27	10	95	1	1	0,63	0	0	4	1,25
49	58	1	23.10.2012	MTP	23	23	34	-1	0	3	0,38	2	1	12	2,86
	58	2	31.10.2012	MTP	1	1	2	95	1	0	0,5	0	0	-1	-1
	58	3	22.11.2012	MTP	1	1	1	92	1	0	0,63	0	0	14	3,46
50	59	1	16.10.2012	Fuß	65	75	64	-1	0	3	1	2	1	8	1,88
	59	2	23.10.2012	Fuß	49	40	39	54	0	3	1	-2	-2	-1	-1
	59	3	20.11.2012	Fuß	24	31	33	79	1	1	0,86	2	1	8	1,88

Zeichenerklärung:

- 1 Daten fehlen
- 2 Wurde nicht erhoben
- 3 Patient nicht erschienen

11 Danksagung

Mein großer Dank gilt dem gesamten Team der Rheumaeinheit: Prof. Schulze-Koops für das Ermöglichen dieser klinischen Studie und fachliche Unterstützung; meinen Betreuern Dr. Grünke und Dr. Reindl für ihre Geduld, Fachwissen und stets für Sorgen/Vorschläge/Probleme offene Ohren; den Ambulanzärzten für ihre Mithilfe bei der Rekrutierung der Patienten; und ganz besonders Frau Renate Scheelshorn und Angelika Zellner für ihre Herzlichkeit und Hilfsbereitschaft, mit der die beiden nie gegeizt haben. Zudem möchte ich einen großen Dank für Herrn Rüdiger Laubender vom IBE-Institut München aussprechen für seine Unterstützung und große fachliche Kompetenz bei Planung und statistischer Auswertung dieser Studie, ohne die einige Fragestellungen ohne Antwort geblieben wären.

Eidesstattliche Versicherung

Anna Tschernych

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Evaluation eines patientenorientierten Fragebogens zur Beurteilung des klinischen Verlaufs nach einer Einzelgelenkintervention

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand