

Aus der Poliklinik für Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor Prof. Dr. med. Jörg Distler

Reliabilität und Erlernbarkeit der Kapillarmikroskopie

Dissertation

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

vorgelegt von
Matthias Reppel

2023

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

gez.

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Universitätsprofessor Dr. Matthias Schneider

Zweitgutachter: Privatdozent Dr. Roberto Sansone

Zusammenfassung (deutsch)

Die Kapillarmikroskopie ist eine nichtinvasive Bildgebung, welche Form, Füllung und Blutfluss der Kapillaren und extrakapilläre Veränderungen untersucht. Die Kapillarmikroskopie kann eine wesentliche Bedeutung besonders in der frühzeitigen Diagnosestellung der Systemischen Sklerose (SSc) und in der Beurteilung des Raynaud-Syndroms haben. Die aktuellen und die zukünftigen Therapieoptionen der SSc zielen auf eine effektive Verhinderung weiterer Fibrosierungen, die Behebung von bereits eingetretenem Schaden ist bisher nicht möglich. Daher ist der Bedarf einer möglichst frühen Diagnosestellung hoch. Ein flächendeckendes kapillarmikroskopisches Screening ist aufgrund des erheblichen Mangels an Fachärzten kaum gegeben. Mit der Fragestellung, ob die Erlernbarkeit der Durchführung und Beurteilung der Kapillarmikroskopie von nichtärztlichem Personal anhand des zweitägigen „Kapillarmikroskopie-Kurses“ eine sinnvolle Ersatzlösung sein könnte, erfolgte eine Screening-Untersuchung mit 860 Probanden. Es wurden jeweils die Finger III-V beidseits untersucht. Die Befundung der 12.532 akquirierten Bilder nahmen zwei Studenten und ein Experte in der Kapillarmikroskopie mit Hilfe des „Taschenatlas für Kapillarmikroskopie“ vor. 2,1 % der Bilder waren technisch schlecht erstellt worden. Bei den übrigen Bildern wurden die Kapillaren hinsichtlich 13 verschiedener Eigenschaften (Items) beurteilt. Nach Berechnung der Inter- und Intrarater-Übereinstimmung mit Cohens Kappa zeigten durchschnittlich fünf Items eine starke (0,64–0,81), sechs Items eine deutliche (0,45–0,69) und zwei Items eine schwache (0,32–0,42) Übereinstimmung. Dies entspricht Werten, von vergleichbaren Untersuchungen zur Kapillarmikroskopie mit erfahrenen Fachärzten für Rheumatologie. Damit scheint die Erlernbarkeit der Kapillarmikroskopie anhand eines Kurses prinzipiell möglich. Es kann gefolgert werden, dass die Durchführung und Beurteilung an Personal, ohne jegliche Vorkenntnisse zur Kapillarmikroskopie, delegiert werden können und dadurch deren Verfügbarkeit erheblich verbessert werden kann. Hierdurch wären bei gezieltem Einsatz eine frühe Diagnosestellung und Therapie möglich und die Weiterentwicklung einer manifesten, irreversiblen SSc mit zahlreichen Komorbiditäten, schlechter Lebensqualität und hoher Mortalität könnte therapeutisch angegangen werden. Auch direkte und indirekte Kosten für das Gesundheitssystem könnten reduziert werden. Die akzeptable, aber zwischen den Items inhomogene Reliabilität sollte bei zukünftigen Befundungsstandards berücksichtigt werden. Technische Neuerungen (z.B. durch Software) können die Reliabilität der Kapillarmikroskopie weiter verbessern und sollten integriert werden.

Zusammenfassung (englisch)

Capillary microscopy is a non-invasive imaging technique for evaluating form, filling and blood flow of capillaries as well as extracapillary changes. Capillary microscopy can achieve significant importance, especially in the early diagnosis of systemic sclerosis (SSc) and the evaluation of Raynaud's syndrome. Current and future options for treating systemic sclerosis (SSc) are aimed at the effective prevention of further fibrosis, the remedy of already occurred damage is not possible until now. Thus, there is an urgent need to establish the diagnosis as early as possible. Widespread capillary testing is hardly possible due to the major lack of specialists and shortage of training. With the aim of determining whether non-medical personnel could learn to perform and evaluate capillary microscopy using the two-day "capillary microscopy course" and whether it could be a reasonable substitute solution, we conducted a screening examination on 860 subjects, evaluating fingers III to V bilaterally in each subject. The analysis of 12532 acquired images was performed by two students and one expert in capillary microscopy, using the "Pocket atlas of capillary microscopy". 2.1 % of the images were considered technically poor. The analysis of the remaining pictures used 13 different characteristics (items) to evaluate the capillaries. After the calculation of the agreement using Cohen's kappa, five items showed strong agreement (0.64–0.81) while six items showed significant agreement (0.45–0.69), and two items showed weak agreement (0.32–0.42). This corresponds to values comparable to other studies, it reflects a level of performance comparable to a rheumatology specialist experienced in capillary microscopy. Therefore, the findings seem to demonstrate the learnability of capillary microscopy through the course. Our conclusion is, that performing as well as analysing capillary microscopy could be delegated to personnel, without any previous knowledge of capillary microscopy. This new insight has the potential of substantially augmenting the availability of capillary microscopy. With targeted use, it would enable early diagnosis as well as early therapy. As the consequence, the progression to a manifest, irreversible systemic sclerosis with its extensive comorbidities, poor quality of life, and high mortality could be treated earlier and more effectively. Both direct and indirect costs for the healthcare system could possibly be reduced. The acceptable, but inhomogeneous reliability between items should be taken into account in future standards. Additional technical advances (for example by software) should further enhance the reliability of capillary microscopy and can be integrated in the testing procedure.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
AG	Aktiengesellschaft
BDRh	Berufsverband der Deutschen Rheumatologie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CapiAna	Capillary Analysis
CCP	Zyklisches Citrulliniertes Peptid
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DRL-Bund	Deutscher Rheuma-Liga Bundesverband e. V.
EBL	Elliptic Broken Line
et al.	et alii (und andere)
EULAR	European League Against Rheumatism
e. V.	eingetragener Verein
Ex	Experte
ggf.	gegebenenfalls
GKJR	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Ltd.	Limited
MTAF	Medizinisch-technische/r Assistent/in für Funktionsdiagnostik
n. Chr.	nach Christus
PC	Personal Computer
S1	Student im 7. Semester Humanmedizin
S2	Student im 5. Semester Humanmedizin
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
s. o.	siehe oben
SSc	Systemische Sklerose
VEDOSS	Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis
VRA	Verband Rheumatologischer Akutkliniken e. V.
v. Chr.	vor Christus
z. B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung (deutsch).....	1
Zusammenfassung (englisch).....	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis	8
1 Einleitung.....	1
1.1 Geschichte der Kapillarmikroskopie	4
1.1.1 Entwicklung der Kameratechnik	4
1.1.2 Entdeckung der Kapillaren	4
1.1.3 Entwicklung der Kapillarmikroskopie.....	5
1.2 Einsatzgebiete der Kapillarmikroskopie.....	6
1.2.1 Raynaud-Syndrom	6
1.2.2 Kollagenosen allgemein.....	7
1.2.3 Systemische Sklerose.....	7
1.2.4 Diagnostik der SSc.....	8
1.2.5 Standardtherapie der SSc	9
1.3 Reliabilität von klinischen Messverfahren	9
1.4 Wissenschaftliche Fragestellung	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Video-Kapillarmikroskop und Anwendung	11
2.2 Datengewinnung und Probandenkohorte.....	13
2.2.1 Einverständniserklärung	14
2.2.2 Kapillarmikroskopische Datenerhebung im Truck.....	14
2.2.3 Kapillarmikroskopische Datenerhebung in der Universitätsklinik Düsseldorf	16
2.2.4 Standardisiertes Schulungsprogramm.....	16
2.3 Anatomische und funktionelle Grundlagen.....	17
2.3.1 Normalbefund	18
2.4 Definitionen und Beschreibungen der Nomenklatur	18
2.4.1 Item Haarnadel.....	20

2.4.2	Item Torquierung	21
2.4.3	Item Kaliberschwankung	21
2.4.4	Item Ektasie	22
2.4.5	Item Megakapillare	22
2.4.6	Item Verzweigung	23
2.4.7	Item Büschelkapillare	23
2.4.8	Item Elongation	24
2.4.9	Item Dichte	24
2.4.10	Item Fluss	25
2.4.11	Item Hintergrund	27
2.4.12	Item Blutung	28
2.4.13	Item Füllung	29
2.5	Befundung	30
2.6	Methodik zur Bestimmung der Intrarater-Übereinstimmung	35
2.7	Statistische Methodik	36
3	Ergebnisse	38
3.1	Population der Studie	38
3.2	Beurteilbarkeit der Bilder	38
3.3	Häufigkeiten der einzelnen Items	39
3.4	Ergebnisse der Interrater-Reliabilität	41
3.5	Ergebnisse der Intrarater-Reliabilität	46
3.6	Intra- und Interrater-Übersicht	52
3.7	Büschelkapillaren	52
3.8	Benötigte Zeit zur Befundung	53
3.9	Zeitlicher Abstand von erster und zweiter Beurteilung	53
4	Diskussion	54
4.1	Einordnung der Ergebnisse	54
4.1.1	Beurteilbarkeit von sehr seltenen Ereignissen	55
4.1.2	Einordnung der Reliabilität einzelner Items	55
4.1.3	Einordnung der Erlernbarkeit der Durchführbarkeit	58
4.1.4	Einordnung der Erlernbarkeit der Befundung	59

4.2 Schlussfolgerung.....	63
5 Literaturverzeichnis	65
6 Anhang.....	76
6.1 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative...	76
6.2 Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis.	76
6.3 Informationen für Probanden und Patienten.....	79
6.4 Einverständniserklärung	81
6.5 Eingabemaske	82
6.6 Eingabemaske mit Befundinterpretation	83

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Verwendetes Mikroskop „SMZ 800“ von Nikon.....	11
Abb. 2:	Verwendetes Mikroskop „SMZ 800“ von Nikon.....	12
Abb. 3:	Übersichtsbild der Nagelfalze ohne Immersionsöl mit 10-facher Vergrößerung.....	17
Abb. 4:	Aufgetragenes Immersionsöl an identischem Finger mit gleichem Ausschnitt und gleicher Vergrößerung.....	17
Abb. 5:	Detail Aufnahme mit 100-facher Vergrößerung an identischem Finger mit Immersionsöl.....	18
Abb. 6:	Übersichtsaufnahme	34
Abb. 7:	Übersichtsaufnahme mit Digitalzoom.....	34
Abb. 8:	Detailaufnahme 1.....	34
Abb. 9:	Detailaufnahme 2.....	35
Abb. 10:	Interrater-Übereinstimmung, in Kappa-Werten nach Landis und Koch ...	44
Abb. 11:	Interrater Kappa Mittelwerte, nach Landis und Koch, sortiert nach Größe	45
Abb. 12:	Intrarater-Übereinstimmung, in Kappa-Werten nach Landis und Koch ...	49
Abb. 13:	Intrarater Kappa Mittelwerte, nach Landis und Koch, sortiert nach Größe	51
Abb. 14:	SSc classification criteria 2013	76
Abb. 15:	EULAR-Therapieempfehlungen der SSc Teil 1	76
Abb. 16:	EULAR-Therapieempfehlungen der SSc Teil 2.....	77
Abb. 17:	EULAR-Therapieempfehlungen der SSc Teil 3.....	78
Abb. 18:	Informationen für Probanden und Patienten Teil 1	79
Abb. 19:	Informationen für Probanden und Patienten Teil 2.	80
Abb. 20:	Einverständniserklärung für Probanden und Patienten	81
Abb. 21:	Eingabemaske.....	82
Abb. 22:	Eingabemaske mit Befundinterpretation.	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Überprüfte Items mit Anzahl der Abstufungen	32
Tabelle 2:	Güte der Übereinstimmung nach Landis & Koch 1977	36
Tabelle 3:	Interrater-Übereinstimmung, in Kappa-Werten	43
Tabelle 4:	Mittelwerte, Spannweite und Konfidenzintervall einzelner Items der Interrater-Übereinstimmung	45
Tabelle 5:	Interrater-Mittelwerte über alle 14 Items, gerundet auf die dritte Nachkommastelle	46
Tabelle 6:	Intrarater-Übereinstimmung, in Kappa-Werten	48
Tabelle 7:	Mittelwerte, Spannweite und Konfidenzintervall einzelner Items der Intrarater-Übereinstimmung	50
Tabelle 8:	Intrarater-Mittelwerte über alle 14 Items, gerundet auf die dritte Nachkommastelle	51
Tabelle 9:	Übersicht Inter- und Intrarater Mittelwerte, mit Spannweite und Übereinstimmung nach Landis und Koch, Büschelkapillare ohne Daten von EX	52

1 Einleitung

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen gehören neben den degenerativen und funktionellen zu den häufigsten muskuloskelettalen Erkrankungen. Als Folge können bei zu später oder inadäquater Diagnostik und Therapie, insbesondere bei fortgeschrittenen Erkrankungen, starke Einschränkungen der Lebensqualität von Betroffenen entstehen. Zudem führen Arbeitsausfall und Komorbiditäten zu hohen direkten und indirekten Kosten. Mittels moderner Diagnostik und Therapie gelingt es heute schon viel häufiger, progressive Krankheitsverläufe zu verhindern.

Zu den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zählen unter anderem auch die Kollagenosen. Dies ist eine Gruppe von Erkrankungen, die verschiedene Organsysteme betreffen können. Die Systemische Sklerose (SSc, siehe auch Kapitel 1.2.3) ist eine der Kollagenosen mit chronisch progredientem Verlauf, welche abgesehen vom Muskuloskelettalen System auch die Haut, Blutgefäße, Herz, Lunge, Nieren und den Gastrointestinaltrakt befällt und durch Vermehrung von Bindegewebe Schäden verursacht. Die Klassifikation der SSc ist nach dem internationalen Konsens des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) mit einem etablierten Score (siehe Abb. 14) möglich und umfasst die klinische Untersuchung, serologische Laborparameter, das Vorliegen einer Lungenerkrankung und Auffälligkeiten in der Kapillarmikroskopie (van den Hoogen et al. 2013).

Es gibt vereinzelte Hinweise, dass auch andere entzündliche Erkrankungen kapilläre Veränderungen aufzeigen (Graceffa et al. 2013).

Mit der Auflichtmikroskopie und der Nagelfalz-Video-Kapillarmikroskopie (im weiteren Verlauf als Kapillarmikroskopie bezeichnet) werden die Kapillargefäße des Plexus superficialis der Dermis betrachtet. Durch dieses bildgebende In-vivo-Verfahren ist es möglich, pathologische Abweichungen in der Endstrombahn im Bereich des Nagelfalzes darzustellen, zu dokumentieren, zu befunden und digital zu archivieren.

Mit der Kapillarmikroskopie ist insbesondere eine frühe Diagnosestellung von Gefäßerkrankungen möglich. Auch für die Unterscheidung zwischen einem primären und sekundären Raynaud-Syndrom, welches als früheste klinische Manifestation einer SSc vorausgehen kann, ist die Kapillarmikroskopie die effektivste Bildgebung (Herrick,

Dinsdale und Murray 2020). Aktuelle Reviews konnten auch zeigen, dass viele komplikative Organbeteiligungen signifikant mit Veränderungen im kapillarmikroskopischen Bild assoziiert sind und erhöhte Risiken für deren Entwicklung durch die Kapillarmikroskopie vorhergesagt werden können (Colaci et al. 2021). Daher ist der Einsatz bei noch unklaren Fällen wichtig, um eine frühe Diagnose zu stellen. Denn durch die frühere Diagnosestellung wäre auch mit Blick auf die Zukunft eine frühere, effektive Therapie möglich, welche Spätfolgen verhindern kann. Typische Spätfolgen wären beispielsweise Ulzerationen, die bis zur Amputation von Fingern führen können, oder weitere Organschäden, wie eine interstitielle Lungenerkrankung oder eine kardiale Beteiligung mit vergleichsweise hoher Letalität. Die Diagnose einer sehr frühen SSc ist aktuell fundamental, da dies als das beste Mittel angesehen wird, um den natürlichen Verlauf der Erkrankung positiv zu beeinflussen (Bellando-Randone und Matucci-Cerinic 2019). Eine verbreitete, reliable Kapillarmikroskopie wird, besonders mit Blick auf die Zukunft, noch an Wichtigkeit zunehmen, da aktuell für die frühe Form der SSc zwei Wirkstoffe in der Phase I, 16 Wirkstoffe in der Phase II und vier Wirkstoffe in der Phase III erprobt werden (Chung und Chung 2020).

Um Komplikationen und Spätschäden zu vermeiden und auch um direkte und indirekte Kosten im Gesundheitssystem zu reduzieren, wäre die regelhafte Durchführung von kapillarmikroskopischen Untersuchungen durch effektiv geschultes, nichtärztliches Personal eine sehr gute Möglichkeit. Ein Beweis, dass die Kapillarmikroskopie sowohl in der Durchführung mit Aufnahme von Bildern als auch in der Auswertung der Bilder von paramedizinischem Personal erfolgen kann, wurde bisher nicht erbracht und wird sogar gefordert (Dinsdale et al. 2015).

Bisher gibt es wenige wissenschaftliche Überprüfungen zur Reliabilität von Befunderhebungen verschiedener ärztlicher Betrachter mit einer großen Population in der Kapillarmikroskopie. Zuletzt wurde die Reliabilität 2017 anhand von Fotos von 100 Patienten (Boulon et al. 2017), 2018 mit einem Studenumfang von 30 Bildern einzelner Kapillaren und 119 Befundern (Cutolo et al. 2018) und 2019 anhand von 60 Fotos überprüft (On behalf of PANLAR Capillaroscopy Group et al. 2019). Die bisher größte Studie zur Reliabilität in der Kapillarmikroskopie stammt aus dem Jahr 2013 und umfasst 252 Probanden, welche von zwei Experten beurteilt wurden (Sekiyama et al. 2013).

Es gibt zudem insgesamt einen Bedarf eines einheitlichen internationalen Befundungsstandards. Hierzu erfolgte unter anderem von Cutolo et al. im Rahmen des

EULAR-Kapillarmikroskopie-Kurses die Überprüfung der Reliabilität von bestehenden Definitionen. Gleichzeitig betonten die Autoren, dass weitere große Studien hierzu benötigt werden (Cutolo, Trombetta et al. 2018). 2020 wiederholte Smith, dass die Standardisierung bei der kapillarmikroskopischen Bildaufnahme und -analyse von größter Bedeutung zu sein scheint (Smith et al. 2020).

In einem Review-Artikel wurde 2019 von Karbalaie et al. beschrieben, dass unter anderem das Training der Befunder und optimierte Befundungsstandards die Stellschrauben in der Kapillarmikroskopie sind, um die Reliabilität zu verbessern (Karbalaie et al. 2019). Dies beruht auch auf den Erkenntnissen von Boulon et al., der nachweisen konnte, dass die Reproduzierbarkeit bei erfahrenen Untersuchern durch eine Schulung erheblich gesteigert werden kann (Boulon et al. 2017).

Ziel dieser Arbeit ist es, mithilfe statistischer Methoden eine Aussage zur Reliabilität der kapillarmikroskopischen Befunde unterschiedlicher Untersucher – entsprechend einem deutschsprachigen Standard – anhand einer großen Studienpopulation treffen zu können und zusätzlich die Erlernbarkeit der Durchführung einer kapillarmikroskopischen Untersuchung, das Erstellen von Bildern sowie die Befundung von kapillarmikroskopischen Bildern von Medizinstudierenden zu evaluieren. Die Medizinstudierenden, also nichtärztliches Personal, hatten keinerlei Vorbildung in Bezug auf die Kapillarmikroskopie.

In diesem Zusammenhang wird auch erstmals die Reproduzierbarkeit der Befunddokumentation des aktuell gültigen Vorschlags eines Konsenses der interdisziplinären Arbeitsgruppe unter dem Dach der DGRh bestimmt und damit dieser Befundungsstandard evaluiert. Dazu wurden die bei 860 Probanden an jeweils 6 Fingern erstellten mikroskopischen Aufnahmen des Nagelfalzes von mehreren Untersuchern anhand eines Protokolls befundet. Der Grad der Übereinstimmung der visuellen Befunde von zuvor in dem zertifizierten und standardisierten Schulungsprogramm „Kapillarmikroskopie-Kurs“ der Rheumatologischen Fortbildungsakademie geschulten Studenten sowie dem wissenschaftlichen Leiter der Kapillarmikroskopie-Kurse und Experten für die Video-Kapillarmikroskopie, O. Sander, soll eine Aussage zur Erlernbarkeit und Reliabilität der Kapillarmikroskopie liefern. Hierdurch könnten die Verfügbarkeit und die Qualität der Untersuchung verbessert werden und dadurch könnte eine langfristige Verbesserung der Prognose der SSc erwartet werden (Sander und Sunderkötter 2020).

Zukünftige Neuerungen, sowohl durch technische wie z. B. durch Software als auch durch weiterentwickelte Befundungsstandards, werden sich an der hier vorliegenden, bisher größten publizierten Studie in der Normalpopulation zur Reliabilität messen.

Die durchschnittliche Zeit zur Durchführung einer Kapillarmikroskopie ist in der Literatur mit 18 Minuten angegeben (Bergman et al. 2003). Daher ist die Möglichkeit einer regelhaften kapillarmikroskopischen Untersuchung von Patienten aufgrund des zeitlichen Aufwands und der limitierten ärztlichen Ressourcen eingeschränkt und die Untersuchung wird in der Differentialdiagnostik nicht immer genutzt.

1.1 Geschichte der Kapillarmikroskopie

Die Geschichte der Kapillarmikroskopie beruht auf zwei grundlegenden Säulen: der Entdeckung der optischen Vergrößerung und dem späteren Mikroskop einerseits sowie der Entdeckung der Kapillaren auf der anderen Seite.

1.1.1 Entwicklung der Kameratechnik

Die für den heutigen Gebrauch besonders wichtige digitale Kameratechnik erfand David Paul Gregg im Jahre 1963. Das erste tragbare Gerät wurde zwölf Jahre später konstruiert, wog 4 kg und hatte eine Auflösung von 0,01 Megapixeln (Christensen und Matzler 2013; Daum 2009). Die Kameratechnik der heutigen Kapillarmikroskopie ermöglicht beispielsweise eine Auflösung von 5 Megapixeln, bei 15 Bildern pro Sekunde, einer bis zu 300-fach einstellbaren Vergrößerung, in einem Gerät mit einer Größe von 13,5 x 5 x 3,7 cm (Inspectis Optical Systems 2020).

1.1.2 Entdeckung der Kapillaren

Als erster Wissenschaftler war es Erasistratos (ca. 305 bis 250 v. Chr.), der das Vorhandensein von Kapillaren postulierte, auch wenn er davon ausging, dass Arterien luftgefüllt seien (Franz 1999). Mit der Einführung des Mikroskops war die technische Möglichkeit zum Nachweis von Kapillaren geschaffen. Der italienische Anatom M. Malpighi (1628 bis 1694 n. Chr.) nutzte die neue Technik zur Beschreibung vieler mikroskopischer Strukturen im Körper und konnte so im Jahr 1661 die Existenz von Kapillaren bei Tieren nachweisen (Krukemeyer und Alldinger 2005). Der Arzt und Physiologe G. Rasori (1766–1837 n. Chr.) leistete mit seiner Entdeckung eines „unentwirrbaren Knotens von Kapillarschlingen“ in Verbindung mit einer Konjunktivitis

einen Grundstein in der medizinischen Bedeutung von Kapillaren (Cutolo, Grassi und Matucci Cerinic 2003).

1.1.3 Entwicklung der Kapillarmikroskopie

Der Physiologe und Pathologe J. E. Purkinje hatte im Jahr 1823 n. Chr. die Idee der Untersuchung der Nagelfalze mittels einer Lupe (Baran 2012). É. Lombard erweiterte 1911 die Untersuchung mit Zuhilfenahme eines Mikroskops und Immersionsöl (Varga et al. 2017). Die fotografische Dokumentation von Kapillaren erfolgte von E. Weiss 1916 und sechs Jahre später wurde von O. Müller der erste umfassende deutschsprachige Atlas „Die Kapillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen“ veröffentlicht, in welchem Kapillarveränderungen beim Raynaud-Phänomen erstmalig beschrieben wurden (Sander et al. 2010).

In den nachfolgenden 50 Jahren wurde die Kapillarmikroskopie wenig genutzt und erlebte ab dem Jahr 1967 eine Renaissance durch H. Maricq. Sie konnte dabei durch großen Aufwand viele Erkenntnisse zur Differenzierung eines primären und sekundären Raynaud-Phänomens erlangen und beschrieb erstmalig zusammen mit Le Roy die Veränderungen des Kapillarbettes bei der Systemischen Sklerodermie (Maricq, Weinberger und LeRoy 1982).

Zunächst schränkten die aufwendige Bilddokumentation der Befunde sowie das Fehlen von Schulungskonzepten die breite Nutzung ein und bremsten die Weiterentwicklung. Insbesondere mit der Einführung von digitalen Foto- und Videokameras, die am Objektiv des Kapillarmikroskops installiert wurden, ergaben sich viele neue Möglichkeiten wie die Archivierung von Bildern und Videos, welche eine Vergleichbarkeit und retrospektive Befundung von großen Datensätzen zuließen. Eine weitere Möglichkeit ist die Beurteilung der Kapillaren unter Berücksichtigung der Dynamik durch das Aufzeichnen von Videosequenzen. Der Italiener M. Cutolo verwendete diese Technik 2004 in seiner Arbeit „Nailfold video-capillaroscopy in systemic sclerosis“ (Cutolo, Pizzorni und Sulli 2004). Die Zahl der Publikationen zur Kapillarmikroskopie nimmt seitdem deutlich zu. Konkret stieg die Anzahl der Publikationen in Pubmed.gov von 26 im Jahre 2004 auf 141 Publikationen im Jahr 2022. Seit 2011 wurde deutschlandweit durch die Ärztekammern der Erwerb von Erfahrungen und Fertigkeiten in der Kapillarmikroskopie als eigenständiger Punkt in den Weiterbildungsinhalt für den Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie aufgenommen. In den folgenden Jahren wurde ein neuer Atlas der

Kapillarmikroskopie erstellt, Untersuchungstechniken wurden standardisiert, eine einheitliche Nomenklatur wurde eingeführt und damit die Umsetzung des Weiterbildungsinhalts ermöglicht.

1.2 Einsatzgebiete der Kapillarmikroskopie

1.2.1 Raynaud-Syndrom

Das Raynaud-Phänomen ist eine verbreitete Symptomatik, bei der durch einen reversiblen Vasospasmus der peripheren Arterien die Finger und teilweise auch die Zehen typischerweise auf Kälte oder Stress zunächst mit einem Abblassen reagieren und im Verlauf in eine zyanotische Phase übergehen, welche von einer hyperämen Phase gefolgt ist. Diese anfallsartige Symptomatik kann bis zu einer Stunde anhalten, sehr schmerzhaft sein und Ulzerationen oder Ischämien zur Folge haben. Die Einteilung des Raynaud-Phänomens erfolgt in ein primäres oder auch idiopathisches und ein sekundäres Raynaud-Phänomen. Neben medikamentösen, traumatischen und hämatologischen Ursachen sind Kollagenosen und insbesondere die SSc eine der häufigsten und wichtigsten Differentialdiagnosen eines sekundären Raynaud-Phänomens (Maundrell und Proudman 2015). Das Raynaud-Phänomen ist insgesamt in der Gesamtbevölkerung mit etwa 5 % weit verbreitet, die Häufigkeit bei SSc-Patienten liegt bei mehr als 95 % (Haque et al. 2020). Die Differenzierung eines primären von einem sekundären Raynaud-Phänomen erfolgt neben der klinischen Beurteilung, einer Labordiagnostik, mit Blutbild, Entzündungsparametern, Schilddrüsenparametern und Antikörperbestimmung, auch mittels einer kapillarmikroskopischen Diagnostik (Pauling et al. 2019).

Das Raynaud-Phänomen kann einer SSc als sehr frühes Anzeichen um Jahre vorausgehen. Daher spielt das Raynaud-Phänomen zur Erkennung einer sogenannten sehr frühen Diagnose einer Systemischen Sklerose (VEDOSS, siehe 1.2.4) eine wichtige Rolle.

Ein zunächst primäres Raynaud-Phänomen kann in 20 % der Fälle innerhalb von zehn Jahren in ein sekundäres Raynaud-Phänomen übergehen (Hirschl et al. 2006).

Bei weiblichen Patienten mit einem Raynaud-Syndrom ist beschrieben, dass Auffälligkeiten in der Kapillarmikroskopie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (Mueller et al. 2016).

Gleichzeitig hat die Kapillarmikroskopie einen hohen negativen prädiktiven Wert zum Ausschluss einer SSc bei Patienten mit einem Raynaud-Phänomen (Bissell et al. 2016).

1.2.2 Kollagenosen allgemein

Kollagenosen sind eine Gruppe von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die in der Regel mit Bildung von Autoantikörpern und chronisch verlaufendem sowie systemischem Befall des Bindegewebes, fakultativ auch mit Beteiligung innerer Organe wie beispielsweise der Nieren und der Blutgefäße einhergehen. Die Ätiopathogenese der verschiedenen Kollagenosen ist bisher nicht vollständig geklärt.

Zu den Kollagenosen zählen der Systemische Lupus erythemathodes, das Sjögren-Syndrom, die Polymyositis, die Dermatomyositis, die undifferenzierte Kollagenose und die Systemische Sklerose sowie Mischkollagenosen. Bei Patienten mit Kollagenosen, insbesondere bei SLE, finden sich deutlich häufiger als bei der Normalbevölkerung Antiphospholipid-Syndrome. Diese gehören zu den thrombogenen Erkrankungen, haben eine Prävalenz von etwa 50/100.000 Menschen der Normalbevölkerung und sollten bei der Beurteilung von angiopathischen Prozessen mit in Betracht gezogen werden (Duarte-García et al. 2019).

1.2.3 Systemische Sklerose

Die Systemische Sklerose, früher auch Sklerodermie genannt, beschreibt eine potenziell fortschreitende, unheilbare Verhärtung der Haut durch eine Bindegewebsvermehrung, unter anderem ausgelöst durch Stimulierung von Myofibroblasten. Außerdem kommt es zur Schädigung des Endothels. Die 12-Monats-Prävalenz der SSc liegt nach aktuellen Studien in Europa bei 17,9-19,2/100.000 in Dänemark und 30,6/100.000 in Italien (Knarborg et al. 2022; Ciaffi et al. 2021). Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung beträgt 48 bis 57,7 Jahren, wobei es offensichtlich relevante regionale Unterschiede gibt (Knarborg et al. 2022; Rubio-Rivas et al. 2014). Die SSc kann sowohl periphere (Arme und Beine) als auch zentrale Hautregionen (Rumpf und Gesichtshaut) betreffen. Zudem sind erhöhte Wahrscheinlichkeiten von Atherosklerose, malignen Tumorerkrankungen, Osteoporose und Infektionen beschrieben. Zusätzlich kann es zur Erkrankung sämtlicher Organe kommen, wobei der Gastrointestinaltrakt sowie die Lunge mit Ausbildung einer Lungenfibrose und pulmonal arterieller Hypertonie vergleichsweise

häufig befallen sind (Pagkopoulou et al. 2019). Die Prävalenz einer Depression bei SSc-Patienten ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht (Bragazzi et al. 2019).

Durch den Befall der Haut kommt es zur progredienten Einschränkung der Funktionen der Beweglichkeit, z. B. der Finger oder der Mimik. Insbesondere zu Beginn der Erkrankung tritt ein Raynaud-Syndrom der Finger oder Zehen auf.

Durch diese Erkrankungsmanifestationen sind sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung durch die SSc signifikant eingeschränkt. So tritt bei einer SSc innerhalb von 3,8 Jahren in 15,7 % eine pulmonale Hypertonie auf (Wu et al. 2019), welche mit einer medianen Überlebenszeit von vier Jahren einhergeht (Morrisroe et al. 2017). Abhängig vom Progress liegt die Mortalität der SSc insgesamt bei 7,3 % bis 15,4 % nach 3,4 Jahren (Wu et al. 2019).

1.2.4 Diagnostik der SSc

Die Diagnostik der Systemischen Sklerose orientiert sich an den aktuellen, international gültigen Kriterien zur Klassifikation der Systemischen Sklerose, welche durch den Konsens des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) entwickelt wurde. Diese Kriterien setzen sich aus mehreren klinischen Befunden, serologischen Antikörpern (Anti-Centromer-Antikörper, Anti-Polymerase-III-Antikörper, Anti-Scl70-Antikörper), der Kapillarmikroskopie und typischen Komorbiditäten wie Lungenfibrose oder pulmonal arterieller Hypertonie zusammen. Bei den klinischen Befunden sind Verhärtungen und Verdickungen der Finger beider Hände das führende Kriterium. Zudem kommen Ulzerationen, narbige Hautvertiefungen, aufgeblähte Finger, Teleangiektasien, abnorme Nagelfalzkapillaren in der Kapillarmikroskopie und das Raynaud-Syndrom in dem Score als Kriterien vor.

Der Stellenwert der Kapillarmikroskopie für die Systemische Sklerose wurde durch den Nachweis einer Spezifität von 92 %, einer Sensitivität von 94 % und einem negativen prädiktiven Wert von 99 % unterstrichen (Pavlov-Dolijanovic et al. 2012).

Die konkreten Auffälligkeiten bei der SSc im kapillarmikroskopischen Bild werden nach M. Cutolo in drei verschiedene Stadien wie folgt eingeteilt (Cutolo et al. 2006):

- **Früh:** Normale Dichte, Ektasien bis einzelne Megakapillaren
- **Aktiv:** Viele Megakapillaren, Blutungen, etwas Dichteminderung
- **Spät:** Störung der Kapillararchitektur, deutlich verminderte Dichte, wenig Blutungen

Die Erkennung eines VEDOSS ist eine der zentralen, aktuellen Strategien, da neue Therapieoptionen den Übergang in eine symptomatische SSc vermeiden sollen. Die Diagnose eines VEDOSS erfolgt durch die Präsenz eines sekundären Raynaud-Phänomens und zudem durch Auffälligkeiten in der Kapillarmikroskopie und/oder durch positive Autoantikörper (Valentini und Pope 2020). Allerdings erfüllt ein Patient mit der Diagnose eines VEDOSS die Kriterien einer SSc noch nicht.

Del Galdo publizierte 2021, dass das Vorliegen von SSc-spezifischen Autoantikörpern und eine auffällige Kapillarmikroskopie einen Progress von einem VEDOSS in eine definitive SSc nach fünf Jahren zu 82,2 % vorhersagen (Bellando-Randone et al. 2021). Siqueira zeigte bei Patienten mit einem VEDOSS, mit der Kombination aus Raynaud-Phänomen, mit zumindest zeitweise geschwollenen Fingern, mit positiven Antikörpern und Auffälligkeiten in der Kapillarmikroskopie ein Odds Ratio von 19,52 für die Entwicklung in eine SSc innerhalb von vier Jahren (Siqueira et al. 2022). Das VEDOSS wird in der Literatur auch als „Fenster der Gelegenheit“ bezeichnet (Guiducci, Bellando-Randone und Matucci-Cerinic 2016). Diese Einschätzung kommt von der verbreiteten Annahme, dass in Zukunft die Entstehung einer SSc frühzeitig und effektiv therapiert werden kann, allerdings fortgeschrittene fibrotische Umbauten nicht reversibel sind (Cutolo, Soldano und Smith 2019).

1.2.5 Standardtherapie der SSc

Zu den therapeutischen Möglichkeiten der SSc soll hier auf die aktuell gültigen, 2017 aktualisierten Empfehlungen der EULAR verwiesen werden (siehe Abbildungen 15, 16, 17). Neben der medikamentösen Therapie gibt es nach der Leitlinie noch die nichtmedikamentöse Behandlung, welche wir der Vollständigkeit halber kurz erwähnen wollen. Zur Vermeidung von Komorbiditäten und zum Erhalt der Eigenständigkeit werden Physiotherapie, Patientenschulungen und lokale Maßnahmen für die Haut eingesetzt (Kowal-Bielecka et al. 2017). Der Einsatz der aufgeführten Therapien wird individuell, anhand der Krankheitsausprägung und Komorbiditäten entschieden.

1.3 Reliabilität von klinischen Messverfahren

Es gibt drei Gütekriterien für jede wissenschaftliche Messmethode, so auch für die Kapillarmikroskopie: Objektivität, Validität und Reliabilität.

Um den Grad der Übereinstimmung der Ergebnisse zu überprüfen, wird bei wissenschaftlichen Messungen von der Reliabilität gesprochen. *Per definitionem* bezeichnet Reliabilität die Zuverlässigkeit und Beständigkeit einer Messung. „Reliabel ist ein Instrument dann, wenn es bei einem relativ gleichbleibenden Verhalten gleiche oder ähnliche Ergebnisse liefert“ (Hussy et al. 2013). Die Reliabilität beschreibt die Präzision der Messung eines Merkmales, sowie die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. In medizinischen Untersuchungen wird diese häufig als Element der Qualitätskontrolle verwendet. Bei einer Messung durch einen Befunder erfasst die Höhe der nach einer Schulung erlangten Reliabilität die Erlernbarkeit (Yashar und Denison 2017).

Für unsere Arbeit haben wir die Interrater- und Intrarater-Reliabilität verwendet (Stangl 2021a; Stangl 2021b).

1.4 Wissenschaftliche Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer großen, nationalen Kohorte gemeinsam mit einem ausgewiesenen Experten im Bereich der Kapillarmikroskopie die Reliabilität der Durchführung und der Befundung in der Kapillarmikroskopie standardisiert zu untersuchen. Zusätzlich überprüft diese Arbeit, ob die Durchführung und Befundung in der Kapillarmikroskopie nach einem absolvierten standardisierten Schulungsprogramm erlernbar und auf nichtärztliches Personal übertragbar sind. So könnte die Kapillarmikroskopie, den Leitlinien entsprechend, möglicherweise delegiert und im klinischen Alltag häufiger eingesetzt werden. Auch werden durch die Überprüfung der Reliabilität die Reproduzierbarkeit des in dieser Arbeit angewandten Befundungsstandards und zudem der Kapillarmikroskopie-Kurs evaluiert.

2 Material und Methoden

2.1 Video-Kapillarmikroskop und Anwendung

Für die Video-Kapillarmikroskopie wurde ein „SMZ 800“-Stereomikroskop mit pankratischem System der Firma Nikon (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2) verwendet. Pankratisches System bedeutet die Möglichkeit der variablen Brennweitereinstellung, was umgangssprachlich auch Zoom genannt wird. Stereomikroskope haben den Vorteil, dass für jedes Auge ein eigener Strahlengang vorhanden ist, wodurch das Objekt aus zwei verschiedenen Winkeln gesehen wird und so ein räumlicher Eindruck entsteht.

Mit dem im Mikroskop verwendeten „C-W 10xA“-Okular ist eine absolute Vergrößerung von 5- bis 378-fach einstellbar. Das eingebaute Objektiv hat die Bezeichnung „ED PLAN 1,5X“.

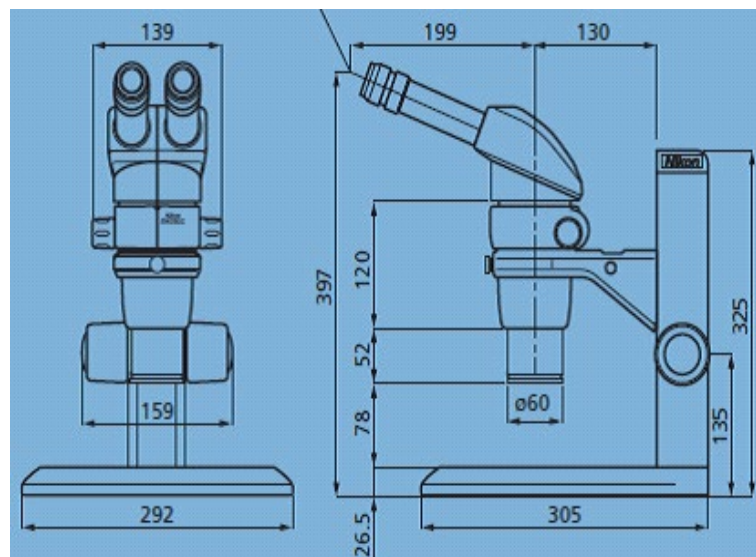


Abb. 1: Verwendetes Mikroskop „SMZ 800“ von Nikon, Zahlen in Millimeter (Nikon-Cooperation 2007)

Über einen Strahlenteiler „PIBSS2“ wurde das Bild auf die Digitalkamera „DS-2Mv“ umgeleitet (Nikon-Cooperation 2007). Die digitale Videokamera war auf einer „0,55x C-Mount“-Halterung befestigt und leistete im „Live display mode“ bei einer Auflösung von 800 x 600 Pixeln eine Bildwiederholungsfrequenz von 12 Bildern pro Sekunde. Dieses Video konnte über eine Kontrolleinheit „digital sight unit, DS-U2“ ohne Verzögerung an einen Windows-PC weitergeleitet werden. Mit der auf dem PC installierten Software „NIS-Elements F“ wurde das Video auf einem Monitor für Proband und Untersucher gut sichtbar dargestellt. Zudem machte diese Software das Speichern von Fotos während der

Videoübertragung mit einer maximalen Auflösung von 1600 x 1200 Pixeln möglich. Diese Auflösung entspricht einer totalen Anzahl von 2,11 Millionen Pixeln und einer effektiven Zahl von 1,92 Millionen Pixeln (Nikon-Cooperation 2005; 2007).

Der Kaltlichtring war über ein flexibles Lichtleiterkabel an einem SCHOTT „KL 1500 compact“-Kaltlichtgenerator angeschlossen. Der Kaltlichtgenerator war mit einer 150 Watt starken Kaltlichtquelle ausgestattet und ermöglichte durch einen die Voltzahl stabilisierenden Dimmer die Einstellung einer konstanten Lichtintensität und Lichttemperatur (SCHOTT North America 2001).

Okulare C-W 10xA, mit
Dioptrieeinstellschraube

VGA-Kabel

Digitalkamera
NIKON DS-2Mv 2
Megapixel

Binokulartubus

Zoomknopf

Strahlenteiler
P-IBSS2

Objektiv ED
PLAN 1,5x

Grobtrieb,
Fokus

Kaltlichtring

Feintrieb,
Fokus

Objekttischplatte

Stativfuß
C-PS 160



Abb. 2: Verwendetes Mikroskop „SMZ 800“ von Nikon, im Einsatz, mit Beschriftung

Ideale Bedingungen für eine videokapillarmikroskopische Untersuchung können durch Verzicht auf Manipulationen der Nagelfalze über drei bis vier Tage und bei kalten Außentemperaturen durch mindestens 15-minütiges Aufwärmen in Räumlichkeiten, die auf 20 °C geheizt wurden, erreicht werden (Hoerth et al. 2012).

Die stark lichtbrechenden Eigenschaften der Grenzfläche von der Haut zur Luft sorgen für eine erhebliche Streuung der Lichtstrahlen. Durch das Auftragen eines Immersionsöls wird die Brechung und dadurch die Streuung minimiert. Hierdurch wird die numerische Apertur, also der Lichteintritt in das Mikroskop und damit die Auflösung des mikroskopischen Bildes verbessert (Spencer 1982). Das für diese Arbeit angewandte Walnussöl ist, neben guten optischen Eigenschaften, besonders hautfreundlich sowie problemlos in der Anschaffung und Anwendung.

Ein weiterer wichtiger Faktor zur Erstellung eines diagnostisch wertvollen Bildes ist die richtige Beleuchtung. Ideal ist hierbei die Benutzung einer Kaltlichtquelle, da diese keine Verbrennungen und keine iatrogene Vasodilatation der Kapillaren verursacht. Zusätzlich „sollte das Gebiet von mindestens zwei Seiten homogen“ ausgeleuchtet werden (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).

Der Untersucher führt jeden einzelnen Finger des Patienten mit einer Hand so unter das Mikroskop, dass die relevanten Bereiche sichtbar sind. Mit der zweiten Hand werden Vergrößerung und Schärfe über die Mechanik am Mikroskop eingestellt und schließlich wird ein Foto des jeweiligen Bildausschnitts auf dem Computer gespeichert.

2.2 Datengewinnung und Probandenkohorte

Mit dem Ziel, eine möglichst große Kohorte an Probanden für die dieser Arbeit zugrundeliegende Untersuchung zu erfassen, wurde vom 08.09.2009 bis zum 12.10.2009 das Projekt „Rheumatruck“ von der Rheumatologie an der Heinrich-Heine-Universität und dem Rheumazentrum Rhein-Ruhr initiiert. In diesem Zeitraum konnten in 20 Städten Screening-Untersuchungen für entzündlich-rheumatische Erkrankungen durchgeführt werden. Der Rheumatruck war ein speziell für das Screening ausgerüsteter, 40 Tonnen schwerer Sattelschlepper, in welchem eine Innenraumfläche von über 40 m² geschaffen werden konnte. Hierbei wurden an verschiedenen Stationen standardisierte Fragebögen, eine Gelenksonographie, eine Kapillarblutuntersuchung sowie eine Kapillarmikroskopie durchgeführt.

Die Durchführung wurde von der Projektmanagerin und Koordinatorin Martina Brandes sowie elf Medizinstudenten und einem „Truck-Paten“ gewährleistet. Dem „Truck-Paten“, einem in der jeweiligen Stadt tätigen Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie, unterstand die ärztliche Verantwortung. Die Studenten wurden vor Beginn in zwei Trainingseinheiten in Ablauf und Ausführung der einzelnen Arbeitsschritte geschult.

Es lag ein Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität mit dem Aktenzeichen 3249 vor. Das Forschungsprojekt wurde von den Firmen Roche Pharma AG Grenzach-Wyhlen und Chugai Pharma Marketing Ltd. Frankfurt unterstützt, die Kapillarmikroskopie zusätzlich durch die Firma Actelion GmbH Freiburg zur Verfügung gestellt.

2.2.1 Einverständniserklärung

Bei Interesse an der Teilnahme der Screening-Untersuchungen wurden den Probanden im ersten Schritt an Tischen vor dem Truck Informationen (siehe Anhang 6.3) und eine Einverständniserklärung (siehe Anhang 6.4) ausgehändigt sowie etwaige Fragen von den Mitarbeitern erläutert. Mit der Einverständniserklärung willigten die Probanden in die einzelnen Untersuchungsschritte ein.

Auch die im Verlauf untersuchten Patienten aus der rheumatologischen Ambulanz der Poliklinik und des Funktionsbereiches für Rheumatologie der Universitätsklinik Düsseldorf willigten ein.

2.2.2 Kapillarmikroskopische Datenerhebung im Truck

Im Rahmen des Screenings wurden von den Probanden zunächst standardisierte Fragebögen ausgefüllt. Diese Rheumacheck-Fragebögen erfassen rheumatische Symptome und es sollen „Patienten, die eine fachärztliche rheumatologische Abklärung benötigen, frühzeitig identifiziert und schneller als bislang zur Diagnose und Therapie geführt werden“ (Richter et al. 2008). Anschließend wurden den Probanden eine weitere Screening-Diagnostik mit einem Schnelltest aus Kapillarblut auf CCP-Antikörper, eine Untersuchung der Fingergelenke mit Ultraschall sowie eine kapillarmikroskopische Untersuchung der Nagelfalze der Finger angeboten.

Die Kapillarmikroskopie erfolgte somit unter standardisierten Bedingungen nach einem Aufenthalt in geheizten Räumlichkeiten von mindestens 20 Minuten. Die Durchführung

der Kapillarmikroskopie mit Akquise und Speicherung der Bilder erfolgte von den Studenten S1 und S2, welche beide vorab in einem standardisierten Schulungsprogramm (siehe Kapitel 2.2.4) unterrichtet wurden. Dabei wurden bei jedem Probanden sowohl ein Übersichtsfoto als auch ein Detailfoto des dritten, vierten und fünften Fingers von jeweils beiden Händen aufgenommen. Vor Untersuchung des jeweiligen Fingers wurde ein Tropfen Immersionsöl auf die Nagelfalze appliziert. Die Anfertigung der Übersichtsfotos geschah jeweils mit Abbildung des Nagelfalzpanoramas und einer Vergrößerung auf dem Bildschirm im Maßstab von 1:30. Dieser Maßstab wurde für unsere Arbeit festgelegt, da so mit unserer technischen Ausrüstung auf den Übersichtsfotos der gesamte relevante Bereich sichtbar ist. Die Detailfotos wurden von auffälligen Arealen mit einer Vergrößerung auf dem Bildschirm von 1:200 (1 mm Ausschnitt) aufgenommen, wobei mindestens ein Detailbild, bei mehreren Auffälligkeiten auch mehrere Detailbilder gespeichert werden konnten.

Jedes Foto wurde unter einer Zahlenkombination digital archiviert, aus welcher die einheitliche Identifikationsnummer des Probanden sowie die Nummerierung der Finger abgelesen werden konnten.

Um eine spätere Befundung gewährleisten zu können, erfolgte die Zuordnung der Finger zu den Bildern durch einen standardisierten Untersuchungs- und Befundungsablauf. Um die große Anzahl an Probanden mit einer Kapillarmikroskopie untersuchen zu können, wurde entschieden, nur drei Finger zu begutachten, um die Abläufe kurz zu halten. Jede Untersuchung begann mit dem Mittelfinger, Ringfinger und Kleinfinger der rechten Hand, gefolgt vom Mittelfinger, Ringfinger und Kleinfinger der linken Hand. Diese drei Finger sind erfahrungsgemäß weniger mechanischen Beanspruchungen ausgesetzt und daher aufgrund von weniger Verletzungen und weniger Narben für die Beurteilung besser geeignet. Die Befundung wurde immer in der gleichen Reihenfolge durchgeführt. Dabei determinierte jede Übersichtsaufnahme für den Befunder den Wechsel zum nächsten Finger der festen Reihenfolge, auf die eine oder mehrere Detailaufnahmen folgten. Bei fehlenden oder amputierten Fingern wurde ein Foto der Objektischplatte gemacht.

Nach der Auswertung aller durch den Probanden gewünschten Untersuchungen im Truck folgte vor Ort eine Aufklärung und eine Erläuterung der Befunde. Bei Bedarf wurde jedem Probanden die Möglichkeit gewährt, im Truck mit einem Arzt für Innere Medizin und Rheumatologie (Truck-Paten) ein Gespräch zu führen. Die Probanden erhielten somit eine Information über ihr Risiko, an einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung zu leiden.

Da aus Kapazitätsgründen nicht alle Probanden eine Kapillarmikroskopie erhalten konnten, wurden von allen 3196 Probanden, die sich im Truck vorstellten, zufällig 748 Probanden für eine kapillarmikroskopische Untersuchung ausgewählt.

Mit dieser Population wurde zusätzlich die Auswertung und Interpretation der Häufigkeiten von den einzelnen Items sowie die Erhebung des Normalbefundes bestimmt und in diesem Rahmen erfolgte eine andere Promotion mit dem Titel „Erhebung eines kapillarmikroskopischen Normalbefunds anhand einer großen Bevölkerungskohorte“ (Schröder 2017).

2.2.3 Kapillarmikroskopische Datenerhebung in der Universitätsklinik Düsseldorf

Zusätzlich wurden mit gleicher Technik, mit gleichem Mikroskop und gleicher Bilddokumentation in der rheumatologischen Ambulanz der Poliklinik und des Funktionsbereiches für Rheumatologie der Universitätsklinik Düsseldorf Nagelfalze von 112 konsekutiven Patienten dokumentiert, um eine Vergleichskohorte zu haben. Es handelt sich bei den Probanden um einen Querschnitt von Patienten mit bekannten Diagnosen verschiedener entzündlich-rheumatischer Erkrankungen.

2.2.4 Standardisiertes Schulungsprogramm

Alle kapillarmikroskopischen Untersuchungen inklusive der Bildakquise wurden von nichtärztlichem Personal durchgeführt. Diese waren zuvor in dem zertifizierten, zweitägigen und jeweils dreistündigen standardisierten Schulungsprogramm „Kapillarmikroskopie-Kurs“ der Rheumatologischen Fortbildungsakademie unter Leitung eines Experten für Kapillarmikroskopie geschult worden. Hierbei wurden der theoretische Hintergrund und die technischen Grundlagen gelehrt. Zudem wurden Student 1 und Student 2 sowohl in die praktische Durchführung der Untersuchungsmethode als auch in die Befundung der Bilder mit Zuordnung der Kapillaren zu 13 verschiedenen Items eingearbeitet. Hierzu wurden unter anderem mehrere Studenten und Patienten im Rahmen der Schulung untersucht. Als Hilfestellung zum erfolgreichen Erlernen diente der „Taschenatlas Kapillarmikroskopie, Leitfaden zur Durchführung und Interpretation von kapillarmikroskopischen Untersuchungen“ (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).

2.3 Anatomische und funktionelle Grundlagen

„Kapillaren sind die Abschnitte des Gefäßsystems mit dem geringsten Durchmesser“ und sind entscheidend für den Stoff-, Gas- und Wärmeaustausch notwendig (Benninghoff, Drenckhahn und Christ 2008). Bei einer Gesamtlänge der Kapillaren von ca. 100.000 km im menschlichen Körper ist für die Kapillarmikroskopie nur ein kleiner Teil nutzbar (Aumüller et al. 2017). Mithilfe des angewandten Mikroskops werden Kapillaren der Haut, genauer gesagt der Haut der Nagelfalze (siehe Abbildungen 3, 4 und 5), untersucht. Das hat anatomische Gründe. Die Kapillaren im Plexus superficialis der Dermis laufen immer in einem Winkel von 90 Grad auf die Hautoberfläche zu. Pro mm² befinden sich bei Gesunden ca. 27 bis 50 Kapillaren (Benninghoff, Drenckhahn und Christ 2008). Im Bereich des Nagelfalzes verlaufen die Kapillaren parallel zur Nageloberfläche, da hier die Haut für ein kurzes Stück eine Senkrechte auf dem Fingernagel bildet. Um Kapillaren von oben in einer möglichst lang gestreckten Lage beurteilen zu können, ist der Nagelfalz deshalb die ideale Stelle. In diesem Bereich liegen pro mm 7 bis 17 Kapillaren. Mit steigendem Alter nimmt die Dichte zu (Dolezalova et al. 2003; Terreri et al. 1999). Der Diameter des Lumens der gesunden Kapillaren der Nagelfalze liegt bei 8–10 µm im afferenten Schenkel bzw. 10–14 µm im efferenten Schenkel (Sander et al. 2007).

Erläuterungen zur Anatomie der Nagelfalze im mikroskopischen Bild

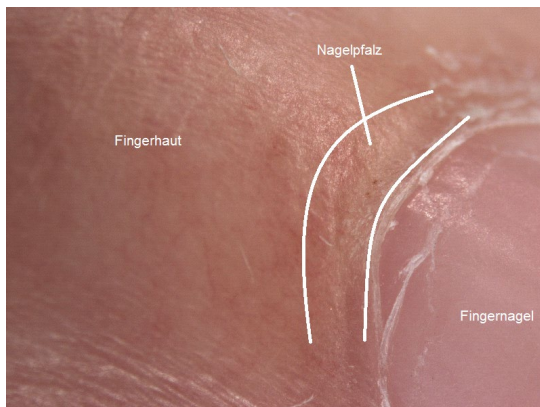


Abb. 3: Übersichtsbild der Nagelfalze ohne Immersionsöl mit 10-facher Vergrößerung

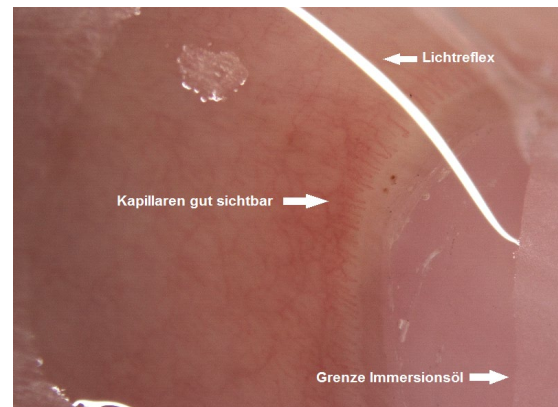


Abb. 4: Aufgetragenes Immersionsöl an identischem Finger mit gleichem Ausschnitt und gleicher Vergrößerung

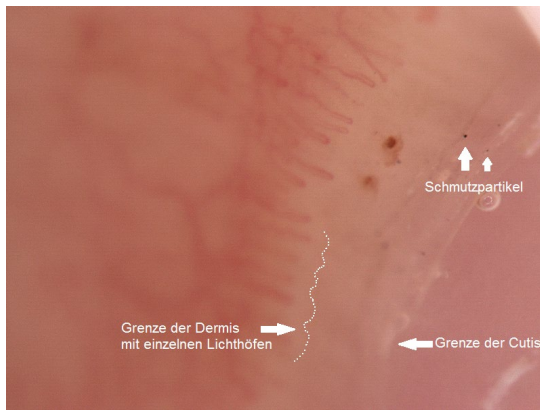


Abb. 5: Detailaufnahme mit 100-facher Vergrößerung an identischem Finger mit Immersionsöl

2.3.1 Normalbefund

Der Normalbefund in der Kapillarmikroskopie wurde 2017 von M. Schröder beschrieben als „30 % bis maximal 100 % Haarnadel, bis zu 67 % Torquierung, 10 % Kaliberschwankung, 6 % Ektasie, 19 % Verzweigung, 15 % Elongation“ (Schröder und Schneider 2017). Leichtere Veränderungen in der Form können auch durch mechanische Beanspruchung der Finger, Verletzungen oder Maniküre bedingt sein.

Im Normalbefund erscheint mikroskopisch um jede einzelne Kapillare das Stratum papillare, welches im Vergleich zum Stratum granulosum heller ist und als „Lichthof“ bezeichnet wird (Sander et al. 2010).

2.4 Definitionen und Beschreibungen der Nomenklatur

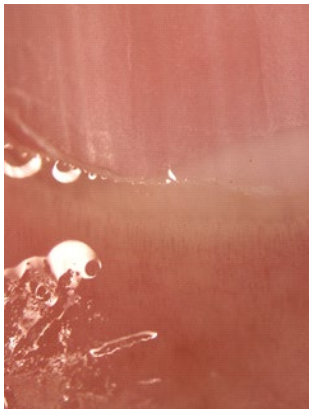
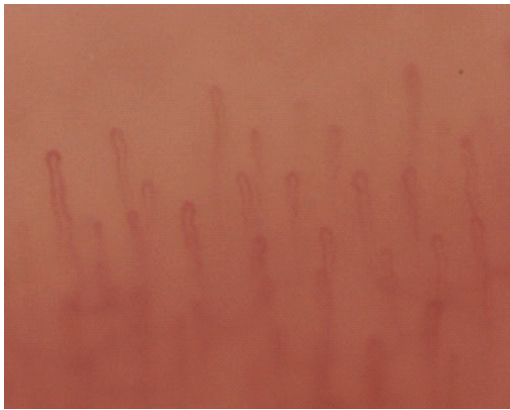
Damit das Kapillarmikroskop als diagnostisches Mittel flächendeckend und effektiv zur Anwendung kommen kann, ist es wichtig einen weit verbreitet gültigen Standard bei der Datengewinnung einzuhalten. Hierzu wurde ein Vorschlag zu einem Standard von Experten aus ganz Deutschland in der Arbeitsgruppe Kapillarmikroskopie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie sowie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft erarbeitet (Sander et al. 2010).

Für eine vergleichbare Beurteilung von Befunden in der Kapillarmikroskopie sind verschiedene Aspekte entscheidend. Zum einen müssen durch standardisierte Trainings bei den Untersuchern vergleichbare Voraussetzungen geschaffen werden, welche am sichersten durch regelmäßige Schulungsmodul nach möglichst standardisierten Abläufen erreicht werden können. Zum anderen ist der Gebrauch eines einheitlichen

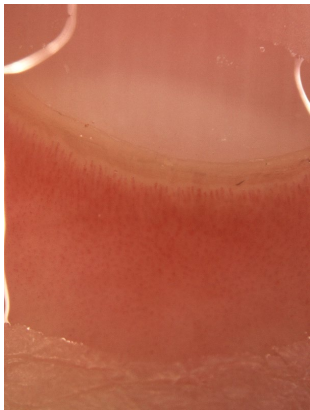
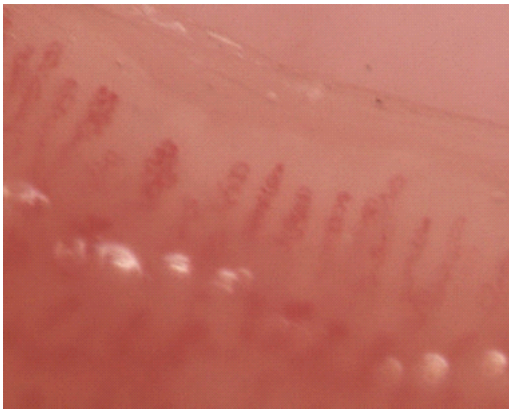
Befundungsstandards hilfreich, über welchen die anatomischen Variablen eingeteilt und die Items Haarnadel, Torquierung, Kaliberschwankung, Ektasie, Megakapillare, Verzweigung, Büschelkapillare, Elongation, Dichte, Fluss, Hintergrund, Blutung, Füllung definiert wurden. Der für diese Arbeit verwendete Standard wird in den folgenden Abschnitten beschrieben. Zur Illustration werden beispielhaft ein Übersichtsbild und ein Detailbild desselben Fingers aus dem Datensatz ausgewählt und der jeweiligen Zeichnung gegenübergestellt. Dabei sind die hier gezeigten Übersichtsbilder jeweils eine maßstabsgetreue Verkleinerung der originalen Übersichtsbilder, wohingegen die Detailbilder zur besseren Veranschaulichung der Items jeweils einen maßstabsgetreuen Ausschnitt von 380 x 300 Pixeln des originalen Detailbildes zeigen. Das originale Detailbild hat 800 x 600 Pixel. Die Zeichnungen sowie die grundlegenden Informationen sind selbst erstellt oder dem „Taschenatlas Kapillarmikroskopie, 1. Auflage“ von O. Sander et al. entnommen (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).

Sämtliche Fotos und die Zeichnungen „Fluss verlangsamt“, „vermehrte Füllung“, „verminderte Füllung“ sind von Matthias Reppel erstellt. Die übrigen Zeichnungen und jeweils die „Definition“ und „Beschreibung/Wertung“ sind aus dem „Taschenatlas Kapillarmikroskopie, 1. Auflage“ übernommen.

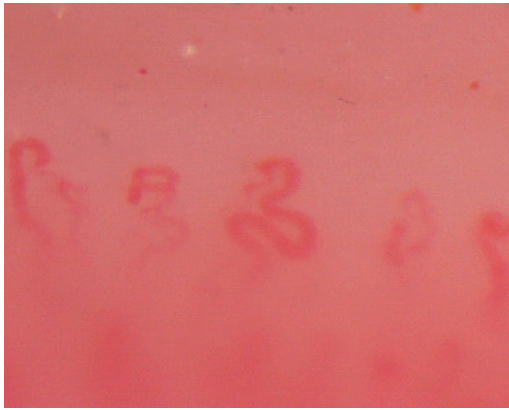
2.4.1 Item Haarnadel

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Definition: „Afferenter und efferenter Schenkel liegen parallel längs zum Finger und kreuzen sich höchstens einmal.“ Beschreibung/Wertung: Als Anhaltswert für den Abstand zwischen afferentem und efferentem Schenkel wird in der Literatur 20 µm angegeben. Dabei liegen die Schenkel der Haarnadel meist nebeneinander und somit im zweidimensionalen Bild flach. Es kommen aber auch rotierte Haarnadelkapillaren vor, die im zweidimensionalen Bild zum Teil übereinander liegen und so zu einer Überkreuzung führen können. Der afferente und der efferente Schenkel haben unterschiedliche Kalibergrößen. So hat der afferente einen Durchmesser von 8–10 µm, der efferente Schenkel 10–14 µm (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

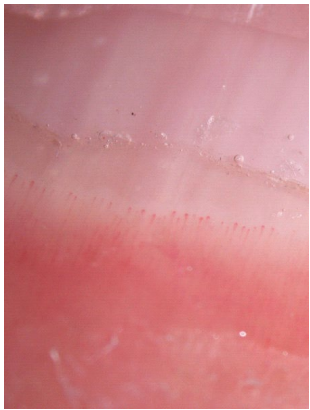
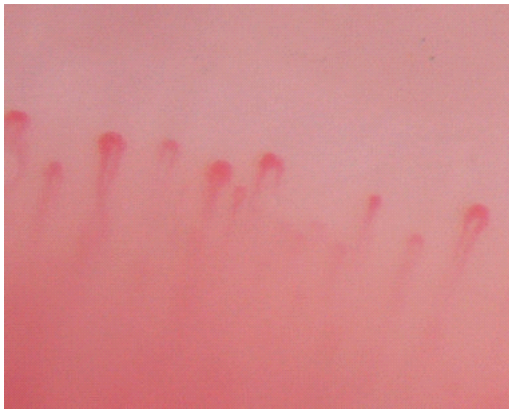
2.4.2 Item Torquierung

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Definition: „Afferenter und efferenter Schenkel kreuzen sich an mindestens 2 Stellen.“ Beschreibung/Wertung: Torquierungen sind ein häufig auftretendes Item in der Normalbevölkerung. Aggressive Maniküre und Elongationen können zur Bildung von Torquierungen führen. „Für sich haben sie keinen Krankheitswert“ (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

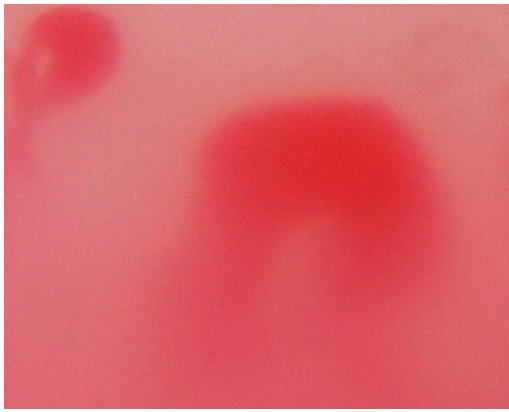
2.4.3 Item Kaliberschwankung

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Definition: „Persistierende Variabilität der Dicke eines Schenkels um $> 50\%$.“ Beschreibung/Wertung: Eine Zunahme des Lumens von afferentem zu efferentem Schenkel ist normal. Aufweitungen innerhalb eines Schenkels $> 50\%$ sind Kaliberschwankung (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

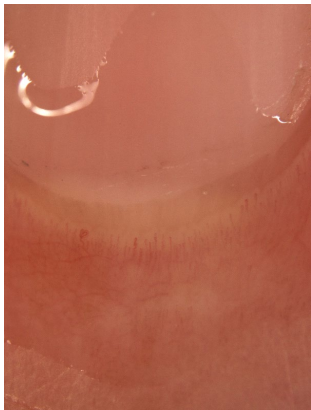
2.4.4 Item Ektasie

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Definition: „Aufweitung des Lumens > 50 % den Scheitel oder einen ganzen Schenkel betreffend.“ Beschreibung/Wertung: Die Ektasie ist eine Lumenvergrößerung insbesondere des Scheitels. Sie wird als Vorstufe einer Megakapillare gesehen und ist somit ein frühes Zeichen einer Kollagenose (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

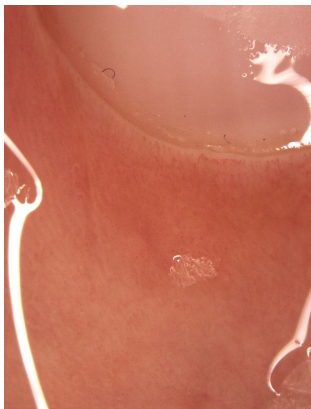
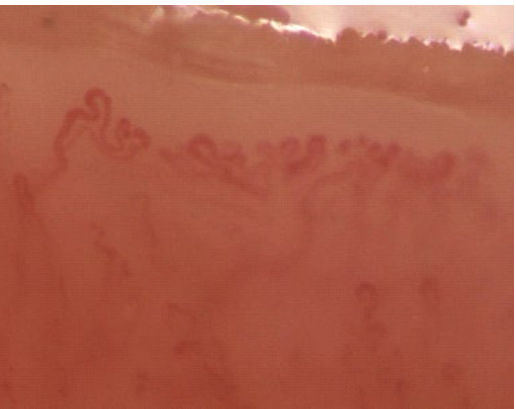
2.4.5 Item Megakapillare

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Definition: „Aufweitung des Kapillarlumens über 50 µm.“ Beschreibung/Wertung: Megakapillaren sind Extremformen von Ektasien und obligat pathologisch. Sie erreichen die 30-fache Größe einer Haarnadelform (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

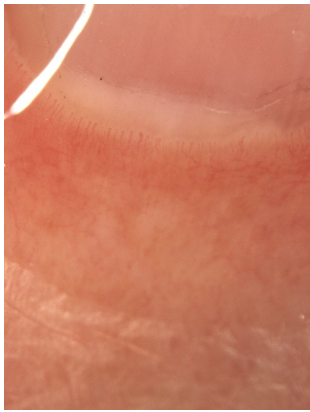
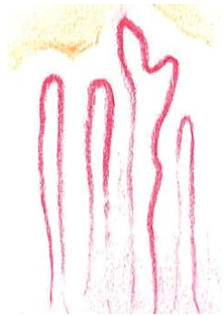
2.4.6 Item Verzweigung

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Definition: „Abnorme Verbindungen zwischen afferentem und efferentem Schenkel, verschiedenen Kapillaren oder Gefäßneubildungen.“ Beschreibung/Wertung: Verzweigungen sind Vorstufen von Büschelkapillaren und gelten als unphysiologische Variation, die auf beginnende Kollagenosen hinweisen können (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

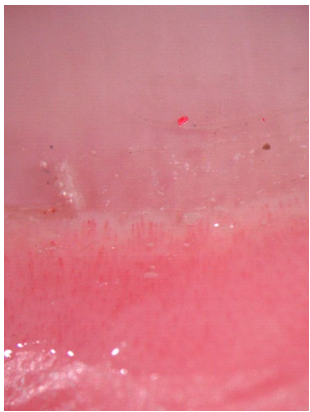
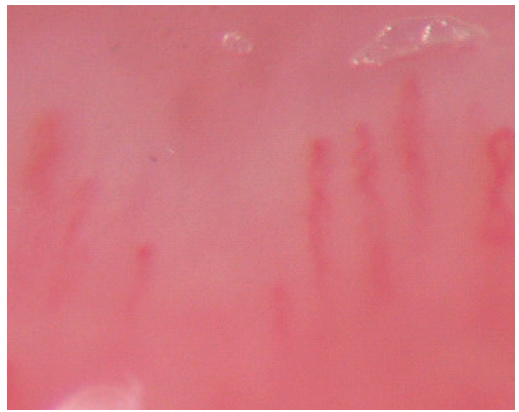
2.4.7 Item Büschelkapillare

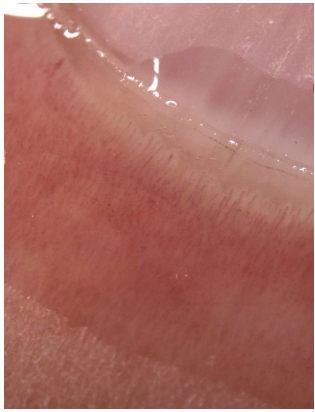
Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Definition: „Ausgeprägte Verzweigung einer Kapillare.“ Beschreibung/Wertung: Durch Neoangiogenese entstandenes Bild komplexer Gefäßverzweigungen, die besonders bei Kollagenosen beobachtet werden (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

2.4.8 Item Elongation

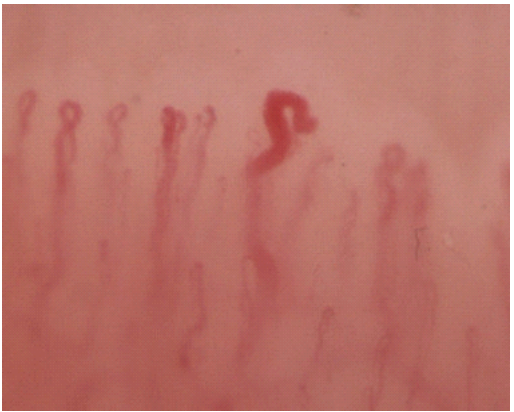
Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Definition: „Verlängerung einzelner oder mehrerer Kapillaren um 50 % bzw. 350 µm.“ Beschreibung/Wertung: Eine Elongation ist eine Verlängerung einer Kapillare, die z. B. kompensatorisch neben avaskulären Arealen oder im Rahmen von Kollagenosen, Vaskulitiden und Dermatosen entsteht (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

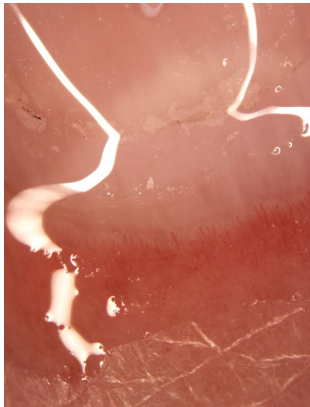
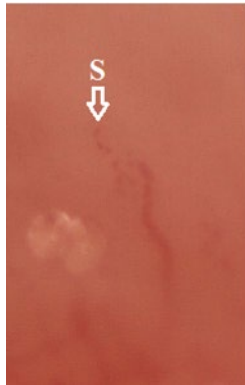
2.4.9 Item Dichte

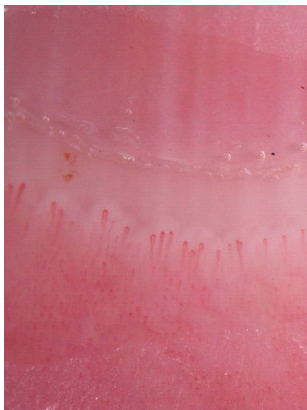
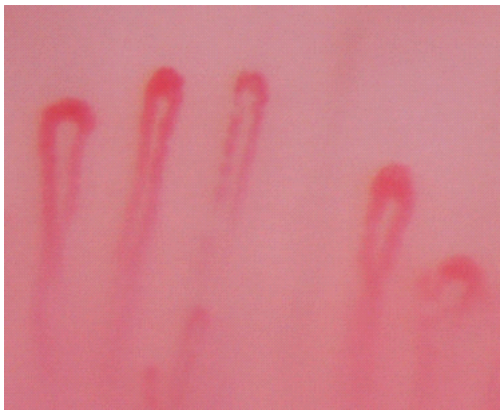
Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Variable: Fokal vermindert Definition: „Fokaler Verlust von Kapillaren.“ Beschreibung/Wertung: Die fokale Dichteminderung kann zum einen durch mechanische Verletzungen und zum anderen durch zugrunde gegangene Kapillaren bei entzündlichen Prozessen verursacht werden (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Variable: Diffus vermindert Definition: „Diffuser Verlust von Kapillaren.“ Beschreibung/Wertung: Diffuse Dichteminderungen kommen gehäuft bei Antiphospholipid-Syndromen vor, die Dichte im Normalbefund beträgt 7–17/mm (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

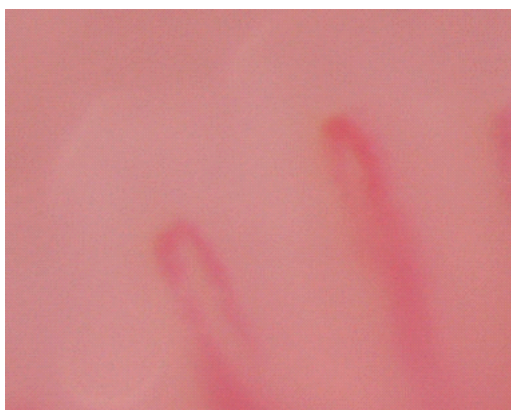
2.4.10 Item Fluss

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Variable: Thrombose Definition: „Irreversible Thrombosierung einer Kapillare mit livider bis bräunlicher Verfärbung und fehlendem Flussnachweis.“ Beschreibung/Wertung: Die Thrombose im Kapillarbett kann durch Traumata, Vaskulitiden und Gerinnungsstörungen anderer Genese verursacht sein. Oft bildet sich um die thrombosierte Kapillare ein Ödem (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

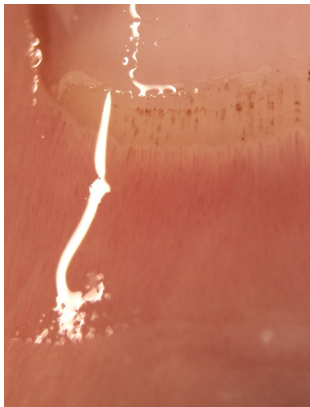
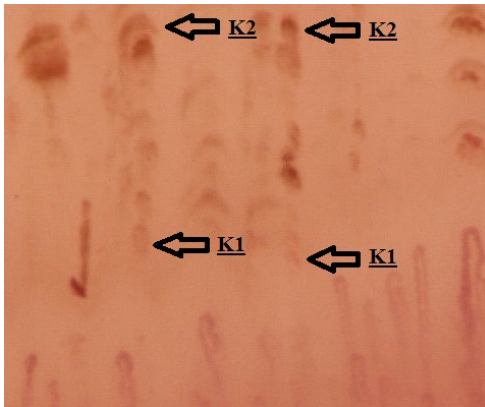
Übersicht	Detailbilder		Zeichnung
	<u>Sludge</u>	<u>Reaktive Hyperämie</u>	
			
Variable: Sludge Definition: „Sichtbare Aggregation der Erythrozyten mit reversiblen Abbruch des Flusses in der überwiegenden Zahl der eingesehenen Kapillaren.“ Beschreibung/Wertung: Ursächlich für die als Sludge bezeichnete Aggregation von Erythrozyten kann die Expression von Fibrinogen und Immunglobulinen sein. Eine aktivierte Gerinnung und ein primäres Raynaud-Phänomen sind mögliche Ursachen. Die früher angenommene These, dass Sludge bei Zigarettenrauchern häufiger auftritt, konnte nicht belegt werden. In den hier exemplarisch dargestellten Detailbildern sieht man links den mit „S“ bezeichneten Sludge einer Kapillare, die wenige Sekunden später im rechten Bild reaktiv hyperäm erscheint (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).			

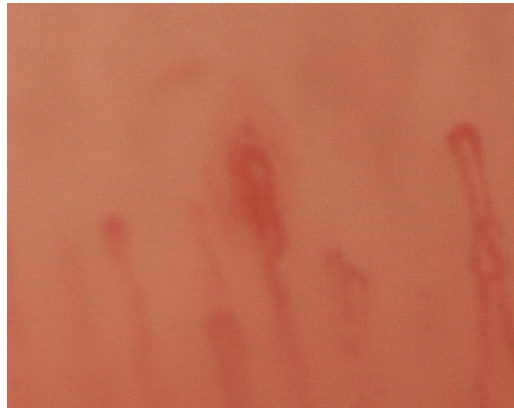
Übersicht	Detailbild	
		
Variable: Vermindert Definition: „Die Fließgeschwindigkeit des Blutes in den Kapillaren ist reduziert.“ Beschreibung/Wertung: Ein verlangsamter Fluss kann unter anderem durch eine Herzinsuffizienz oder eine erhöhte Viskosität verursacht sein (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

2.4.11 Item Hintergrund

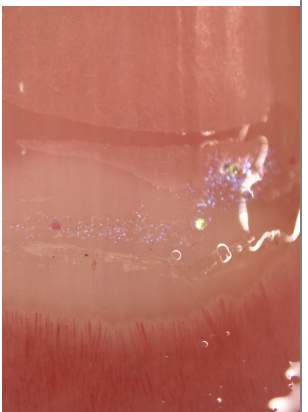
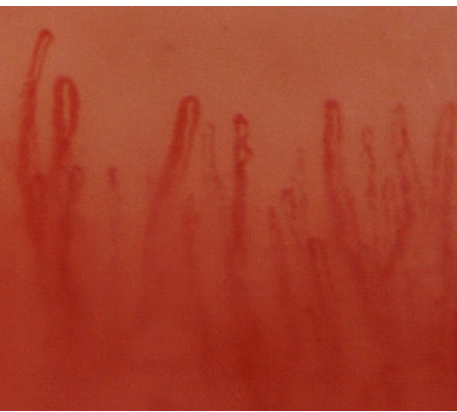
Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Variable: Ödem Definition: „Extracapilläre dermale Flüssigkeitszunahme, sichtbar in heller Papille (Lichthof), verwaschener Struktur und hellem Schimmer.“ Beschreibung/Wertung: Wenn trotz nachjustierter Schärfeneinstellung eine verwaschene Kontur der Kapillare und eine helle Papille auffallen, liegt ein Ödem vor. Ursächlich können Kollagenosen und Overlap-Syndrome sein. Ein Lymphödem kann mit dem Kapillarmikroskop nicht differenziert werden (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007). Die Variable „Regulärer Lichthof“ ist bei fehlendem Ödem zu wählen und morphologisch identisch mit dem Item „Haarnadel“		

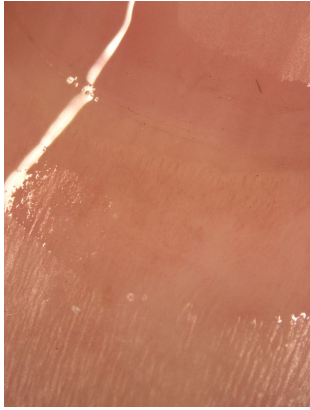
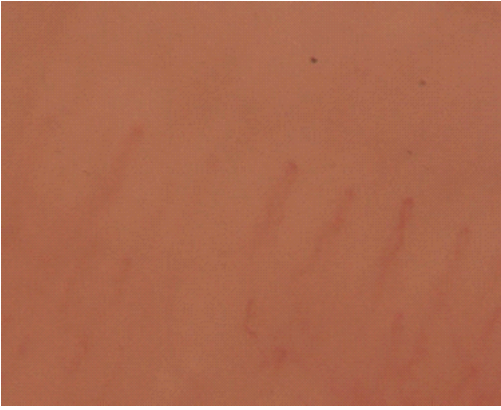
2.4.12 Item Blutung

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Variable: Konfluierende Blutung Definition: „Extravasaler Nachweis von Erythrozyten oder deren Abbauprodukten, größere konfluierende Blutung.“ Beschreibung/Wertung: Die mit „K“ gekennzeichneten, konfluierenden Blutungen treten im Rahmen von Vaskulitiden oder Verletzungen auf. Differentialdiagnostisch kommen auch Einschränkungen der Gerinnung in Betracht. Die Blutungen werden durch das Wachstum der Dermis nach außen transportiert. Somit kann man konstatieren, dass die Blutungen „K 1“ bis „K 2“ in einem Abstand einiger Tage aufgetreten sind, wobei „K 1“ die jüngste und „K 2“ die älteste Blutung ist (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Variable: Punktförmige Blutung Definition: „Extravasaler Nachweis von Erythrozyten oder deren Abbauprodukten, punktförmige Mikroblutung.“ Beschreibung/Wertung: Punktförmige Blutungen haben eine höhere Wahrscheinlichkeit bei aktiven Vaskulitiden, die oft nur bei besonders hoher Vergrößerung sichtbar sind (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

2.4.13 Item Füllung

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Variable: Vermehrt Definition: „Auffällig vermehrte Füllung der Kapillaren.“ Beschreibung/Wertung: Die vermehrte Füllung kann durch eine Hyperämie der Finger oder durch einen hohen Hämoglobingehalt bedingt sein (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

Übersicht	Detailbild	Zeichnung
		
Variable: Vermindert Definition: „Auffällige Verminderung der Füllung.“ Beschreibung/Wertung: Die verminderte Füllung kann durch eine Vasokonstriktion, ausgelöst beispielsweise durch Kälte, oder durch verminderten Hämoglobingehalt verursacht werden (Sander, Iking-Konert und Ostendorf 2007).		

2.5 Befundung

Nach der Akquirierung der kapillarmikroskopischen Bilder wurde ein Bilddatensatz entwickelt, in den die Bilder der Ambulanzpatienten randomisiert unter die der Truck-Probanden gemischt wurden. Dieser digitale Datensatz wurde anschließend an die drei Befunder, den Experten und die zwei Studenten, verteilt. Der Experte wird in der Folge mit EX, der Student im 7. Semester Humanmedizin mit S1 und der Student im 5. Semester Humanmedizin mit S2 bezeichnet.

Die Befunder konnten ihre Beurteilung für jedes einzelne Bild mit der zugehörigen Zahlenkombination in eine online eingerichtete Eingabemaske (siehe Abbildung 21) eingeben. Durch die Onlineverfügbarkeit war ein mobiles Arbeiten oder das Arbeiten von Zuhause jederzeit möglich. Die Eingabemaske war über die Homepage www.rheumanet.org des Rheumazentrums Rhein-Ruhr zu erreichen, zu der jeder Befunder ein eigenes Log-in besaß, wodurch die korrekte Zuordnung der einzelnen Befunde zu einem Befunder garantiert wurde. Die Eingabe in die Maske selbst erfolgte zum einen mit dem Gebrauch von Pulldown-Menüs, durch welche die zu jedem Item

entsprechenden Auswahlmöglichkeiten eingeblendet wurden (siehe Abbildung 21 und 22). Die Anzahl von Megakapillaren und Büschelkapillaren wurde mit ganzen Zahlen in die entsprechenden Felder eingetragen. Zusätzlich bestand die Möglichkeit zu dokumentieren, wenn Bilder nicht beurteilbar waren. Gründe hierfür waren zum Teil anatomischer Natur, zum Teil suboptimale Aufnahmequalität oder fehlende Finger (Amputation). Zudem konnten in der Eingabemaske abschließend eine wahrscheinliche Diagnose, eine Befundinterpretation oder besondere Auffälligkeiten eingetragen werden. Auch wenn eine Beurteilung beispielsweise bei beschädigten oder verletzten Nagelfalzen oder aus anderen oben genannten Gründen nicht möglich war (siehe Abbildung 22), wurde dies hier festgehalten.

Ergänzend wurde die benötigte Beurteilungszeit jedes Befunders dokumentiert. Die Befundung konnte sich jeder Befunder selbst einteilen und die Arbeit auch pausieren.

Die eingegebenen Befunde ergaben einen Datensatz, der in eine Microsoft-Excel-Datei exportiert wurde.

Insgesamt wurde der Nachweis der unter Material und Methoden beschriebenen 13 Items bei jedem Bild hinterfragt und deren Häufigkeit bewertet. Die einzelnen Items mit den konkreten Variablen waren in dem zuvor genannten Taschenatlas wie folgt festgelegt (siehe Tabelle 1):

Item	Variablen
Beurteilbarkeit	1. Vorhanden und beurteilbar 2. Nicht vorhanden 3. Vorhanden, aber nicht beurteilbar
Haarnadel	Anteil der Kapillaren des Fingers jeweils in 20%-Schritten (0 / 0,2 / 0,4 / 0,6 / 0,8 / 1)
Torquierung	
Verzweigung	
Elongation	
Kaliberschwankung	
Ektasie	
Fluss	1. Normal 2. Verlangsamt 3. Sludge 4. Thrombose
Dichte	1. Normal 2. Fokal vermindert 3. Diffus vermindert
Füllung	1. Normal 2. Vermindert 3. Vermehrt
Blutung	1. Keine 2. Punktförmig 3. Konfluierend
Hintergrund	1. Regulärer Lichthof 2. Ödem
Megakapillare	Anzahl je Finger in absoluten Zahlen angegeben (0, 1, 2, 3, 4 ...)
Büschelkapillare	

Tabelle 1: Überprüfte Items mit Anzahl der Abstufungen

Die sechs Items (Haarnadel, Torquierung, Verzweigung, Elongation, Kaliberschwankung, Ektasie) wurden in 20%-Schritten, also sechs Abstufungen (0, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1), befundet. Zwei Items (Megakapillare und Büschelkapillare) wurden in absoluten Zahlen angegeben (1, 2, 3, 4, 5 ...). Das Item Füllung wurde in drei Abstufungen unterteilt. Alle diese Items sind steigerungsfähig. Man kann hier also eine Aussage treffen, ob eine höhere Zahl auffälliger oder weniger auffällig ist. Die Summe der Items, welche in 20%-Schritten beurteilt wurden, durfte insgesamt 100 % übersteigen. Dies ist der Tatsache geschuldet,

dass die einzelnen Items von den Befundern jeweils auf die 20%-Schritte passend gerundet wurden.

Zwei Items, Dichte und Blutungen, wurden in jeweils drei Kategorien, das Item Fluss wurde in vier Kategorien und das Item Hintergrund in zwei Kategorien unterteilt. Anhand der in Tabelle 1 aufgeführten Abstufungen ist ersichtlich, dass diese vier Items nicht steigerungsfähig sind. So ist beispielsweise die Abstufung Sludge des Items Fluss nicht eine schlechtere oder bessere Form im Vergleich zur Abstufung Thrombose desselben Items.

Befundung an einem konkreten Beispiel

Zur genaueren Verdeutlichung zum konkreten Ablauf einer Befundung folgt nun eine Erläuterung anhand eines Beispiels.

Zunächst wurde die Patienten-ID in die Befundungsmaske eingegeben, damit die Zuordnung der Bilder zu der anschließenden Befundung sichergestellt werden konnte. Anschließend wurde das erste Bild – nach der für diese Arbeit festgelegten Definition immer beginnend mit dem Übersichtsbild des rechten Mittelfingers – geöffnet. Die Reihenfolge der Bilder war anhand der numerisch aufsteigenden letzten Ziffern der Patienten-ID erkenntlich. Nach jeder Übersichtsaufnahme musste von dem Ersteller der Bilder mindestens eine Detailaufnahme abgespeichert werden, es konnten bei vielen auffälligen Details aber auch mehrere Detailaufnahmen erstellt werden. Die letzten Ziffern der Patienten-ID wurden weiter fortgeführt. Durch die erneute Übersichtsaufnahme wurde dem Befunder aufgezeigt, dass der nächste Finger der Reihenfolge aufgenommen wird. Somit sind bei 6 befundeten Fingern mindestens 12 Aufnahmen gemacht worden.



Abb. 6: Übersichtsaufnahme

Anhand des Übersichtsbildes (siehe Abbildung 6) ist es für den Untersucher möglich, die Beschaffenheit des Fingernagels und des Nagelfalzes zu überblicken und bereits Besonderheiten wie Narben, Verletzungen, Lichtreflexe oder Nagellack zu erkennen. Auch kann die Dichte der Kapillaren eingeschätzt werden und können zudem Details, z. B. unter Zuhilfenahme von digitalem Zoom, erkannt und deren Häufigkeiten abgeschätzt werden.

In diesem Beispiel zeigte sich ein Lichtreflex, ansonsten keine Verletzung oder Ähnliches.



Abb. 7: Übersichtsaufnahme mit Digitalzoom

Bezüglich der Kapillaren lässt sich eine normale Dichte erkennen, wobei die Kapillaren im digitalen Zoom vermehrte Torquierungen aufzeigen (siehe Abbildung 7).

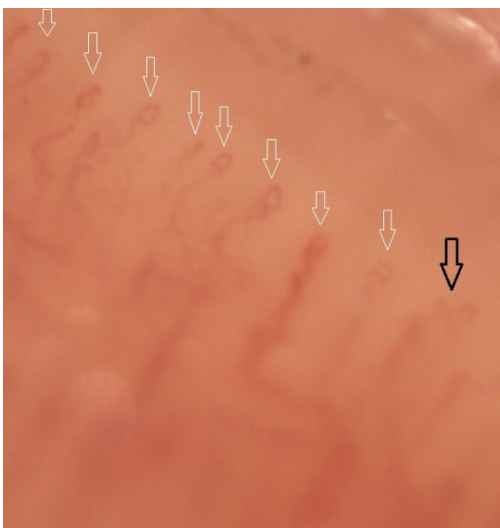


Abb. 8: Detailaufnahme 1

In der Detailaufnahme 1 (siehe Abbildung 8) lassen sich die Torquierungen deutlich erkennen. Jede Torquierung ist mit weißen Pfeilen markiert. Es sind auf dieser Detailaufnahme 100 % der sicher beurteilbaren Kapillaren sichtbar. Die mit dem schwarzen Pfeil gekennzeichnete ist schwerer beurteilbar, allerdings ist hier eine Verzweigung zu beschreiben. Die Füllung der Kapillaren ist insgesamt noch als normal zu bewerten. Weitere relevante Pathologien sind hier nicht zu erkennen.

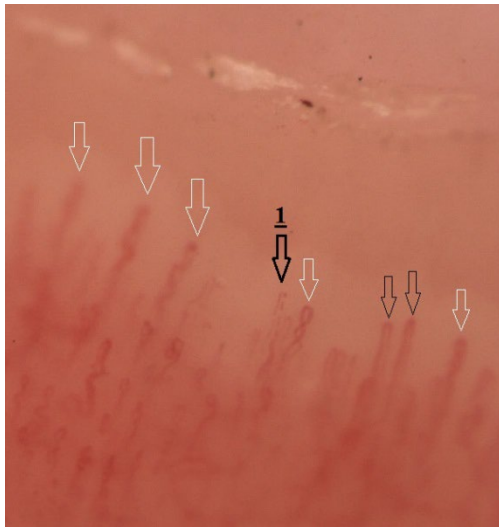


Abb. 9: Detailaufnahme 2

In der Detailaufnahme 2 (siehe Abbildung 9) sind erneut vorwiegend die mit weißen Pfeilen gekennzeichneten Torquierungen zu erkennen. Allerdings sind auch Kapillaren mit Haarnadelform zu sehen, welche mit schwarzen Pfeilen markiert sind. Zudem zeigt der mit „1“ beschriftete schwarze Pfeil Sludge.

Der Befund ist: Von 17 Kapillaren zeigen 13 Torquierungen, was gerundet 80 % Torquierungen entspricht. Drei von 17 Kapillaren und damit 20 % zeigen die Haarnadelform. Eine von 17, also etwa 6 %, zeigt eine Verzweigung. Theoretisch würde so die Verzweigung gerundet mit 0 % dokumentiert werden. Damit die Verzweigung aber nicht unberücksichtigt bleibt, muss sie nach der Definition mit 20 % beschrieben werden. Der Fluss muss aufgrund der in Abbildung 9 mit „1“ beschrifteten Kapillare als Sludge bezeichnet werden. Im Übrigen sind 0 % Elongationen, 0 % Kaliberschwankung, 0 % Ektasie, normale Dichte, normale Füllung, keine Blutung, ein regulärer Lichthof, 0 Megakapillaren und 0 Büschelkapillaren zu beschreiben. Dieser Finger ist zudem vorhanden und beurteilbar. Diese Beurteilung und Dokumentation wurde dann bei jedem der 6 Finger durchgeführt.

Insgesamt verdeutlicht dieses Beispiel, anhand nur eines Fingers, wie zeitaufwendig ein vollständiger Untersuchungsablauf mit Dokumentation in der Kapillarmikroskopie ist.

2.6 Methodik zur Bestimmung der Intrarater-Übereinstimmung

Zur Bestimmung der Intrarater-Übereinstimmung wurden 15 % der gesamten Bilder von jedem Befunder zweifach befundet. Der zeitliche Abstand zwischen der ersten und zweiten Befundung betrug mindestens 21 Tage. Der Abstand vom Erstellen der Bilder bis zur Zweitbefundung betrug mindestens vier Monate.

2.7 Statistische Methodik

Die drei Rater, die die Auswertung vornahmen, waren ein Experte und zwei geschulte Studenten.

Die Interrater-Reliabilität von diesen drei Ratern und die Intrarater-Reliabilität jedes einzelnen Raters wurden berechnet. Die Bewertung der Reliabilität bei kategorialen Merkmalen erfolgt über eine Maßzahl, die als „zufallskorrigierte Übereinstimmung“ bezeichnet wird (Krummenauer 1999). Dazu wird der Anteil P_o , in Prozent, der beobachteten Übereinstimmung um den Anteil P_e , in Prozent, verringert, der sich bei blindem Raten ergeben würde. P_e ergibt sich in unserer Arbeit aus $1/\text{Anzahl der Variablen}$. Diese Differenz wird in Relation zu $1 - P_e$ gesetzt. Das Ergebnis ist eine Kennzahl, die als Cohens Kappa bezeichnet wird (Cohen 1960):

$$K = (P_o - P_e) / (1 - P_e)$$

Somit gibt K einen Wert an, mit dem eine Übereinstimmung eingetroffen ist, von der die Ratewahrscheinlichkeit subtrahiert wurde.

Die daraus ableitbare Güte der Übereinstimmung wird typischerweise in den folgenden Einteilungen beurteilt (Landis und Koch 1977) (siehe Tabelle 2):

Kappa-Wert	Güte der Übereinstimmung
0	Keine
0–0,4	Schwach
0,4–0,6	Deutlich
0,6–0,8	Stark
0,8–1,0	Fast vollkommen

Tabelle 2: Güte der Übereinstimmung nach Landis & Koch 1977

Eine Untersuchung sollte stets eine möglichst hohe Reliabilität aufweisen und damit möglichst hohe Kappa-Übereinstimmungen zwischen den Befundern ergeben. Zusammengefasst sieht man in der medizinischen Diagnostik heute eine Übereinstimmung von 0,6 bis 0,8 als Ziel und Werte von 0,4 bis 0,6 werden akzeptiert (Kraemer et al. 2012). Kappa-Werte unter 0,4 werden heutzutage als schwache bis

inakzeptable Reliabilität angesehen, welche in der Regel für die zu untersuchende Methode als inakzeptabel eingestuft wird (Popov, Parker und Seath 2017).

Kappa kann in der Theorie auch negative Werte annehmen. Dieser Fall tritt allerdings nur ein, wenn die Übereinstimmung unterhalb der von der Anzahl der Items abhängigen Ratewahrscheinlichkeit liegt.

Zur Berechnung der Übereinstimmung der steigerungsfähigen Items wurde ein gewichtetes Kappa und für die nicht steigerungsfähigen Items ein ungewichtetes Kappa verwendet.

Entsprechend nimmt man eine Gewichtung w bei der Berechnung von P_o und P_e vor (Cohen 1968):

$$(w) = [P_o(w) - P_e(w)] / [1 - P_e(w)]$$

Zusätzlich wurde auch ein 95%-Konfidenzintervall berechnet. Als Signifikanz ist eine Wahrscheinlichkeit von 5 % ($p = 0,05$) festgelegt worden (Rowe und Heinisch 2012).

Hinsichtlich der Interrater-Reliabilität wurden die drei Rater paarweise untereinander verglichen. Sowohl mit dem ungewichteten als auch mit dem gewichteten Kappa können immer zwei Befunder verglichen werden.

Zusätzlich wurde eine binäre Kappa-Berechnung in Bezug auf Megakapillare durchgeführt. Hierbei wurde berechnet, wie gut die Übereinstimmungen zwischen den Befundern sind, wenn nur verglichen wird, ob mindestens eine Megakapillare gesehen wurde oder gar keine. Das Item hat im Folgenden die Bezeichnung „Megakapillare binär“ und somit ergeben sich insgesamt 14 Items.

Die Berechnungen wurden mit der Funktion „kappa2“ der Software R (R Core Team 2018) aus dem R-Paket „irr“ durchgeführt, nach Einweisung und in Begleitung durch Herrn Tobias Tietz, M. Sc., aus dem Mathematischen Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Ergänzend berechneten wir die Häufigkeiten der einzelnen Items in Prozent und hieraus den Median-Wert. Der Median-Wert bildet jenen Mittelwert, der die Werte einer Verteilung genau in der Mitte teilt, sodass sich eine Hälfte der Werte unterhalb, die andere Hälfte oberhalb des Medianwertes befindet (Stangl 2022).

3 Ergebnisse

3.1 Population der Studie

Insgesamt kamen 3196 Rheumatrucker-Besucher. Von diesen wurde bei 748 zufällig ausgewählten Probanden eine kapillarmikroskopische Untersuchung vorgenommen. Zu diesen 748 Probanden wurden Aufnahmen von 112 randomisierten Ambulanzpatienten hinzugefügt und es wurde ein gemeinsamer Datensatz erstellt. Insgesamt ergab sich damit eine Gesamtpopulation von 860 Probanden; es wurden dabei von 5132 Fingern 10.897 mikroskopische Bilder aufgenommen. Zuzüglich der 15 % der doppelten Befundungen zur Bestimmung der Intrarater-Übereinstimmung ergab sich eine Gesamtanzahl von 12.532 Bildern, die von jedem Befunder beurteilt wurden. 70 % der Probanden waren weiblich und 30 % männlich. Das Alter der teilnehmenden Probanden erstreckte sich von 18 bis 90 Jahren und ergab ein Durchschnittsalter von 53,6 Jahren.

Im Vergleich der dieser Untersuchung zugrundeliegenden Population mit den gesamten Truckbesuchern zeigte sich eine repräsentative Auswahl.

3.2 Beurteilbarkeit der Bilder

Ein Teil der Bilder konnte nicht beurteilt werden. Dieser belief sich auf insgesamt 7,2 % von sämtlichen Beurteilungen aller Befunder. Die Gründe für die schlechte Beurteilbarkeit lagen bei 5,1 % der Bilder in der Fingeranatomie der untersuchten Finger. So war die Nagelhaut durch eine Beschädigung, z. B. durch aggressive Maniküre, durch belastende handwerkliche Tätigkeiten oder einen sehr steilen Nagelpfalz nicht beurteilbar. Bei 2,1 % der Bilder lag die Ursache für eine nicht ausreichende Beurteilbarkeit in technischen Fehlern bei der Aufnahme durch die Studenten, wie beispielsweise Auftragen von zu wenig Immersionsöl, Verwackeln während der Aufnahme oder einer ungenügenden Bildschärfe.

Die einzelnen Finger wiesen eine unterschiedlich gute Beurteilbarkeit auf. Prozentual zeigten sich von der Gesamtzahl der nicht beurteilbaren Finger die schlechteste Beurteilbarkeit am linken Ringfinger (27 %), gefolgt vom rechten Mittelfinger (21 %), dem linken Mittelfinger (15 %), dem linken Kleinfinger (14 %), dem rechten Kleinfinger (13 %) und dem rechten Ringfinger (10 %).

Die Befunder zeigten eine unterschiedliche Einschätzung der Beurteilbarkeit. Der Experte beurteilte 3,1 %, Student S1 9,0 % und Student S2 9,3 % der Bilder als nicht beurteilbar.

3.3 Häufigkeiten der einzelnen Items

Das Item Haarnadel wurde von EX im Mittel zu 60,1 %, von S1 im Mittel zu 59,5 % und von S2 im Mittel zu 63,6 % festgestellt. Die Standardabweichung lag bei 2,21 %. Der Median für das Item Haarnadel betrug bei EX, S1 und S2 jeweils 80 %.

Die Häufigkeit, in der das Item Torquierung größer als 0 % befundet wurde, lag bei EX bei 47,8 %, bei S1 bei 45,7 % und bei S2 bei 48,1 %. Die Standardabweichung betrug 1,3 %. Der Median für das Item Torquierung war bei EX, S1 und S2 jeweils 0 %.

Die Häufigkeit, in der das Item Verzweigung größer als 0 % befundet wurde, lag bei EX bei 11,0 %, bei S1 bei 11,2 % und bei S2 bei 14,5 %. Die Standardabweichung betrug 1,96. Der Median für das Item Verzweigung war bei EX, S1 und S2 jeweils 0 %.

Die Häufigkeit, in der das Item Elongation größer als 0 % befundet wurde, lag bei EX bei 6,4 %, bei S1 bei 7,8 % und bei S2 bei 7,2 %. Die Standardabweichung betrug 0,70 %. Der Median für das Item Elongation war bei EX, S1 und S2 jeweils 0 %.

Die Häufigkeit, in der das Item Kaliberschwankung größer als 0 % befundet wurde, lag bei EX bei 4,1 %, bei S1 bei 2,5 % und bei S2 bei 5,5 %. Die Standardabweichung betrug 1,50 %. Der Median für das Item Kaliberschwankung war bei EX, S1 und S2 jeweils 0 %.

Die Häufigkeit, in der das Item Ektasie größer als 0 % befundet wurde, lag bei EX bei 2,5 %, bei S1 bei 2,7 % und bei S2 bei 2,5 %. Die Standardabweichung betrug 0,11 %. Der Median für das Item Ektasie war bei EX, S1 und S2 jeweils 0 %.

Bei dem Item Blutung wurde von EX zu 93,7 % keine Blutung, zu 0,7 % eine punktförmige Blutung und zu 5,6 % eine konfluierende Blutung festgestellt. Von S1 wurde zu 93,4 % keine Blutung, zu 0,3 % eine punktförmige Blutung und zu 6,2 % eine konfluierende Blutung festgestellt. Von S2 wurde zu 94,5 % keine Blutung, zu 0,7 % eine punktförmige Blutung und zu 4,7 % eine konfluierende Blutung festgestellt. Die Standardabweichung von „keine Blutung“ betrug 0,56 %, die Standardabweichung von „punktförmige Blutung“ 0,23 % und die Standardabweichung von „konfluierende

Blutung“ 0,75 %. Der Median für das Item Blutung war bei EX, S1 und S2 jeweils „keine Blutung“.

Bei dem Item Fluss wurde von EX zu 88,4 % normaler Fluss, zu 2,6 % verlangsamter Fluss, zu 8,6 % Sludge und zu 0,3 % Thrombose angenommen. Von S1 wurde zu 87,2 % normaler Fluss, zu 2,2 % verlangsamter Fluss, zu 10,3 % Sludge und zu 0,1 % Thrombose dokumentiert. Von S2 wurde zu 87,2 % normaler Fluss, zu 2,2 % verlangsamter Fluss, zu 10,3 % Sludge und zu 0,1 % Thrombose festgestellt. Die Standardabweichungen betrugen für einen normalen Fluss 0,69 %, für einen verlangsamten Fluss 0,23 %, für Sludge 0,98 % und für Thrombose 0,11 %. Der Median für das Item Fluss war bei EX, S1 und S2 jeweils „normaler Fluss“.

Das Item Dichte wurde von Ex zu 95,6 % als normal, zu 1,1 % als fokal vermindert und zu 3,2 % als diffus vermindert beurteilt. Von S1 wurden 96,6 % als normal, 0,8 % als fokal vermindert und 2,4 % als diffus vermindert beurteilt. Von S2 wurden 96,1 % als normal, 1,5 % als fokal vermindert und 2,2 % als diffus vermindert beurteilt. Die Standardabweichungen betrugen für normale Dichte 0,5 %, für fokal verminderte Dichte 0,74 % und für diffus verminderte Dichte 0,85 %. Der Median für das Item Dichte war bei EX, S1 und S2 jeweils „normale Dichte“.

Das Item Hintergrund wurde von EX zu 95,8 % als regulärer Lichthof und zu 4,2 % als Ödem beurteilt. Von S1 wurden 96,3 % als regulärer Lichthof und 3,6 % als Ödem beurteilt. Von S2 wurden 97,9 % als regulärer Lichthof und 2,1 % als Ödem beurteilt. Die Standardabweichungen betrugen für einen regulären Lichthof 1,1 % und für ein Ödem 1,08 %. Der Median für das Item Hintergrund war bei EX, S1 und S2 jeweils „regulärer Lichthof“.

Das Item Füllung wurde von EX zu 88,5 % als normal, zu 7,8 % als vermindert und zu 3,5 % als vermehrt beurteilt. Von S1 wurde 91,5 % als normal, 6,2 % als vermindert und 1,6 % als vermehrt beurteilt. Von S2 wurde 91,0 % als normal, 6,8 % als vermindert und 2,1 % als vermehrt beurteilt. Die Standardabweichungen betrugen für normale Füllung 1,61 %, für verminderte Füllung 0,81 % und für vermehrte Füllung 0,98 %. Der Median für das Item Füllung war bei EX, S1 und S2 jeweils „normale Füllung“.

Die Häufigkeit, in der das Item Büschelkapillaren ein- oder mehrmals von EX erkannt wurde, betrug 0,5 %, von S1 0,4 % und von S2 0,7 %. Die Standardabweichung lag bei

0,15 %. Der Median für das Item Büschelkapillaren war bei EX, S1 und S2 jeweils „keine Büschelkapillaren“.

Die Häufigkeit, in der das Item Megakapillare ein- oder mehrmals von EX erkannt wurde, betrug 0,8 %, von S1 0,4 % und von S2 0,8 %. Die Standardabweichung lag bei 0,23 %. Der Median für das Item Megakapillare war bei EX, S1 und S2 jeweils „keine Megakapillare“.

3.4 Ergebnisse der Interrater-Reliabilität

Anhand der Statistik und unter Verwendung von Cohens Kappa sowie dem quadratgewichteten Kappa ergab der jeweils paarweise Vergleich zwischen den Befundern EX, S1 und S2 folgende Ergebnisse, die nach der bereits erwähnten Güte der Übereinstimmung anhand der Einteilung nach Landis & Koch eingestuft wurden. Die hier folgenden Zahlenwerte sind jeweils auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Das Item Haarnadel ergab bei allen drei paarweisen Vergleichen eine starke Übereinstimmung nach der Einteilung von Landis & Koch. Konkret zeigte die Interrater-Übereinstimmung zwischen EX und S1 ein Kappa von 0,67, zwischen EX und S2 ein Kappa von 0,76 und zwischen S1 und S2 ein Kappa von 0,71. Der Mittelwert betrug 0,711 bei einer Standardabweichung von 0,037.

Bei dem Item Torquierung offenbarten sich ebenfalls in allen drei paarweisen Vergleichen jeweils als stark zu bewertende Übereinstimmungen. Zwischen EX und S1 ergab sich ein Kappa von 0,60, zwischen EX und S1 ein Kappa von 0,68 und zwischen S1 und S2 ein Kappa von 0,64. Der Mittelwert betrug 0,640 bei einer Standardabweichung von 0,033.

Das Item Verzweigung zeigte eine über alle drei Vergleiche bestehende deutliche Übereinstimmung. Der Vergleich von EX zu S1 ergab ein Kappa von 0,52, von EX zu S2 von 0,58 und von S1 zu S2 von 0,52. Der Mittelwert betrug 0,540 bei einer Standardabweichung von 0,028.

Bezüglich des Items Elongation wurden Interrater-Übereinstimmungen von deutlich bis stark erreicht. Zwischen EX und S1 ergab sich ein Kappa von 0,51, zwischen EX und S2 von 0,62 und zwischen S1 und S2 von 0,50. Der Mittelwert betrug 0,544 bei einer Standardabweichung von 0,054.

Kaliberschwankung zeigte sich als ein Item, welches schwache bis deutliche Übereinstimmungen ergab. Konkret ergab der paarweise Vergleich zwischen EX und S1 ein Kappa von 0,29, zwischen EX und S2 von 0,42 und zwischen S1 und S2 von 0,27. Der Mittelwert betrug 0,326 bei einer Standardabweichung von 0,066.

Das Item Ektasie ergab durchweg starke Übereinstimmungen. Zwischen EX und S1 zeigte sich ein Kappa von 0,74, zwischen EX und S2 von 0,79 und zwischen S1 und S2 von 0,73. Der Mittelwert betrug 0,753 bei einer Standardabweichung von 0,026.

Auch das Item Blutung offenbarte starke Übereinstimmungen in allen drei Kappa-Werten. Zwischen EX und S1 war das Kappa 0,78, zwischen EX und S2 0,79 und S1 und S2 0,77. Der Mittelwert betrug 0,777 bei einer Standardabweichung von 0,0087.

Das Item Fluss ergab insgesamt jeweils deutliche Übereinstimmungen. Zwischen EX und S1 konnte ein Kappa von 0,49, zwischen EX und S2 ein Kappa von 0,47 und zwischen S1 und S2 ein Kappa von 0,50 errechnet werden. Der Mittelwert betrug 0,456 bei einer Standardabweichung von 0,033.

Auch das Item Dichte führte zu insgesamt deutlichen Übereinstimmungen. Der paarweise Vergleich von EX zu S1 ergab ein Kappa von 0,51, von EX zu S2 ein Kappa von 0,44 und von S1 zu S2 ein Kappa von 0,41. Der Mittelwert betrug 0,453 bei einer Standardabweichung von 0,042.

Die Übereinstimmungen bei dem Item Hintergrund ergaben deutliche bis starke Übereinstimmungen. Zwischen EX und S1 wurde ein Interrater-Kappa von 0,68, zwischen EX und S2 von 0,42 und zwischen S1 und S2 von 0,44 ermittelt. Der Mittelwert betrug 0,511 bei einer Standardabweichung von 0,118.

Das Item Füllung wurde stets mit einer als schwach zu bewertenden Übereinstimmung beurteilt. Zwischen EX und S1 ergab sich ein Kappa von 0,35, zwischen EX und S2 ein Kappa von 0,34 und zwischen S1 und S2 ein Kappa von 0,27. Der Mittelwert betrug 0,321 bei einer Standardabweichung von 0,036.

Büschelkapillaren wurden mit deutlichen Übereinstimmungswerten beurteilt. Die Übereinstimmung von EX zu S1 betrug 0,43, zwischen EX und S2 0,43 und zwischen S1 und S2 0,51. Der Mittelwert lag bei 0,456 mit einer Standardabweichung von 0,038.

Das Item Megakapillare wurde mit deutlichen bis fast vollkommenen Übereinstimmungswerten beurteilt. Zwischen EX und S1 ergab sich ein Kappa von 0,56,

zwischen EX und S2 Kappa von 0,82 und zwischen S1 und S2 ein Kappa von 0,72. Der Mittelwert betrug 0,700 bei einer Standardabweichung von 0,107.

Das Item Megakapillare binär wurde mit deutlichen bis fast vollkommenen Übereinstimmungswerten beurteilt. Im Vergleich zwischen EX und S1 ergab sich eine Übereinstimmung von 0,69, zwischen EX und S2 eine Übereinstimmung von 0,81 und zwischen S1 und S2 eine Übereinstimmung von 0,76. Der Mittelwert betrug 0,753 bei einer Standardabweichung von 0,049.

Item	Kappa-Werte zwischen Befunder EX und S1	Kappa-Werte zwischen Befunder EX und S2	Kappa-Werte zwischen Befunder S1 und S2
Haarnadel	0,6671	0,7568	0,7092
Torquierung	0,5953	0,6838	0,6406
Verzweigung	0,5155	0,5805	0,5241
Elongation	0,5142	0,6187	0,4987
Kaliberschwankung	0,2882	0,4170	0,2724
Ektasie	0,7407	0,7892	0,7285
Blutung	0,7762	0,7857	0,7704
Fluss	0,4857	0,4711	0,4957
Dichte	0,5092	0,4401	0,4104
Hintergrund	0,6776	0,4198	0,4351
Füllung	0,3481	0,3412	0,2734
Büschelkapillare	0,4256	0,4316	0,5112
Megakapillare	0,5567	0,8220	0,7215
Megakapillare binär	0,6948	0,8094	0,7558

Tabelle 3: Interrater-Übereinstimmung, in Kappa-Werten

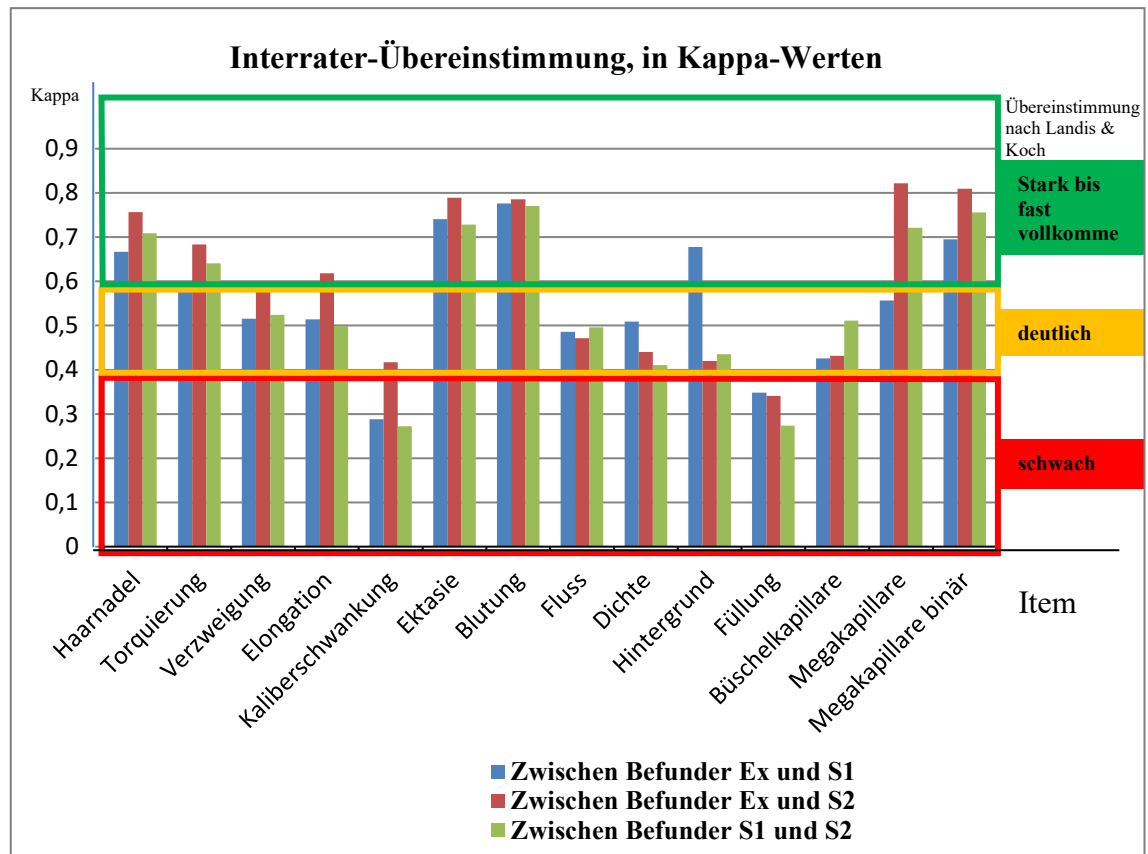


Abb. 10: Interrater-Übereinstimmung, in Kappa-Werten nach Landis & Koch

Kappa-Mittelwerte einzelner Items der Interrater-Übereinstimmung

Item	Interrater-Kappa-Mittelwert	Spannweite	Konfidenzintervall
Blutung	0,777	0,776–0,786	0,771–0,784
Megakapillare binär	0,753	0,695–0,809	0,707–0,800
Ektasie	0,753	0,729–0,789	0,727–0,779
Haarnadelform	0,711	0,667–0,757	0,674–0,748
Megakapillare	0,700	0,557–0,822	0,591–0,809
Torquierung	0,640	0,595–0,684	0,604–0,676
Elongation	0,544	0,499–0,619	0,491–0,597
Verzweigung	0,540	0,516–0,581	0,511–0,569
Hintergrund	0,511	0,420–0,678	0,393–0,629
Büschelkapillare	0,456	0,426–0,511	0,417–0,49
Fluss	0,456	0,471–0,496	0,474–0,494
Dichte	0,453	0,410–0,509	0,412–0,495
Kaliberschwankung	0,326	0,272–0,417	0,261–0,391
Füllung	0,321	0,273–0,348	0,287–0,355

Tabelle 4: Mittelwerte, Spannweite und Konfidenzintervall einzelner Items der Interrater-Übereinstimmung, gerundet auf die dritte Nachkommastelle, sortiert nach Größe

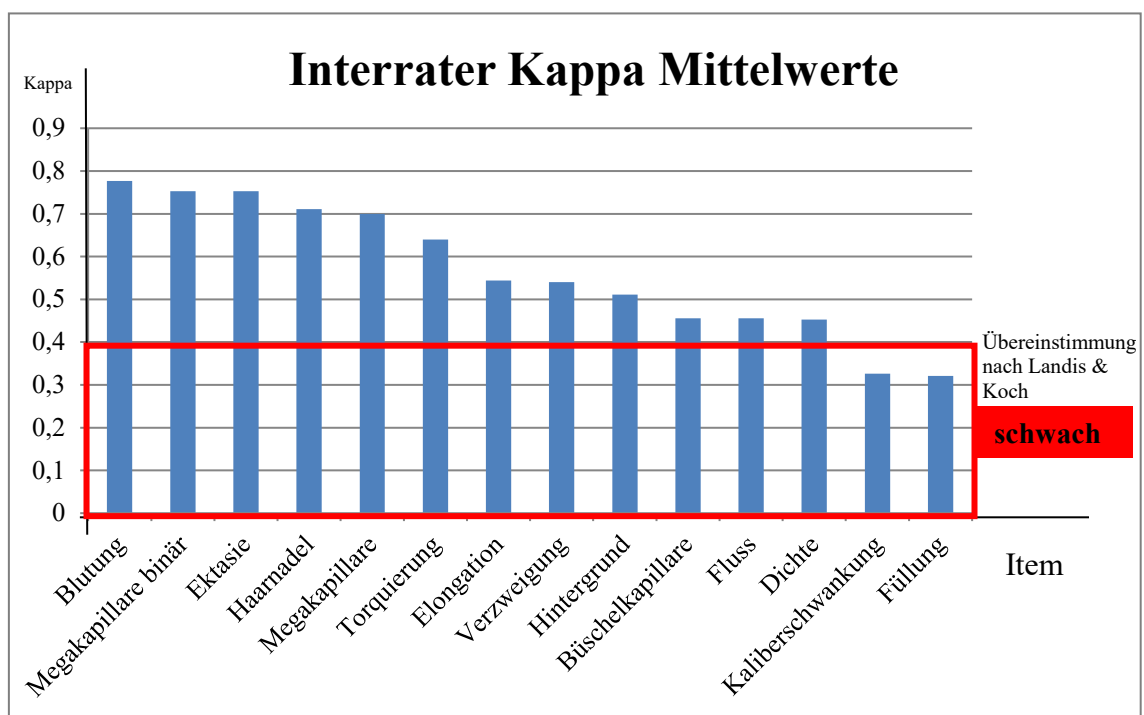


Abb. 11: Interrater-Kappa-Mittelwerte, nach Landis & Koch, sortiert nach Größe

Interrater-Mittelwerte	Zwischen Befunder EX und S1	Zwischen Befunder EX und S2	Zwischen Befunder S1 und S2	Gemittelte Werte über alle Befunder
Mittelwert über alle 14 Items	0,557	0,598	0,553	0,569
Mittelwerte über Megakapillaren, Haarnadeln, Torquierungen und Blutungen	0,649	0,759	0,710	0,706

Tabelle 5: Interrater-Mittelwerte über alle 14 Items, gerundet auf die dritte Nachkommastelle

3.5 Ergebnisse der Intrarater-Reliabilität

Anhand der vorausgehend bereits erwähnten Einteilung von Landis & Koch lassen sich die Ergebnisse der Intrarater-Reliabilität abstufen. Alle nachfolgenden Kappa-Werte sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Bezüglich des Items Haarnadel konnten alle Befunder eine starke Übereinstimmung erreichen. Befunder EX hatte ein Intrarater-Kappa von 0,63, Befunder S1 0,71 und Befunder S2 0,72. Der Mittelwert betrug 0,685 bei einer Standardabweichung von 0,040.

Das Item Torquierung wurde insgesamt ebenfalls mit einer starken Übereinstimmung befundet. EX erreichte 0,73, Befunder S1 0,76 und Befunder S2 0,71. Der Mittelwert betrug 0,731 bei einer Standardabweichung von 0,021.

Das Item Verzweigung zeigte insgesamt eine deutliche bis starke Übereinstimmung. EX erreichte einen Kappa-Wert von 0,51, S1 0,67 und S2 0,65. Der Mittelwert betrug 0,609 bei einer Standardabweichung von 0,071.

Das Item Elongation wurde von allen drei Befundern insgesamt auf einem Niveau mit deutlicher bis starker Übereinstimmung befundet. Hiernach hatte Befunder EX 0,47, Befunder S1 0,53 und Befunder S2 0,57. Der Mittelwert betrug 0,519 bei einer Standardabweichung von 0,041.

Das Item Kaliberschwankung zeigte sich mit einer schwachen bis deutlichen Beurteilung über alle drei Befunder hinweg. Befunder EX erreichte eine Übereinstimmung von 0,20, S1 0,40 und S2 0,52. Der Mittelwert betrug 0,374 bei einer Standardabweichung von 0,132.

Das Item Ektasie wurde von allen drei Befundern mit einer starken bis fast vollkommenen Übereinstimmung beurteilt. Im Detail betrug die Übereinstimmung von EX 0,76, von S1 0,83 und von S2 0,85. Der Mittelwert war 0,810 bei einer Standardabweichung von 0,039.

Ähnlich gute Übereinstimmungen mit starker bis fast vollkommener Güte erlangten die Befunder bei dem Item Blutung. EX konnte hier eine Übereinstimmung von 0,78, S1 eine von 0,85 und S2 eine von 0,82 erreichen. Der Mittelwert betrug 0,816 bei einer Standardabweichung von 0,0287.

Die Beurteilung des Items Fluss ergab bei allen drei Befundern eine deutliche bis starke Übereinstimmung. EX zeigte eine Übereinstimmung von 0,47, S1 von 0,62 und S2 von 0,49. Der Mittelwert betrug 0,526 bei einer Standardabweichung von 0,067.

Das Item Dichte wurde von den Befundern konstant mit einer deutlichen Güte und mit ähnlichen Übereinstimmungen befundet. 0,54 erreichte Befunder EX, 0,55 Befunder S1 und 0,51 Befunder S2. Der Mittelwert betrug 0,530 bei einer Standardabweichung von 0,017.

Das Item Hintergrund wurde von den drei Befundern unterschiedlich stark übereinstimmend beurteilt. Die Beurteilung erstreckte sich hierbei von deutlich bis stark. EX erreichte einen Wert von 0,70, S1 0,75 und S2 0,40. Der Mittelwert betrug 0,618 bei einer Standardabweichung von 0,154.

Das Item Füllung wurde insgesamt schwach bis deutlich übereinstimmend beurteilt. Befunder EX hatte eine Übereinstimmung von 0,52, Befunder S1 von 0,47 und Befunder S2 von 0,28. Der Mittelwert betrug 0,421 bei einer Standardabweichung von 0,103.

Büschelkapillaren wurden ebenfalls sehr unterschiedlich übereinstimmend beurteilt. Die Übereinstimmungen zeigten sich in einem Bereich von keiner bis starker Übereinstimmung. EX erreichte ein Kappa von 0, S1 von 0,67 und S2 0,71. Der Mittelwert zwischen S1 und S2 betrug 0,689 bei einer Standardabweichung von 0,020. Als Besonderheit wurden Büschelkapillaren mit einer Häufigkeit von 2 bis 11 positiven Beurteilungen und 715 Beurteilungen ohne Nachweis von Büschelkapillaren befundet.

Megakapillare wurden stark bis fast vollkommen übereinstimmend beurteilt. Hierbei wurde bei EX eine Übereinstimmung von 0,62, bei S1 eine Übereinstimmung von 0,80 und bei S2 eine Übereinstimmung von 0,92 gemessen. Der Mittelwert betrug 0,780 bei einer Standardabweichung von 0,123.

Weiterhin erfolgte die Berechnung der Megakapillare binär. Hierbei ergab sich über alle Befunde eine ebenfalls starke bis fast vollkommene Übereinstimmung. Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung von EX betrug 0,68, für S1 0,75 und für S2 0,85. Der Mittelwert war 0,759 bei einer Standardabweichung von 0,070.

Item	Befunder EX	Befunder S1	Befunder S2
Haarnadel	0,6266	0,7051	0,7238
Torquierung	0,7258	0,7592	0,7091
Verzweigung	0,5085	0,6690	0,6519
Elongation	0,4655	0,5267	0,5650
Kaliberschwankung	0,2024	0,3973	0,5246
Ektasie	0,7589	0,8277	0,8451
Blutung	0,7814	0,8488	0,8204
Fluss	0,4669	0,6248	0,4891
Dichte	0,5385	0,5466	0,5078
Hintergrund	0,7045	0,7457	0,4049
Füllung	0,5167	0,4677	0,2795
Büschelkapillare	0	0,6653	0,7122
Megakapillare	0,6205	0,8036	0,9159
Megakapillare binär	0,6769	0,7542	0,8460

Tabelle 6: Intrarater-Übereinstimmung, in Kappa-Werten

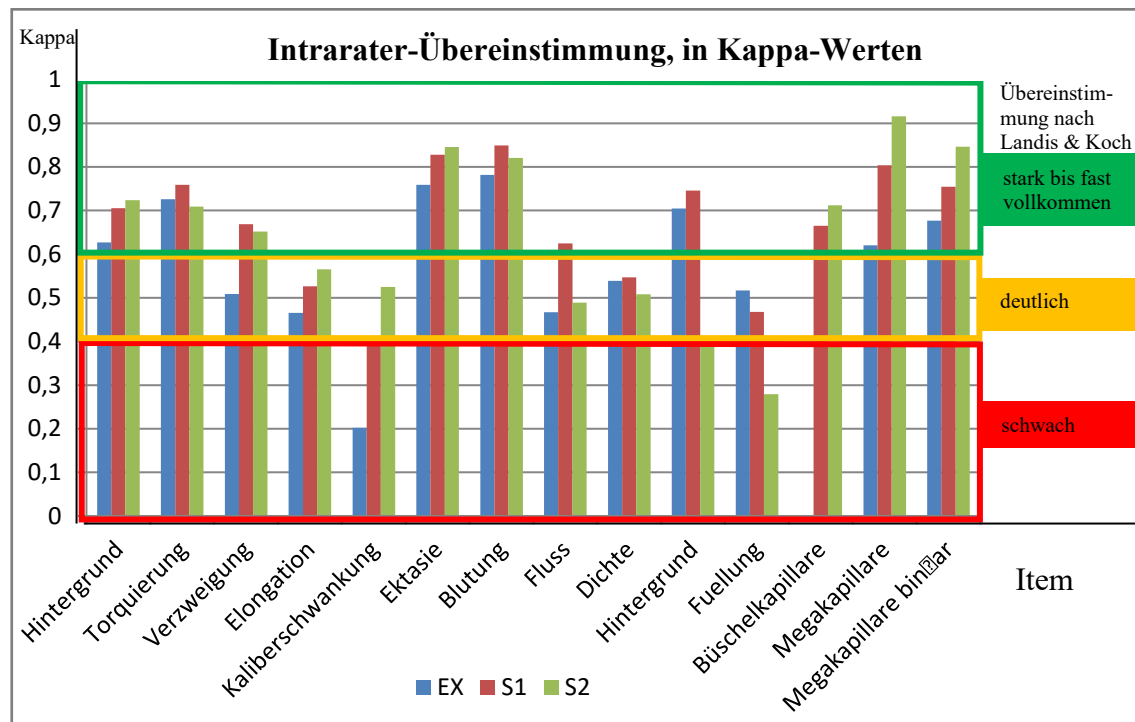


Abb. 12: Intrarater-Übereinstimmung, in Kappa-Werten nach Landis & Koch

Kappa-Mittelwerte einzelner Items der Intrarater-Übereinstimmung

Item	Intrarater-Kappa-Mittelwert	Spannweite	Konfidenzintervall
Blutung	0,816	0,782–0,850	0,789–0,845
Ektasie	0,810	0,759–0,8	0,773–0,848
Megakapillare	0,780	0,621–0,916	0,658–0,902
Megakapillare binär	0,759	0,677–0,846	0,69–0,828
Torquierung	0,731	0,709–0,759	0,711–0,752
Büschelkapillare Befunder S1 und S2	0,689	0,665–0,712	0,665–0,712
Haarnadel	0,685	0,627–0,724	0,643–0,727
Hintergrund	0,618	0,405–0,746	0,467–0,770
Verzweigung	0,609	0,509–0,669	0,538–0,682
Dichte	0,530	0,508–0,547	0,514–0,548
Fluss	0,526	0,467–0,625	0,457–0,597
Elongation	0,519	0,466–0,565	0,478–0,56
Füllung	0,421	0,28–0,517	0,319–0,524
Kaliberschwankung	0,374	0,202–0,525	0,242–0,507

Tabelle 7: Mittelwerte, Spannweite und Konfidenzintervall einzelner Items der Intrarater-Übereinstimmung, gerundet auf die dritte Nachkommastelle, sortiert nach Größe

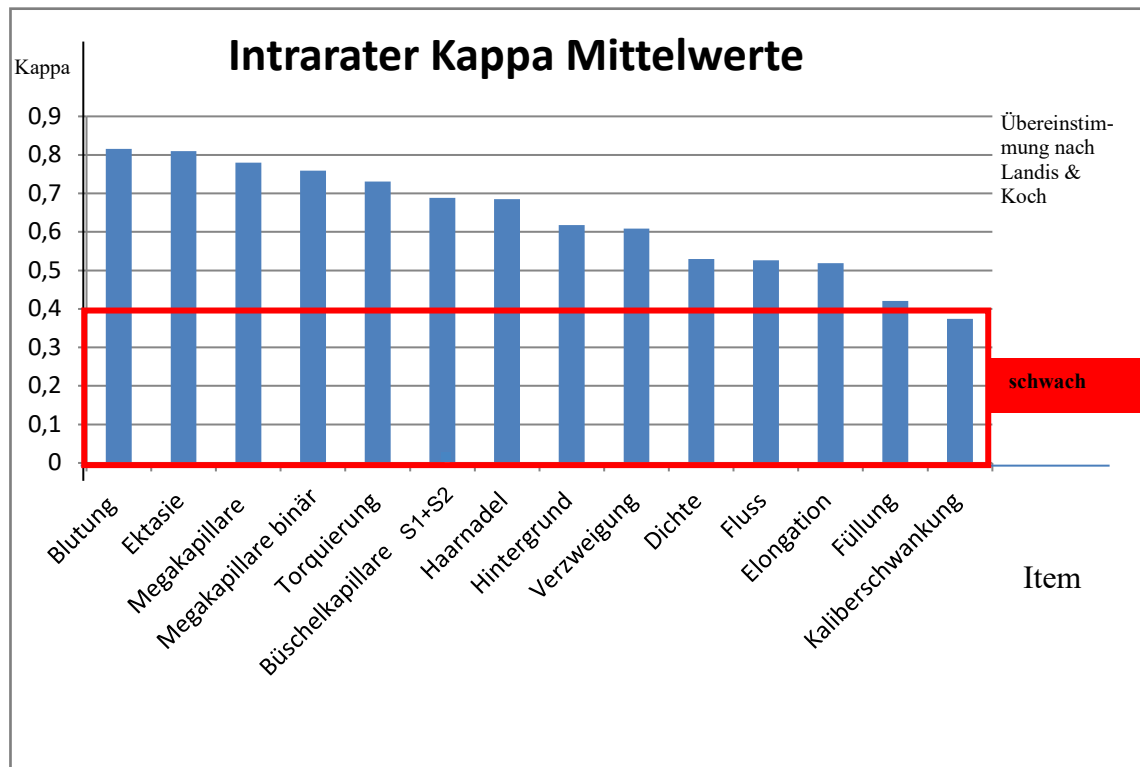


Abb. 13: Intrarater-Kappa-Mittelwerte, nach Landis & Koch, sortiert nach Größe

Intrarater-Mittelwerte	Mittelwerte Befunder EX	Mittelwerte Befunder S1	Mittelwerte Befunder S2	Gemittelte Werte über alle Befunder
Mittelwert über alle 14 Items	0,584	0,665	0,643	0,631
Mittelwerte über die Items Megakapillaren, Haarnadeln, Torquierungen und Blutungen	0,689	0,780	0,792	0,753

Tabelle 8: Intrarater-Mittelwerte über alle 14 Items und über Megakapillaren, Haarnadeln, Torquierungen, Blutungen, jeweils gerundet auf die dritte Nachkommastelle

3.6 Intra- und Interrater-Übersicht

Item	Intrarater-Kappa-Mittelwert	Interrater-Kappa-Mittelwert	Übereinstimmung
Blutung	0,816 (0,7814–0,8488)	0,777 (0,7762–0,7857)	Stark bis fast vollkommen
Ektasie	0,810 (0,7589–0,8451)	0,753 (0,7285–0,7892)	
Megakapillare	0,780 (0,6205–0,9159)	0,700 (0,5567–0,8220)	
Megakapillare binär	0,759 (0,6769–0,8460)	0,753 (0,6948–0,8094)	
Torquierung	0,731 (0,7091–0,7592)	0,640 (0,5953–0,6838)	
Haarnadel	0,685 (0,6266–0,7238)	0,711 (0,6671–0,7568)	
Büschelkapillare	0,689 (0,6653–0,7122)	0,456 (0,4256–0,5112)	deutlich
Befunder S1 und S2			
Hintergrund	0,618 (0,4049–0,7457)	0,511 (0,4198–0,6776)	
Verzweigung	0,609 (0,5085–0,6690)	0,540 (0,5155–0,5805)	
Dichte	0,530 (0,5078–0,5466)	0,453 (0,4104–0,5092)	
Fluss	0,526 (0,4669–0,6248)	0,456 (0,4711–0,4957)	
Elongation	0,519 (0,4655–0,5650)	0,544 (0,4987–0,6187)	
Füllung	0,421 (0,2795–0,5167)	0,321 (0,2734–0,3481)	schwach
Kaliberschwankung	0,374 (0,2024–0,5246)	0,326 (0,2724–0,4170)	

Tabelle 9: Übersicht Inter- und Intrarater-Mittelwerte, mit Spannweite und Übereinstimmung nach Landis & Koch, Büschelkapillare ohne Daten von EX, gerundet auf die dritte Nachkommastelle, sortiert nach Größe

3.7 Büschelkapillaren

Das Item Büschelkapillare ist das einzige Item, welches trotz der dieser Untersuchung zugrundeliegenden, großen Population zwischen den Befundern (siehe Kapitel 3.5) nicht nachvollziehbar stark schwankende Kappa-Werte zeigte. Hier ist zu beachten, dass trotz der insgesamt sehr großen Fallzahl lediglich sehr wenige Finger mit Büschelkapillaren beschrieben wurden. Konkret befundete EX in der Intrarater-Beurteilung von 720 beurteilten Fingern lediglich bei 4 Fingern Büschelkapillaren. Daher ergibt sich bereits bei 4 Nichtübereinstimmungen eine nicht vorhandene Übereinstimmung nach Kappa. Dies steht in starker Diskrepanz zu der punktgenauen Übereinstimmung des Items. Konkret ist die punktgenaue Übereinstimmung, dass keine Büschelkapillare vorliegt, bei

Befunder EX 98,6 % (710 von 720 Intrarater-Befundungen). Dieser Wert von 98,6 % zeigt in diesem Beispiel die Problematik bei der Verwendung von Kappa bei geringen positiven Ereignissen trotz hoher Fallzahlen. Hinzu kommt die hohe Diskrepanz zwischen der Intrarater-Übereinstimmung von EX und der Intrarater-Übereinstimmung von S1 (0,6653) und S2 (0,7122). Daher muss die Berechnung des Intrarater-Kappas von EX zum Item Büschelkapillare als Bias (statistische Verzerrung) bezeichnet werden und wurde nicht weiter berücksichtigt.

3.8 Benötigte Zeit zur Befundung

Durchschnittlich beurteilte der Experte 178 Finger pro Stunde, Student 1 beurteilte 68 Finger pro Stunde und Student 2 beurteilte 77 Finger pro Stunde. Hierbei ist jeweils die komplette Dokumentation der Beurteilungen mit abschließender schriftlicher Bewertung eingerechnet. EX benötigte somit 20 Sekunden, S1 benötigte 46 Sekunden und S2 benötigte 53 Sekunden pro Finger. Die Zeit beinhaltete das Öffnen der Daten, die Beurteilung, die Dokumentation und das Abspeichern.

3.9 Zeitlicher Abstand von erster und zweiter Beurteilung

Der vorgegebene minimale zeitliche Abstand von 21 Tagen zwischen der ersten Beurteilung und der zweiten Beurteilung – zur Bestimmung der Intrarater-Reliabilität – wurde durchschnittlich um 25 Tage überschritten.

4 Diskussion

4.1 Einordnung der Ergebnisse

Sämtliche kapillarmikroskopischen Bilder, die in dieser Untersuchung beurteilt wurden, waren von in dem Kapillarmikroskopie-Kurs standardisiert geschulten Studenten aufgenommen worden. Die Bilder waren zu 2,1 % durch eine schlecht durchgeführte Aufnahme und zu 5,1 % durch äußere Umstände bedingt nicht auswertbar. Insgesamt waren 7,2 % nicht beurteilbar.

Hier zeigte sich, dass sich der Experte mit lediglich 3,1 % nicht beurteilbarer Bilder offensichtlich deutlich sicherer fühlte ein Bild zu befunden. Die Studenten waren mit 9,0 bzw. 9,3 % weniger selbstsicher und eher auf eine möglichst hohe Präzision bedacht. Gleiches lässt sich auch für die merklich längere für die Beurteilung, Dokumentation und Bewertung benötigte Zeit schlussfolgern. Im Vergleich zum Experten benötigte Student 1 die 2,3-fache und Student 2 die 2,65-fache Zeit.

Die Frage, wie ein nicht beurteilbares Bild definiert werden könnte, ist mit unserer Arbeit nicht beantwortbar und sollte in weiteren Studien geklärt werden.

Die gesamte gemittelte Übereinstimmung der Intrarater-Reliabilität liegt bei einem Kappa von 0,631 (siehe Tabelle 8) und die der Interrater-Reliabilität bei einem Kappa von 0,569 (siehe Tabelle 5).

In dieser Arbeit zeigt sich genau wie in anderen Studien zur Kapillarmikroskopie eine bessere Intrarater-Reliabilität als Interrater-Reliabilität (Boulon et al. 2017). Das heißt, dass jeder Befunder seinen eigenen Standard gut entwickeln, aber ein Konsens zwischen den Befundern noch verbessert werden kann. Hierzu können eine wiederholte Schulung oder Schärfung der Definition der einzelnen Items hilfreich sein. Eine gute Intrarater-Reliabilität ist wichtig für die Verlaufskontrollen bei Patienten, die sich bei dem gleichen Befunder wiederholt vorstellen.

Da die 14 Items sowohl in der Interrater- als auch in der Intrarater-Reliabilität erheblich unterschiedliche Übereinstimmungen zeigen, haben wir eine Subgruppe gebildet. Diese besteht aus nach aktuellem Stand klinisch wichtigen Items: Haarnadel, Megakapillaren, Blutungen und Torquierungen. In dieser Subgruppe konnte eine durchschnittliche Übereinstimmung mit einem Intrarater-Kappa von 0,753 und einem Interrater-Kappa von 0,706 gezeigt werden. Es kann angenommen werden, dass eine alleinige Bestimmung

dieser vier Items eine noch höhere Reliabilität erbracht hätte. Diese Annahme deckt sich mit der von anderen Autoren (Boulon et al. 2017). Zusätzlich könnte durch weniger Items auch die Zeit für die Befundung reduziert werden und es wäre auch ein geringerer Aufwand der Schulung zu erwarten.

Es ist somit sinnvoll einzelne Items zu diskutieren.

4.1.1 Beurteilbarkeit von sehr seltenen Ereignissen

In dieser Studie wurde im Gegensatz zu Vergleichsarbeiten überwiegend eine Normalbevölkerung untersucht und so ergaben sich im Verhältnis weniger pathologische Befunde. Daher ist in dieser Untersuchung die Übereinstimmung der Pathologien als höher zu bewerten.

Allerdings ist es bei dem in der vorliegenden Untersuchung besonders seltenen Item Büschelkapillare zu einem Bias bei einem der Befunder gekommen, der bei Verwendung von Kappa häufiger auftreten kann. Aufgrund des Bias der Kappa-Analyse und der klinischen Wichtigkeit (Schröder 2017) wurden die Werte für die Intrarater-Übereinstimmung des Items Büschelkapillaren für S1 und S2 gesondert berechnet (siehe Tabellen 7 und 9 und Abbildung 13). Hierbei ergaben sich sehr vergleichbare (S1 0,6653 und S2 0,7122) und damit als valide und akzeptabel anzusehende Kappa-Werte.

4.1.2 Einordnung der Reliabilität einzelner Items

In dieser Studie konnte anhand des von uns verwendeten Standards insgesamt eine akzeptable Übereinstimmung gefunden werden. Grundsätzlich ist die Übereinstimmung in der vorliegenden Studie durch die optische Diskriminierbarkeit bestimmt. Einzelne Items zeigten eine hohe und andere eine schwache Übereinstimmung. Besonders hohe Übereinstimmungen ergaben sich in der hier vorliegenden Studie in dem Item Megakapillare mit Kappa-Werten bis 0,92 in der Intrarater-Übereinstimmung (siehe Tabellen 6 und 7 sowie Abbildungen 12 und 13) und bis 0,82 in der Interrater-Übereinstimmung (siehe Tabellen 3 und 4 sowie Abbildungen 10 und 11). Auch die Items Blutung und Ektasie zeigten starke Übereinstimmungen. Die Gründe hierfür sind besonders in der optisch guten Diskriminierbarkeit zu sehen. Megakapillaren sind im Vergleich zu Haarnadeln durch die mindestens 3,5-fache Größe besonders auffällig und auch trotz des häufig bestehenden, umgebenden Ödems gut erkennbar. Ein anderer Grund könnte auch in der besonderen, im „Taschenatlas für Kapillarmikroskopie“ betonten,

klinischen Bedeutung der Megakapillaren liegen. Die guten Übereinstimmungen für Megakapillare und Blutung sind besonders wichtig, da sie zusammen mit dem Item Dichte zu den drei wichtigsten Items für die Diskriminierung eines primären von einem sekundären Raynaud-Phänomen zählen (Smith et al. 2020; Emrani et al. 2017).

Das Item Dichte wurde mit Kappa-Werten von 0,53 in der Intra- und 0,45 in der Interrater-Übereinstimmung befundet. Dies sind nach Landis & Koch zwar noch deutliche Übereinstimmungen, aber für den klinischen Gebrauch und gemessen an der Bedeutung sollte eine Verbesserung angestrebt werden. Dies kann z. B. durch die Bildverbesserungs-Software „Elliptic broken line“ erfolgen. Mithilfe dieser Software konnte Karbalaie eine Übereinstimmung von 0,82 bis 0,89 an 475 Bildern zeigen (Karbalaie et al. 2018). Ein weiteres softwarebasiertes Hilfsmittel ist „CapiAna (Capillary Analysis)“ mit halbautomatischer Erkennung von Kapillaren und damit insbesondere bei Dichtemessungen nützlich. Hierbei zeigte Gronenschild, dass im Vergleich zu konventioneller Beurteilung bei gleicher Beurteilungsübereinstimmung insbesondere die Beurteilungsgeschwindigkeit etwa drei Mal so hoch war. Konkret konnte die Beurteilungsdauer in der Studie von Gronenschild von 80 bis 95 Minuten auf 25 bis 30 Minuten reduziert werden (Gronenschild et al. 2013). Zeit hat, wie beschrieben, einen Einfluss auf die Reliabilität. Ein weiteres softwarebasiertes Hilfsmittel ist „AUTOCAPI“. Dieses 2018 validierte Hilfsmittel kann die Anzahl und Dichte von Kapillaren automatisiert erfassen und somit in der Befundungsgeschwindigkeit und Befundungspräzision helfen (Cutolo, Trombetta et al. 2018). Zudem könnten ein eingblendeter Maßstab und in der Schulung eine stärkere Fokussierung auf das Item Dichte für eine bessere Übereinstimmung sorgen.

Schwache Kappa-Werte sowohl in der Intra- als auch in der Interrater-Übereinstimmung fanden sich bei allen Befundern besonders in den Items Kaliberschwankung und Füllung. Hierbei ist die Differenzierbarkeit von Kaliberschwankungen schwieriger, da der Unterschied von einer normalen Haarnadel mit einem Durchmesser von 8–14 μm zu einer Kaliberschwankung mit Zunahme des Durchmessers um den Faktor 1,5 ein deutlich geringerer Unterschied ist als z. B. bei Megakapillaren.

Das Item Füllung wird im Vergleich der Bilder zwischen den Probanden ermittelt. Hierbei muss der Befunder die Farbintensität der Kapillaren zwischen den Probanden vergleichen. Diese Diskriminierbarkeit ist deutlich schwieriger als morphologische Veränderungen zu beschreiben. Dabei können auch äußere Faktoren wie die

Lichtverhältnisse am Arbeitsplatz oder unterschiedliche Farbeinstellungen an verschiedenen Monitoren oder auch eine andere Farbdarstellung der Kapillaren bei Patienten mit unterschiedlich stark pigmentierter Haut einen größeren Einfluss haben. Des Weiteren gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede: Frauen haben weniger Füllung, Männer mehr (Richter et al. 2014). In der Summe fällt nach unserer Erhebung die Beurteilung des Items Füllung angelernten Befundern offensichtlich besonders schwer. Die Ursachen von Veränderungen der Füllung der Kapillaren, wie unter 2.4.13 beschrieben, sind aus aktueller rheumatologischer Sicht nicht von Bedeutung.

Bei den beiden Items Füllung und Kaliberschwankung sollte zunächst die klinische Bedeutung in weiteren Studien evaluiert werden. Sollte dabei keine wesentliche klinische Relevanz erkannt werden, könnte auch eine Umstrukturierung des Befundungsstandards überdacht werden. Bei deutlicher klinischer Relevanz wären für die Diskriminierung von Kaliberschwankungen ein softwarebasiertes Messinstrument wie z. B. „CapillaryScope“ zum Messen des Kapillar-Kalibers und die Beurteilung anhand von bewegten Bildern, durch Verwendung von Videos, sinnvoll.

Eine Software, die ähnlich wie in einem Computertomographen eine Hounsfield-Einheit messen kann, könnte auch das Beurteilen der Füllung besser standardisieren. Eine derartige Software müsste allerdings zunächst selbst evaluiert werden.

Zur Verbesserung der Reliabilität des Items Fluss wäre – da es sich um ein dynamisches, bewegliches Beurteilungskriterium handelt – eine Aufnahme eines Videos anstatt eines Fotos vermutlich besonders sinnvoll.

Insgesamt zeigen sich sehr heterogene Übereinstimmungen mit ähnlichem Ergebnis, wie beispielsweise von Boulon (Boulon et al. 2017). Auch bei Boulon, mit 100 Probanden, zeigte sich eine gute Reliabilität bei den Items Megakapillare und Blutung, aber eine schlechtere Reliabilität beim Item Ödem.

Da in den letzten Ergebnissen der longitudinalen SCLEROCAP-Studie ebenfalls eine besondere Bedeutung für das Vorliegen von Megakapillaren, Dichteminderungen und Blutungen belegt wurde (Boulon et al. 2019), ist es eine Aufgabe für zukünftige Studien zu explorieren, welche weiteren Items noch besondere klinische Relevanz haben. Die hier vorliegende Arbeit kann dann in Zusammenschau mit der klinischen Relevanz bei der Erstellung oder Aktualisierung von Befundungsstandards helfen.

Bei Items mit schwacher Reliabilität, aber klinisch hoher Relevanz sollte hiernach gezielt ein Schwerpunkt weiterer Schulungen gesetzt und durch gezielte Entwicklung von unterstützender Software die Reliabilität dieser Items verbessert werden. Zusätzlich wäre eine einheitliche Nutzung dieser Software innerhalb der Schulung wichtig, auch weil eine manuelle Korrektur einer Software als notwendig beschrieben ist (Karbalaie et al. 2019).

4.1.3 Einordnung der Erlernbarkeit der Durchführbarkeit

Nur 2,1 % der Bilder waren aufgrund von Fehlern in der Durchführung der Bildakquise und einer daraus resultierenden, schlechten Aufnahmequalität (unscharf, verwackelt) nicht auswertbar. In der Kapillarmikroskopie gibt es hierzu keine vergleichbaren Studien. Insgesamt ist die Anzahl als klein und damit die Erlernbarkeit der Durchführbarkeit als sehr gut zu bezeichnen.

Auch andere medizinische Diagnostik wird bereits immer häufiger durch nichtärztliches Personal ausgeführt. Hierbei kann beispielsweise die im Vergleich zur Kapillarmikroskopie technisch erheblich komplexere transthorakale Echokardiographie genannt werden, in welcher ebenfalls eine gute Durchführbarkeit durch nichtärztliches Personal – nach einer Schulung – bewiesen ist (Nascimento et al. 2019). Auch die Studienlage für andere nichtinvasive, etablierte und bildgebende diagnostische Verfahren wie den Organ-Ultraschall zeigt eine gute Erlernbarkeit und Durchführbarkeit in der Akquise von Bildern von nichtärztlichem Personal (Douglas et al. 2019). Der Verdacht von anderen Autoren, wie z. B. Boulon, dass eine mangelhafte Durchführung der Bildakquise die Interpretation der Bilder relevant negativ beeinflussen könnte, kann für Teilnehmer der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten standardisierten Schulung entkräftet werden (Boulon et al. 2017).

Eine qualitativ gute Durchführung der Bildakquise in der Kapillarmikroskopie wird auch von medizinisch-technischen Assistenten und Assistentinnen für Funktionsdiagnostik (MTAF) nach erfolgtem Kapillarmikroskopie-Kurs erreicht werden können. Auch bei zukünftig möglicherweise fortschreitender automatisierter Beurteilung von kapillarmikroskopischen Bildern bleibt die Qualität der manuellen Bildakquise ein Grundstein.

4.1.4 Einordnung der Erlernbarkeit der Befundung

Hinsichtlich der Erlernbarkeit der Befundung der kapillarmikroskopischen Bilder soll aufgrund des Umfangs zunächst die Arbeit von Rodriguez-Reyna diskutiert werden. Hierbei muss beachtet werden, dass bei dieser Studie von Rodriguez-Reyna sieben Fachärzte für Rheumatologie ohne Erfahrung und sechs Fachärzte für Rheumatologie mit mindestens zwei Jahren Erfahrung in der routinemäßigen Befundung von kapillarmikroskopischen Bildern eine deutlich kürzere Schulung mit nur 30 Minuten erhielten. Im Durchschnitt betrugen bei Rodriguez-Reyna für die unerfahrenen Rheumatologen das durchschnittliche Kappa für die Interrater-Übereinstimmung 0,34 und die Intrarater-Übereinstimmung 0,37 und für die sieben erfahrenen Rheumatologen die Interrater-Übereinstimmung 0,58 und die Intrarater-Übereinstimmung 0,65 (Rodriguez-Reyna et al. 2019).

Auch im Rahmen der SCLEROCAP-Studie wurde von Boulon die Reliabilität der kapillarmikroskopischen Befundung von zwei Fachärzten anhand von 100 Patienten verglichen. Hier zeigte sich die Interrater-Übereinstimmung der Fachärzte initial mit Kappa-Werten von 0,47 bis 0,49 und nach mehreren Konsensustreffen mit 0,64 bis 0,69. Das Intrarater-Kappa betrug initial 0,54 bis 0,57 und erreichte im Verlauf 0,70 bis 0,76 (Boulon et al. 2017).

Die in unserer Untersuchung erhobenen Kappa-Werte sind mit der Übereinstimmung von erfahrenen Fachärzten für Rheumatologie gut vergleichbar. Dies bestätigt die Effektivität und Wichtigkeit einer guten, aufwendigeren Schulung, da diese die Reliabilität von völlig unerfahrenen Studenten auf das Niveau von Rheumatologen mit zwei Jahren Erfahrung heben kann.

In unserer Erhebung zeigte sich eine bessere Inter- und Intrarater-Reliabilität der Studenten im Vergleich zum Experten. Denkbar ist hier zusätzlich, dass der Experte eher nach klinisch relevanten Mustern sucht und es weniger gewohnt ist einzelne Kapillaren zu vergleichen. Hier könnte das geringere klinische Wissen der Studenten (oder auch anderem nichtärztlichem Personal), mit geringerer Erwartungshaltung, zu einer besseren Fokussierung und Präzision mit dadurch höherer Reliabilität führen.

Im Vergleich hierzu konnten J. Y. Sekiyama und C. Z. Camargo zeigen, dass Experten der Kapillarmikroskopie mit über 20-jähriger Erfahrung in der Kapillarmikroskopie und mit jeweils mindestens acht Publikationen zur Kapillarmikroskopie pro Befunder eine

nahezu 100%ige Übereinstimmung erzielen können (Sekiyama et al. 2013). Bei Sekiyama und Camargo muss allerdings neben der hohen Expertise auch erwähnt werden, dass die Bilder für die Intrarater-Reliabilität mit einem Abstand von nur zwei Tagen bewertet werden durften und dadurch möglicherweise ein Wiedererkennen von Bildern und daraus resultierend eine höhere Übereinstimmung auftreten konnte.

Ob nun eine jahrelange Erfahrung in der Kapillarmikroskopie oder eine langsamere Befundung von angelerntem nichtärztlichem Personal zu einer höheren Reliabilität führt, kann aktuell nicht abschließend geklärt werden.

Die Studie von Rodriguez-Reyna legt nahe, dass auch Fachärzte für Rheumatologie von einer Schulung deutlich profitieren (Rodriguez-Reyna et al. 2019). Dies wird, wie erwähnt, auch von Boulon beschrieben (Boulon et al. 2017). Die Studie von Snow unterstreicht diese Notwendigkeit, denn 76 % der amerikanischen Rheumatologen, welche in einem Zentrum für Systemische Sklerose tätig sind, wünschen sich eine Schulung in der Kapillarmikroskopie (Snow et al. 2019). Es ist daher davon auszugehen, dass ein standardisiertes Schulungsprogramm auch bei ärztlichem Personal die Reliabilität der Kapillarmikroskopie verbessern wird.

Da die Kapillarmikroskopie neben den Antikörpern Schlüsselstellen in der Erkennung eines Progresses eines Raynaud-Syndroms in ein VEDOSS oder eine SSc darstellt (Ramahi, Hughes, und Khanna 2022), kann davon ausgegangen werden, dass durch eine erhöhte Verfügbarkeit und Qualität der Kapillarmikroskopie ein früheres Erkennen und damit eine bessere Therapie möglich gemacht werden könnte. Dazu sollte betont werden, dass die therapeutischen Ansätze neben den erwähnten gültigen Empfehlungen der 2017 aktualisierten EULAR-Leitlinie um neuere, beispielsweise antifibrotische Substanzen, mit zulassungsüberschreitender Anwendung erweitert wurden (Highland et al. 2021; Acharya et al. 2020). Zudem wird die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation als weitere Therapieoption auch im Rahmen der Behandlung einer frühen SSc evaluiert (Spierings et al. 2021). Aktuell befinden sich weitere Wirkstoffe in klinischen Studien. Hierbei wird von den 22 in Studien befindlichen Substanzen der überwiegende Anteil in der Behandlung der frühen SSc getestet (Chung und Chung 2020). Somit ist nachvollziehbar, dass einige Autoren durch die Verbreitung der Kapillarmikroskopie erwarten, dem Ziel einer Verbesserung der Prognose der SSc näherzukommen (Sander und Sunderkötter 2020).

Bezüglich der frühen SSc fehlt die Evaluation der Reliabilität der Kapillarmikroskopie bei Patienten mit einem VEDOSS. Für die Zukunft ist auch die Frage wichtig, wie viel Zeit die Veränderung von einem VEDOSS in eine manifeste SSc braucht.

Andere Tests zur Diagnosestellung einer SSc, wie z. B. der etablierte modified Rodnan Skin Score zur Beurteilung der Haut, sind mit Interrater-Kappa-Werten von 0,3 bis 0,5 (abhängig von Training und Erfahrung) schlechter als die von uns gemessenen Werte (Pongkulkiat et al. 2022). Dies erhöht die Aussagekraft der Kapillarmikroskopie.

In unserer Studie untersuchten wir die Finger III-V. Hierfür hatten wir uns aus zeitlichen Gründen entschieden. Zudem war zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch angenommen worden, dass der Zeigefinger eine schlechtere Beurteilbarkeit haben könnte. Zur Steigerung der Sensitivität und Spezifität konnte mittlerweile gezeigt werden, dass die Beurteilung der Finger II-V besser ist (Dinsdale et al. 2019). Daher wäre, soweit es die Ressourcen zulassen, eine Untersuchung von vier Fingern von Vorteil.

Es können sowohl die Nagelfalze der Finger als auch die Nagelfalze der Zehen untersucht werden. Studien zeigen allerdings, dass für entscheidende diagnostische Fragen die Nagelfalz-Kapillarmikroskopie der Füße weniger sensitiv ist als die Nagelfalz-Kapillarmikroskopie der Hände und aus diesem Grund die Untersuchung an den Füßen nicht als anatomisch valide Stelle in der klinischen Praxis empfohlen wird (Batticciotto et al. 2012).

Um Zeit und Ressourcen zu sparen, wäre eine technisch vereinfachte Diagnostik z. B. mit einem Dermatoskop denkbar. Allerdings ist dies nur eingeschränkt empfehlenswert, da gezeigt wurde, dass Dermatoskope mit 60,2 % eine deutlich schlechtere Sensitivität für Kollagenosen haben als Kapillarmikroskope mit 81,6 % (Dinsdale, Peytrignet et al. 2018).

Mit Blick auf die Zukunft der Kapillarmikroskopie werden neben den bestehenden Indikationen im Rahmen der SSc von einigen Autoren auch kapillarmikroskopische Verlaufskontrollen bei SSc-Patienten empfohlen. Mehrere Arbeiten zeigen, dass Veränderungen in der Kapillarmikroskopie im Verlauf der Erkrankung mit einem Progress der SSc oder dem Auftreten von Komorbiditäten und Komplikationen assoziiert sein können, sodass möglicherweise die Kapillarmikroskopie in der Verlaufskontrolle der SSc einen Vorteil erbringen könnte. Beispielsweise könnten so unter anderem das Auftreten von Ulzerationen der Finger, die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie,

Aufweitungen der Aortenwurzel und auch eine erhöhte Mortalität frühzeitig abgeschätzt und vorhergesehen werden (Colaci et al. 2021; Avouac et al. 2017; Zumstein Camargo und Kayser 2019; Tieu et al. 2018; Riccieri et al. 2013; Xia et al. 2018).

Auch abseits der Rheumatologie zeigt die Kapillarmikroskopie das Potenzial, ein unterstützendes diagnostisches Mittel bei Mikrovaskularisationsstörungen zu sein (Ye et al. 2020; Ciaffi et al. 2020). Beispielsweise sind Verzweigungen ein eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer diabetischen Retinopathie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus (Shikama et al. 2021). Auch konnten Autoren bei Patienten nach einer COVID-19-Infektion vermehrte kapillarmikroskopische Auffälligkeiten, insbesondere eine signifikante Verminderung der Dichte, darstellen (Natalello et al. 2021; Sulli et al. 2022).

Da diese nicht-rheumatischen Erkrankungen mit kapillarmikroskopischen Auffälligkeiten assoziiert sind, kann zukünftig der Bedarf an kapillarmikroskopischen Untersuchungen zusätzlich steigen. Gleichzeitig können diese Erkrankungen einen Einfluss auf das kapillarmikroskopische Bild haben und daher sollte aus unserer Sicht bei der Beurteilung von diesen Bildern immer eine gründliche Anamnese in die Beurteilung einbezogen werden. Zudem wird hierdurch der Bedarf von präzisen Definitionen erhöht. Diesen Zusammenhang beschreibt auch M. Sirufo in seinem Reviewartikel (Sirufo et al. 2021).

Zu den Stärken dieser Arbeit gehört, dass ein sehr großes Probanden- und Patientenkollektiv untersucht und eine praxisrelevante Thematik abgeklärt wurde. Als Limitation muss genannt werden, dass es eine Beurteilung anhand von Bildern und keine Live-Begutachtung war. Es gibt bisher keine Überprüfungen, ob die Beurteilung von archivierten Bildern und die von Live-Bildern gleichwertig sind. Diese Überprüfung wäre im Vorfeld vorteilhaft gewesen. Aufgrund der technisch guten Bildqualität und der standardisierten Aufnahmen haben wir eine sehr vergleichbare Aussage angenommen. Zudem war eines der Ziele die Überprüfung der Erlernbarkeit der Durchführung, also der Erstellung von Bildern mit der Kapillarmikroskopie.

Eine weitere Limitation ist zudem die Studienpopulation, mit 748 Probanden aus der Normalbevölkerung und nur 112 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. Somit wurden insgesamt vergleichsweise wenige kapillarmikroskopische Pathologien beurteilt. Dies löste den Bias des seltenen Items Büschelkapillare aus. Bei gezielten Fragen zu der Reliabilität des Items Büschelkapillare wären daher weitere Erhebungen sinnvoll. Zudem

ist die kapillarmikroskopische Untersuchung von Gesunden nicht zweckmäßig, sondern wird nur bei konkreten Indizien verwendet.

4.2 Schlussfolgerung

Aufgrund der in der vorliegenden Studie nachgewiesenen guten Durchführung der Bildakquise durch geschultes, nichtärztliches Personal sollte diese Aufgabe delegiert und dadurch die flächendeckende Verfügbarkeit der Kapillarmikroskopie erheblich verbessert werden. Die diagnoseleitende Beurteilung kann dann anschließend durch erfahrene Rheumatologen erfolgen. Die Zeitersparnis für den Rheumatologen wäre hierdurch, wie in der Einleitung erwähnt, mit 18 Minuten pro Patienten enorm. Auch könnten von einer MTAF aufgenommene Bilder telemedizinisch in spezialisierte Zentren mit hoher Expertise übertragen werden, um eine möglichst hohe Reliabilität, wie bei Sekiyama, zu erreichen (Sekiyama et al. 2013). Bei diesem Modell wäre sogar eine deutlich kürzere Schulung des nichtärztlichen Personals ausreichend, da die Durchführung der Bildakquise nur einen geringen Anteil des Kapillarmikroskopie-Kurses ausmacht.

Besonders vor dem Hintergrund des allein schon in Deutschland bestehenden erheblichen Fachärztemangels in der Rheumatologie sollte allerdings noch intensiver nach Lösungen gesucht werden. Am 18.08.2020 veröffentlichte die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. eine Pressemitteilung, nach welcher 1350 anstatt der aktuell etwa 750 Fachärzte für eine gute Versorgung in der Rheumatologie nötig wären, und stützt sich dabei auch auf eine Erhebung von Zink (Zink et al. 2017).

Auf der Basis der hier vorliegenden Studie kann neben der Durchführung der Bildakquise auch die Befundung durch nichtärztliches Personal erfolgen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass nach einer adäquaten Schulung eine gute Reliabilität in der Befundung von kapillarmikroskopischen Bildern auch bei nichtärztlichem Personal erreicht werden kann.

In diesem Zusammenhang könnte auch eine Reduzierung der untersuchten Items hilfreich sein. So folgerte Boulon: „Ein Fokus auf Megakapillaren, Blutungen und Kapillardichte könnte zuverlässiger sein“ (Boulon et al. 2017). Die Kappa-Werte für Blutungen und Megakapillaren zeigten in der vorliegenden Arbeit starke bis fast vollkommene Übereinstimmungen. Durch die bereits erwähnten Möglichkeiten einer Verbesserung der Reliabilität des Items Dichte könnte auch eine vereinfachte Befunderhebung mit

besonders hoher Reliabilität erfolgen, welche z. B. besonders bei Verlaufskontrollen oder bei Probanden mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit ausreichend sein könnte.

Das Item Dichte wurde in den letzten Jahren auch als besonders wichtiger Parameter hervorgehoben, insbesondere in der Verlaufskontrolle und Prognoseabschätzung von Patienten mit SSc (Cutolo et al. 2016; Emrani et al. 2017). Auch zur Abschätzung des Risikos von digitalen Ulzerationen ist von Sebastini der Index „CSURI“ entwickelt worden, in dem die Kapillardichte neben Megakapillaren und der Diameter der Megakapillaren eine gute prognostische Bedeutung hat (Sebastiani et al. 2009). Daher wäre nach der vorliegenden Studie besonders für solche gezielten Fragestellungen wie bei der Verlaufskontrolle von SSc-Patienten, bei denen eine Bestimmung von wenigen Items mit guter Reliabilität ausreichend ist, auch eine Befunderhebung durch angelerntes, nichtärztliches Personal zuverlässig durchführbar.

Als zusätzlicher Effekt könnten hierdurch auch die Personalkosten der Diagnostik deutlich reduziert werden.

Die Schulungskapazitäten müssten allerdings erhöht werden. Hier könnte ein standardisiertes Onlinetraining sinnvoll sein.

Der rechtliche Hintergrund der Delegierbarkeit der Kapillarmikroskopie sollte vor der Umsetzung überprüft werden. Allerdings sind hier keine relevanten Probleme zu erwarten, wenn man sich veranschaulicht, welche Tätigkeiten medizinisch-technische Assistenten bereits erbringen, und dabei bedenkt, wie schonend die Kapillarmikroskopie ist.

Mit einer deutlichen Erweiterung der Verfügbarkeit und einer hohen Reliabilität der Kapillarmikroskopie wären die Voraussetzungen geschaffen, um mit aktuellen und zukünftigen Therapiemöglichkeiten die Mortalität sowie die erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität durch die SSc und die hohen direkten und indirekten Kosten durch die Komorbiditäten zu reduzieren.

5 Literaturverzeichnis

- Acharya, Nupoor, Shefali Khanna Sharma, Debashish Mishra, Sahajal Dhooria, Varun Dhir, und Sanjay Jain. 2020. „Efficacy and Safety of Pirfenidone in Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease-a Randomised Controlled Trial“. *Rheumatology International* 40 (5): 703–10. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04565-w>.
- Aumüller, Gerhard, Gabriela Aust, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Giovanni Maio, Artur Mayerhofer, Siegfried Mense, et al. 2017. *Duale Reihe Anatomie*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-005-143674>.
- Avouac, Jérôme, Gemma Lepri, Vanessa Smith, Elide Toniolo, Charlotte Hurabielle, Anaïs Vallet, Fazia Amrouche, André Kahan, Maurizio Cutolo, und Yannick Allanore. 2017. „Sequential Nailfold Videocapillaroscopy Examinations Have Responsiveness to Detect Organ Progression in Systemic Sclerosis“. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 47 (1): 86–94. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.006>.
- Baran, Robert. 2012. *Diseases of the Nails and Their Management*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Batticciotto, Alberto, Fabiola Atzeni, Sara Foglia, Marco Antivalle, Antonio Serafin, und Piercarlo Sarzi-Puttini. 2012. „Feet Nailfold Capillaroscopy Is Not Useful to Detect the Typical Scleroderma Pattern“. *Clinical and Experimental Rheumatology* 30 (2 Suppl 71): S116-117.
- Bellando-Randone, Silvia, Francesco Del Galdo, Gemma Lepri, Tunde Minier, Dörte Huscher, Daniel E Furst, Yannick Allanore, et al. 2021. „Progression of Patients with Raynaud’s Phenomenon to Systemic Sclerosis: A Five-Year Analysis of the European Scleroderma Trial and Research Group Multicentre, Longitudinal Registry Study for Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS)“. *The Lancet Rheumatology* 3 (12): e834–43. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00244-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00244-7).
- Bellando-Randone, Silvia, und Marco Matucci-Cerinic. 2013. „From Raynaud’s Phenomenon to Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis- The VEDOSS Approach“. *Current Rheumatology Reviews* 9 (4): 245–48. <https://doi.org/10.2174/157339710904140417124819>.
- Bellando-Randone, Silvia, und Marco Matucci-Cerinic. 2019. „Very Early Systemic Sclerosis“. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology* 33 (4): 101428. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101428>.
- Benninghoff, Alfred, Detlev Drenckhahn, und Bodo Christ, Hrsg. 2008. *Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem*. 17., durchgesehene Auflage. Anatomie, makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie / Benninghoff; Drenckhahn; Bd. 1. München: Elsevier.

- Bergman, Reuven, Laura Sharony, Dan Schapira, Menachem A. Nahir, und Alexandra Balbir-Gurman. 2003. „The Handheld Dermatoscope as a Nail-Fold Capillaroscopic Instrument“. *Archives of Dermatology* 139 (8). <https://doi.org/10.1001/archderm.139.8.1027>.
- Bissell, Lesley-Anne, Giuseppina Abignano, Paul Emery, Francesco Del Galdo, und Maya H. Buch. 2016. „Absence of Scleroderma Pattern at Nail Fold Capillaroscopy Valuable in the Exclusion of Scleroderma in Unselected Patients with Raynaud’s Phenomenon“. *BMC Musculoskeletal Disorders* 17 (1): 342. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1206-5>.
- Boulon, Carine, Soraya Aiouaz, Sophie Blaise, Marion Mangin, Joelle Decamps-Le Chevoir, Patricia Senet, Isabelle Lazareth, et al. 2019. „Correlation between Capillaroscopic Classifications and Severity in Systemic Sclerosis: Results from SCLEROCAP Study at Inclusion“. *Clinical and Experimental Rheumatology* 37 Suppl 119 (4): 63–68.
- Boulon, Carine, Sophie Devos, Marion Mangin, Joelle Decamps-Le Chevoir, Patricia Senet, Isabelle Lazareth, Nathalie Baudot, et al. 2017. „Reproducibility of Capillaroscopic Classifications of Systemic Sclerosis: Results from the SCLEROCAP Study“. *Rheumatology (Oxford, England)* 56 (10): 1713–20. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex246>.
- Bragazzi, Nicola L., Abdulla Watad, Alex Gizunterman, Dennis McGonagle, Hussein Mahagna, Doron Comaneshter, Howard Amital, Arnon D. Cohen, und Daniela Amital. 2019. „The Burden of Depression in Systemic Sclerosis Patients: A Nationwide Population-Based Study“. *Journal of Affective Disorders* 243 (Januar): 427–31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.075>.
- Christensen, Clayton M., und Kurt Matzler. 2013. *The innovator’s dilemma: warum etablierte Unternehmen den Wettbewerb um bahnbrechende Innovationen verlieren*. 1., korrigierter Nachdr. München: Vahlen.
- Chung, Melody P., und Lorinda Chung. 2020. „Drugs in Phase I and Phase II Clinical Trials for Systemic Sclerosis“. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 29 (4): 349–62. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1743973>.
- Ciaffi, Jacopo, Nerenxa Ajasllari, Luana Mancarella, Veronica Brusi, Riccardo Meliconi, und Francesco Ursini. 2020. „Nailfold Capillaroscopy in Common Non-Rheumatic Conditions: A Systematic Review and Applications for Clinical Practice“. *Microvascular Research* 131 (September): 104036. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104036>.
- Ciaffi, Jacopo, Maria Francesca Morabito, Piero Ruscitti, Salvatore D’Angelo, Luana Mancarella, Veronica Brusi, Giuseppina Abignano, et al. 2021. „Incidence, Prevalence and Mortality of Systemic Sclerosis in Italy: A Nationwide Population-Based Study Using Administrative Health Data“. *Rheumatology International* 41 (1): 129–37. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04720-3>.

- Cohen, J. 1968. „Weighted Kappa: Nominal Scale Agreement with Provision for Scaled Disagreement or Partial Credit“. *Psychological Bulletin* 70 (4): 213–20.
<https://doi.org/10.1037/h0026256>.
- Cohen, Jacob. 1960. „A Coefficient of Agreement for Nominal Scales“. *Educational and Psychological Measurement* 20 (1): 37–46.
<https://doi.org/10.1177/001316446002000104>.
- Colaci, Michele, Ylenia Dal Bosco, Claudia Schinocca, Giuseppe Ronsivalle, Giuliana Guggino, Ilenia De Andres, Alessandra A. Russo, Domenico Sambataro, Gianluca Sambataro, und Lorenzo Malatino. 2021. „Aortic Root Dilation in Associated with the Reduction in Capillary Density Observed at Nailfold Capillaroscopy in SSc Patients“. *Clinical Rheumatology* 40 (3): 1185–89.
<https://doi.org/10.1007/s10067-020-05201-5>.
- Cutolo, Maurizio, Walter Grassi, und Marco Matucci Cerinic. 2003. „Raynaud’s Phenomenon and the Role of Capillaroscopy“. *Arthritis and Rheumatism* 48 (11): 3023–30. <https://doi.org/10.1002/art.11310>.
- Cutolo, Maurizio, Ariane L. Herrick, Oliver Distler, Mike O. Becker, Emma Beltran, Patrick Carpentier, Clodoveo Ferri, et al. 2016. „Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study“. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 68 (10): 2527–39. <https://doi.org/10.1002/art.39718>.
- Cutolo, Maurizio, Karin Melsens, Ariane L. Herrick, Ivan Foeldvari, Ellen Deschepper, Filip De Keyser, Oliver Distler, et al. 2018. „Reliability of Simple Capillaroscopic Definitions in Describing Capillary Morphology in Rheumatic Diseases“. *Rheumatology* 57 (4): 757–59.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex460>.
- Cutolo, Maurizio, C. Pizzorni, und A. Sulli. 2004. „Nailfold Video-Capillaroscopy in Systemic Sclerosis“. *Zeitschrift für Rheumatologie* 63 (6): 457–62.
<https://doi.org/10.1007/s00393-004-0673-5>.
- Cutolo, Maurizio, Stefano Soldano, und Vanessa Smith. 2019. „Pathophysiology of Systemic Sclerosis: Current Understanding and New Insights“. *Expert Review of Clinical Immunology* 15 (7): 753–64.
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1614915>.
- Cutolo, Maurizio, A. Sulli, M. E. Secchi, und C. Pizzorni. 2006. „Kapillarmikroskopie und rheumatische Erkrankungen: State of the art“. *Zeitschrift für Rheumatologie* 65 (4): 290–96. <https://doi.org/10.1007/s00393-006-0071-2>.
- Cutolo, Maurizio, Amelia C. Trombetta, Karin Melsens, Carmen Pizzorni, Alberto Sulli, Barbara Ruaro, Sabrina Paolino, Ellen Deschepper, und Vanessa Smith. 2018. „Automated Assessment of Absolute Nailfold Capillary Number on Videocapillaroscopic Images: Proof of Principle and Validation in Systemic Sclerosis“. *Microcirculation (New York, N.Y.: 1994)* 25 (4): e12447.
<https://doi.org/10.1111/micc.12447>.

- Daum, Berthold. 2009. *Stadt, Land, Fluss: Natur- und Stadtlandschaften digital fotografieren*. 1. Auflage. dpi. München: Addison-Wesley.
- Dinsdale, Graham, Tonia Moore, Joanne Manning, Andrea Murray, Michael Berks, Philip Tresadern, Christopher Taylor, et al. 2015. „Reliability and Validity of Mean Vessel Width in Capillaroscopy for Evaluating Systemic Sclerosis-Related Microangiopathy“. *Rheumatology* 54 (suppl_1): i34–i34. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev082.004>.
- Dinsdale, Graham, Sebastien Peytrignet, Tonia Moore, Michael Berks, Christopher Roberts, Joanne Manning, John Allen, et al. 2018. „The Assessment of Nailfold Capillaries: Comparison of Dermoscopy and Nailfold Videocapillaroscopy“. *Rheumatology (Oxford, England)* 57 (6): 1115–16. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key018>.
- Dinsdale, Graham, Chris Roberts, Tonia Moore, Joanne Manning, Michael Berks, John Allen, Marina E. Anderson, et al. 2019. „Nailfold Capillaroscopy-How Many Fingers Should Be Examined to Detect Abnormality?“ *Rheumatology (Oxford, England)* 58 (2): 284–88. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key293>.
- Dolezalova, P., S. P. Young, P. A. Bacon, and T. R. Southwood. 2003. „Nailfold Capillary Microscopy in Healthy Children and in Childhood Rheumatic Diseases: A Prospective Single Blind Observational Study“. *Annals of the Rheumatic Diseases* 62 (5): 444–49. <https://doi.org/10.1136/ard.62.5.444>.
- Douglas, Taylor M., Andrea R. Levine, Peter P. Olivieri, Michael T. McCurdy, Alfred Papali, Marc T. Zubrow, Karen M. Rodick, Julie M. Hurley, und Avelino C. Verceles. 2019. „Brief Training Increases Nurses' Comfort Using Tele-Ultrasound: A Feasibility Study“. *Intensive & Critical Care Nursing* 51 (April): 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2018.11.004>.
- Duarte-García, Ali, Michael M. Pham, Cynthia S. Crowson, Shreyasee Amin, Kevin G. Moder, Rajiv K. Pruthi, Kenneth J. Warrington, und Eric. L. Matteson. 2019. „The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study“. *Arthritis & Rheumatology* 71 (9): 1545–52. <https://doi.org/10.1002/art.40901>.
- Emrani, Zahra, Abdolamir Karbalaie, Alimohammad Fatemi, Mahnaz Etehadtavakol, und Björn-Erik Erlandsson. 2017. „Capillary Density: An Important Parameter in Nailfold Capillaroscopy“. *Microvascular Research* 109 (Januar): 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2016.09.001>.
- Franz, Michael. 1999. *Von Gorgias bis Lukrez: antike Ästhetik und Poetik als vergleichende Zeichentheorie*. LiteraturForschung 1. Berlin: Akademie.
- Graceffa, Dario, Beatrice Amorosi, Elisa Maiani, Claudio Bonifati, Maria Sole Chimenti, Roberto Perricone, und Aldo Di Carlo. 2013. „Capillaroscopy in Psoriatic and Rheumatoid Arthritis: A Useful Tool for Differential Diagnosis“. *Arthritis* 2013 (Dezember): 1–5. <https://doi.org/10.1155/2013/957480>.

- Gronenschild, E.H.B.M., D.M.J. Muris, M.T. Schram, Ü. Karaca, C.D.A. Stehouwer, und A.J.H.M. Houben. 2013. „Semi-Automatic Assessment of Skin Capillary Density: Proof of Principle and Validation“. *Microvascular Research* 90 (November): 192–98. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2013.08.003>.
- Guiducci, Serena, Silvia Bellando-Randone, und Marco Matucci-Cerinic. 2016. „A New Way of Thinking about Systemic Sclerosis: The Opportunity for a Very Early Diagnosis“. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ* 18 (3–4): 141–43.
- Haque, Ashraful, und Michael Hughes. 2020. „Raynaud’s Phenomenon“. *Clinical Medicine (London, England)* 20 (6): 580–87. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0754>.
- Herrick, Ariane L., Graham Dinsdale, und Andrea Murray. 2020. „New Perspectives in the Imaging of Raynaud’s Phenomenon“. *European Journal of Rheumatology* 7 (Suppl 3): S212–21. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.19124>.
- Highland, Kristin B., Oliver Distler, Masataka Kuwana, Yannick Allanore, Shervin Assassi, Arata Azuma, Arnaud Bourdin, et al. 2021. „Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Treated with Mycophenolate: A Subgroup Analysis of the SENSICIS Trial“. *The Lancet. Respiratory Medicine* 9 (1): 96–106. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30330-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30330-1).
- Hirschl, Mirko, Katharina Hirschl, Matthias Lenz, Reinhold Katzenschlager, Hans-Peter Hutter, und Michael Kundi. 2006. „Transition from Primary Raynaud’s Phenomenon to Secondary Raynaud’s Phenomenon Identified by Diagnosis of an Associated Disease: Results of Ten Years of Prospective Surveillance“. *Arthritis and Rheumatism* 54 (6): 1974–81. <https://doi.org/10.1002/art.21912>.
- Hoerth, Christian, Michael Kundi, Reinhold Katzenschlager, und Mirko Hirschl. 2012. „Qualitative and Quantitative Assessment of Nailfold Capillaries by Capillaroscopy in Healthy Volunteers“. *VASA. Zeitschrift für Gefäßkrankheiten* 41 (1): 19–26. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000159>.
- Hoogen, Frank van den, Dinesh Khanna, Jaap Fransen, Sindhu R. Johnson, Murray Baron, Alan Tyndall, Marco Matucci-Cerinic, et al. 2013. „2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative“. *Arthritis and Rheumatism* 65 (11): 2737–47. <https://doi.org/10.1002/art.38098>.
- Hussy, Walter, Margrit Schreier, und Gerald Echterhoff. 2013. *Forschungsmethoden in Psychologie und Sozialwissenschaften für Bachelor: mit 23 Tabellen*. 2., überarbeitete Auflage. Springer-Lehrbuch. Berlin Heidelberg: Springer.
- Inspectis Optical Systems, Stockholm, Sweden. 2020. „Digital Capillaroscope. Nailfold Video Capillaroscopy for Scleroderma screening. For Assessment of Pathological and Morphological Changes in Skin Capillaries“. www.inspect-is.com.

- Karbalaie, Abdolamir, Zahra Emrani, Alimohammad Fatemi, Mahnaz Etehadtavakol, und Björn-Erik Erlandsson. 2019. „Practical Issues in Assessing Nailfold Capillaroscopic Images: A Summary“. *Clinical Rheumatology* 38 (9): 2343–54. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04644-9>.
- Karbalaie, Abdolamir, Mahnaz Etehadtavakol, Farhad Abtahi, Alimohammad Fatemi, Zahra Emrani, und Björn-Erik Erlandsson. 2018. „Image Enhancement Effect on Inter and Intra-Observer Reliability of Nailfold Capillary Assessment“. *Microvascular Research* 120 (November): 100–110. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.06.005>.
- Knarborg, Malene, Charlotte Hyldgaard, Elisabeth Bendstrup, Jesper R Davidsen, Anders Løkke, Saher B Shaker, und Ole Hilberg. 2022. „Incidence, Prevalence and Regional Distribution of Systemic Sclerosis and Related Interstitial Lung Disease: A Nationwide Retrospective Cohort Study“. *Chronic Respiratory Disease* 19 (Januar): 147997312211255. <https://doi.org/10.1177/14799731221125559>.
- Kowal-Bielecka, Otylia, Jaap Fransen, Jerome Avouac, Mike Becker, Agnieszka Kulak, Yannick Allanore, Oliver Distler, et al. 2017. „Update of EULAR Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis“. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (8): 1327–39. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.
- Kraemer, Helena Chmura, David J. Kupfer, Diana E. Clarke, William E. Narrow, und Darrel A. Regier. 2012. „DSM-5: How Reliable Is Reliable Enough?“. *American Journal of Psychiatry* 169 (1): 13–15. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010050>.
- Krukemeyer, Manfred G., und Ingo Alldinger, Hrsg. 2005. *Chirurgische Forschung: 91 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.
- Krummenauer, F. 1999. *Erweiterungen von Cohen's Kappa Maß für Multi-Rater-Studien: Eine Übersicht. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie* 30: 3-20.
- Landis, J. R., und G. G. Koch. 1977. „The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data“. *Biometrics* 33 (1): 159–74.
- Maricq, H. R., A. B. Weinberger, und E. C. LeRoy. 1982. „Early Detection of Scleroderma-Spectrum Disorders by in Vivo Capillary Microscopy: A Prospective Study of Patients with Raynaud's Phenomenon“. *The Journal of Rheumatology* 9 (2): 289–91.
- Maundrell, Adam, und Susanna M. Proudman. 2015. „Epidemiology of Raynaud's Phenomenon“. In *Raynaud's Phenomenon*, herausgegeben von Fredrick M. Wigley, Ariane L. Herrick, und Nicholas A. Flavahan, 21–35. New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1526-2_3.

- Morrisroe, Kathleen, Wendy Stevens, Molla Huq, David Prior, Jo Sahhar, Gene-Siew Ngian, David Celermajer, et al. 2017. „Survival and Quality of Life in Incident Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Arterial Hypertension“. *Arthritis Research & Therapy* 19 (1): 122. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1341-x>.
- Mueller, Markus, Michael E. Gschwandtner, Jutta Gamper, Georgiana-Aura Giurgea, Silvia Charwat-Resl, Hans P. Kiener, Josef S. Smolen, Thomas Perkmann, Renate Koppensteiner, und Oliver Schlager. 2016. „Relation of Nailfold Capillaries and Autoantibodies to Mortality in Patients With Raynaud Phenomenon“. *Circulation* 133 (5): 509–17. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017816>.
- Nascimento, Bruno R., Andrea Z. Beaton, Maria Carmo Pereira Nunes, Allison R. Tompsett, Kaciane K. B. Oliveira, Adriana C. Diamantino, Márcia M. Barbosa, et al. 2019. „Integration of Echocardiographic Screening by Non-Physicians with Remote Reading in Primary Care“. *Heart (British Cardiac Society)* 105 (4): 283–90. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313593>.
- Natalello, Gerlando, Giacomo De Luca, Laura Gigante, Corrado Campochiaro, Enrico De Lorenzis, Lucrezia Verardi, Annamaria Paglione, et al. 2021. „Nailfold Capillaroscopy Findings in Patients with Coronavirus Disease 2019: Broadening the Spectrum of COVID-19 Microvascular Involvement“. *Microvascular Research* 133 (Januar): 104071. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104071>.
- Nikon-Cooperation. 2005. *Nikon-Cooperation Digital Sight, Digital Camera System for Microscopy*.
- Nikon-Cooperation. 2007. „Bedienungsanleitung, Stereomikroskop mit pankratischem System SMZ1000 / SMZ800“.
- On behalf of PANLAR Capillaroscopy Group, Tatiana Sofia Rodriguez-Reyna, Chiara Bertolazzi, Angélica Vargas-Guerrero, Marwin Gutiérrez, Gabriela Hernández-Molina, Marcelo Audisio, et al. 2019. „Can Nailfold Videocapillaroscopy Images Be Interpreted Reliably by Different Observers? Results of an Inter-Reader and Intra-Reader Exercise among Rheumatologists with Different Experience in This Field“. *Clinical Rheumatology* 38 (1): 205–10. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4041-2>.
- Pagkopoulou, Eleni, Alexandra Arvanitaki, Dimitrios Daoussis, Alexandros Garyfallos, George Kitas, und Theodoros Dimitroulas. 2019. „Comorbidity Burden in Systemic Sclerosis: Beyond Disease-Specific Complications“. *Rheumatology International* 39 (9): 1507–17. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04371-z>.
- Pauling, John D., Michael Hughes, und Janet E. Pope. 2019. „Raynaud’s Phenomenon—an Update on Diagnosis, Classification and Management“. *Clinical Rheumatology* 38 (12): 3317–30. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04745-5>.

- Pavlov-Dolijanovic, Slavica, Nemanja S. Damjanov, Roksanda M. Stojanovic, Nada Z. Vujasinovic Stupar, und Dejana M. Stanisavljevic. 2012. „Scleroderma Pattern of Nailfold Capillary Changes as Predictive Value for the Development of a Connective Tissue Disease: A Follow-up Study of 3,029 Patients with Primary Raynaud’s Phenomenon“. *Rheumatology International* 32 (10): 3039–45. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2109-2>.
- Pongkulkiat, Patnarin, Bandit Thinkhamrop, Ajanee Mahakkanukrauh, Siraphop Suwannaroj, und Chingching Foocharoen. 2022. „Skin Model for Improving the Reliability of the Modified Rodnan Skin Score for Systemic Sclerosis“. *BMC Rheumatology* 6 (1): 33. <https://doi.org/10.1186/s41927-022-00262-2>.
- Popov, Alexey, Lee Parker, und Darren Seath. 2017. *Psychology course companion*. 2. Auflage. Oxford IB diploma programme. Oxford: Oxford University Press.
- R Core Team. 2018. „R: A Language and Environment for Statistical Computing“. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.
- Ramahi, Ahmad, Michael Hughes, und Dinesh Khanna. 2022. „Practical Management of Raynaud’s Phenomenon - a Primer for Practicing Physicians“. *Current Opinion in Rheumatology* 34 (4): 235–44. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000877>.
- Ricciari, Valeria, Massimiliano Vasile, Nicoletta Iannace, Katia Stefanantoni, Iliana Sciarra, Carmine D. Vizza, Roberto Badagliacca, et al. 2013. „Systemic Sclerosis Patients with and without Pulmonary Arterial Hypertension: A Nailfold Capillaroscopy Study“. *Rheumatology (Oxford, England)* 52 (8): 1525–28. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket168>.
- Richter, Jutta G., P. Klein-Weigel, R. Brinks, M. Schneider, und O. Sander. 2014. „Gender-specific differences in capillaroscopy in healthy persons and patients with inflammatory rheumatic diseases“. *Zeitschrift für Rheumatologie* 73 (7): 615–22. <https://doi.org/10.1007/s00393-014-1359-2>.
- Richter, Jutta G., Ewa Wessel, Ralf Klimt, Reinhardt Willers, und Matthias Schneider. 2008. „RheumaCheck: development and evaluation of a German language screening instrument for rheumatic diseases“. *Wiener Klinische Wochenschrift* 120 (3–4): 103–11. <https://doi.org/10.1007/s00508-008-0929-1>.
- Rodriguez-Reyna, Tatiana Sofia, Chiara Bertolazzi, Angélica Vargas-Guerrero, Marwin Gutiérrez, Gabriela Hernández-Molina, Marcelo Audisio, Susana Roverano, et al. 2019. „Can Nailfold Videocapillaroscopy Images Be Interpreted Reliably by Different Observers? Results of an Inter-Reader and Intra-Reader Exercise among Rheumatologists with Different Experience in This Field“. *Clinical Rheumatology* 38 (1): 205–10. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4041-2>.
- Rowe, Philip, und Carsten Heinisch. 2012. *Statistik für Mediziner und Pharmazeuten*. 1. Auflage. Verdammt clever! Weinheim: Wiley-VCH-Verlag.

- Rubio-Rivas, Manuel, Cristina Royo, Carmen Pilar Simeón, Xavier Corbella, und Vicent Fonollosa. 2014. „Mortality and Survival in Systemic Sclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis“. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 44 (2): 208–19. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.010>.
- Sander, Oliver, C. Iking-Konert, und Benedikt Ostendorf. 2007. *Taschenatlas Kapillarmikroskopie*. 1. Auflage.
- Sander, Oliver, C. Sunderkötter. 2020. „Kapillarmikroskopie – wann, wie und wofür?“ *Aktuelle Dermatologie* 46 (04): 143–47. <https://doi.org/10.1055/a-1072-6739>.
- Sander, Oliver, C. Sunderkötter, I. Kötter, I. Wagner, M. Becker, I. Herrgott, A. Schwarting, B. Ostendorf, C. Iking-Konert, und E. Genth. 2010. „Capillaroscopy. Procedure and nomenclature“. *Zeitschrift für Rheumatologie* 69 (3): 253–62. <https://doi.org/10.1007/s00393-010-0618-0>.
- SCHOTT North America. o. J. *Fiber Optic Light Sources*.
- Schröder, Moritz, und Matthias Schneider. 2017. „Erhebung eines kapillarmikroskopischen Normalbefunds anhand einer großen Bevölkerungskohorte“. Düsseldorf: Universitäts- und Landesbibliothek der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Sebastiani, M., A. Manfredi, M. Colaci, R. D’amico, V. Malagoli, D. Giuggioli, und C. Ferri. 2009. „Capillaroscopic Skin Ulcer Risk Index: A New Prognostic Tool for Digital Skin Ulcer Development in Systemic Sclerosis Patients“. *Arthritis and Rheumatism* 61 (5): 688–94. <https://doi.org/10.1002/art.24394>.
- Sekiyama, Juliana Y., Cintia Z. Camargo, Luís Eduardo, C. Andrade, und Cristiane Kayser. 2013. „Reliability of Widefield Nailfold Capillaroscopy and Video Capillaroscopy in the Assessment of Patients with Raynaud’s Phenomenon“. *Arthritis Care & Research* 65 (11): 1853–61. <https://doi.org/10.1002/acr.22054>.
- Shikama, Maiko, Nao Sonoda, Akiko Morimoto, Sayaka Suga, Tetsuya Tajima, Junji Kozawa, Norikazu Maeda, et al. 2021. „Association of Crossing Capillaries in the Finger Nailfold with Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus“. *Journal of Diabetes Investigation* 12 (6): 1007–14. <https://doi.org/10.1111/jdi.13444>.
- Siqueira, Valdirene S, Mariely F S Helbingen, Ana Cristina Medeiros-Ribeiro, Henrique Carriço da Silva, Renata Miossi, Ana Paula Luppino-Assad, und Percival D Sampaio-Barros. 2022. „Predictors of Progression to Systemic Sclerosis: Analysis of Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis in a Large Single-Centre Cohort“. *Rheumatology* 61 (9): 3686–92. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac006>.
- Sirufu, M.M., E.M. Bassino, F. De Pietro, L. Ginaldi, und M. De Martinis. 2021. „Nailfold Capillaroscopy: Clinical Practice in Non-Rheumatic Conditions“. *Microvascular Research* 134 (März): 104122. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104122>.

- Smith, Vanessa, Ariane L. Herrick, Francesca Ingegnoli, Nemanja Damjanov, Rossella De Angelis, Christopher P. Denton, Oliver Distler, et al. 2020. „Standardisation of Nailfold Capillaroscopy for the Assessment of Patients with Raynaud’s Phenomenon and Systemic Sclerosis“. *Autoimmunity Reviews* 19 (3): 102458. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>.
- Snow, Marcus H., Lesley-Ann Saketkoo, Tracy M. Frech, Jacob R. Stever, Nicholas Lebedoff, Ariane L. Herrick, Maurizio Cutolo, und Vanessa Smith. 2019. „Results from an American Pilot Survey among Scleroderma Clinical Trials Consortium Members on Capillaroscopy Use and How to Best Implement Nailfold Capillaroscopy Training“. *Clinical and Experimental Rheumatology* 37 Suppl 119 (4): 151.
- Sørensen, Lars Tue, Stig Jørgensen, Lars J. Petersen, Ulla Hemmingsen, Jens Bülow, Steffen Loft, und Finn Gottrup. 2009. „Acute Effects of Nicotine and Smoking on Blood Flow, Tissue Oxygen, and Aerobe Metabolism of the Skin and Subcutis“. *The Journal of Surgical Research* 152 (2): 224–30. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.02.066>.
- Spencer, Michael. 1982. *Fundamentals of light microscopy*. IUPAB biophysics series 6. Cambridge [Cambridgeshire]; New York: Cambridge University Press.
- Spierings, Julia, Anna van Rhenen, Paco Mw Welsing, Anne Ca Marijnissen, Ellen De Langhe, Nicoletta Del Papa, Daan Dierickx, et al. 2021. „A Randomised, Open-Label Trial to Assess the Optimal Treatment Strategy in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: The UPSIDE Study Protocol“. *BMJ Open* 11 (3): e044483. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044483>.
- Stangl, Werner. 2021a. „Stichwort: ,Interrater-Reliabilität““. Online Lexikon für Psychologie und Pädagogik.
- Stangl, Werner. 2021b. „Stichwort: ,Intrarater-Reliabilität““. Online Lexikon für Psychologie und Pädagogik.
- Stangl, Werner. 2022. „Stichwort: ,Median““. Online Lexikon für Psychologie & Pädagogik. <https://lexikon.stangl.eu/4048/median>.
- Sulli, Alberto, Emanuele Gotelli, Pietro Francesco Bica, Irene Schiavetti, Carmen Pizzorni, Teresita Aloè, Marco Grosso, et al. 2022. „Detailed Videocapillaroscopic Microvascular Changes Detectable in Adult COVID-19 Survivors“. *Microvascular Research* 142 (Juli): 104361. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104361>.
- Terreri, M. T., L. E. Andrade, M. L. Puccinelli, M. O. Hilário, und J. Goldenberg. 1999. „Nail Fold Capillaroscopy: Normal Findings in Children and Adolescents“. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 29 (1): 36–42. [https://doi.org/10.1016/s0049-0172\(99\)80036-5](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(99)80036-5).

- Tieu, Joanna, Paul Hakendorf, Richard J. Woodman, Karen Patterson, Jenny Walker, und Peter Roberts-Thomson. 2018. „The Role of Nailfold Capillary Dropout on Mortality in Systemic Sclerosis“. *Internal Medicine Journal* 48 (5): 517–23. <https://doi.org/10.1111/imj.13745>.
- Valentini, Gabriele, und Janet E. Pope. 2020. „Undifferentiated Connective Tissue Disease at Risk for Systemic Sclerosis: Which Patients Might Be Labeled Prescleroderma?“ *Autoimmunity Reviews* 19 (11): 102659. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102659>.
- Varga, John, Christopher P. Denton, Fredrick M. Wigley, Yannick Allanore, und Masataka Kuwana. 2017. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. 2. Auflage. New York, NY: Springer.
- Wu, Wanlong, Suzana Jordan, Nicole Graf, Janethe de Oliveira Pena, John Curram, Yannick Allanore, Marco Matucci-Cerinic, et al. 2019. „Progressive Skin Fibrosis Is Associated with a Decline in Lung Function and Worse Survival in Patients with Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) Cohort“. *Annals of the Rheumatic Diseases* 78 (5): 648–56. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213455>.
- Xia, Zhongbin, Guiping Wang, Huashi Xiao, Shanshan Guo, Ying Liu, Fanru Meng, Dan Liu, Guoqing Li, und Liang Zong. 2018. „Diagnostic Value of Nailfold Videocapillaroscopy in Systemic Sclerosis Secondary Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-Analysis“. *Internal Medicine Journal* 48 (11): 1355–59. <https://doi.org/10.1111/imj.13968>.
- Yashar, Amit, und Rachel N. Denison. 2017. „Feature Reliability Determines Specificity and Transfer of Perceptual Learning in Orientation Search“. *PLoS Computational Biology* 13 (12): e1005882. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005882>.
- Ye, Fei, Songchao Yin, Meirong Li, Yujie Li, und Jingang Zhong. 2020. „In-Vivo Full-Field Measurement of Microcirculatory Blood Flow Velocity Based on Intelligent Object Identification“. *Journal of Biomedical Optics* 25 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.1.016003>.
- Zink, A., J. Braun, E. Gromnica-Ihle, D. Krause, H. J. Lakomek, W. Mau, U. Müller-Ladner, J. Rautenstrauch, C. Specker, und M. Schneider. 2017. „Memorandum of the German Society for Rheumatology on the quality of treatment in rheumatology - Update 2016“. *Zeitschrift für Rheumatologie* 76 (3): 195–207. <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0297-1>.
- Zumstein Camargo, Cintia, und Cristiane Kayser. 2019. „Capillaroscopy Changes Are Associated with Disease Progression in Patients with Early Systemic Sclerosis: A Prospective Study“. *International Journal of Rheumatic Diseases* 22 (7): 1319–26. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13592>.

6 Anhang

6.1 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative

Table 1 The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of systemic sclerosis*

Item	Sub-item(s)	Weight/ score†
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (<i>sufficient criterion</i>)	–	9
Skin thickening of the fingers (<i>only count the higher score</i>)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions (<i>only count the higher score</i>)	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	–	2
Abnormal nailfold capillaries	–	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (<i>maximum score is 2</i>)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	–	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) (<i>maximum score is 3</i>)	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

*These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in a systemic sclerosis study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (eg, nephrogenic sclerosing fibrosis, generalised morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).

†The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients with a total score of ≥ 9 are classified as having definite systemic sclerosis. SSc, systemic sclerosis.

Abb. 14: SSc classification criteria 2013 (van den Hoogen et al. 2013)

6.2 Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis

Table 1

The updated EULAR recommendations for treatment of systemic sclerosis, according to the organ involvement, including strength of the recommendations and the results of internal evaluation within the task force group

Organ involvement	Recommendation	Strength of recommendation	Results of internal evaluation
	A meta-analysis of RCTs on <i>dihydropyridine-type calcium antagonists</i> indicates that nifedipine reduces the frequency and severity of SSc-RP attacks. A meta-analysis of RCTs indicates that <i>PDE-5 inhibitors</i> reduce the frequency and severity of SSc-RP attacks. Dihydropyridine-type calcium antagonists, usually oral nifedipine, should be considered as first-line therapy for SSc-RP. PDE-5 inhibitors should also be considered in treatment of SSc-RP.	A	8.19
I. SSc-RP	A meta-analysis of RCTs on <i>prostanoids</i> indicates that <i>intravenous iloprost</i> reduces the frequency and severity of SSc-RP attacks. Intravenous iloprost should be considered for severe SSc-RP. Experts recommend that intravenous iloprost should be used for treatment of SSc-RP attacks after oral therapy.	A	8.29

Abb. 15: EULAR-Therapieempfehlungen der SSc Teil 1 (Kowal-Bielecka et al. 2017)

II. Digital ulcers in patients with SSc	A meta-analysis of RCTs and results of an independent RCT indicate that <i>PDE-5 inhibitors</i> improve healing of digital ulcers in patients with SSc. Moreover, the results of one small RCT indicate that PDE-5 inhibitors may prevent development of new digital ulcers in SSc. PDE-5 inhibitors should be considered in treatment of digital ulcers in patients with SSc.	A	8.03
	<i>Bosentan</i> has confirmed efficacy in two high-quality RCTs to reduce the number of new digital ulcers in patients with SSc. Bosentan should be considered for reduction of the number of new digital ulcers in SSc, especially in patients with multiple digital ulcers despite use of calcium channel blockers, PDE-5 inhibitors or iloprost therapy.	A	8.19
III. SSc-PAH	Based on the results of high-quality RCTs including heterogeneous population of patients with PAH, including CTD-PAH, <i>several ERA</i> (ambrisentan, bosentan and macitentan), <i>PDE-5 inhibitors</i> (sildenafil, tadalafil) and <i>riociguat</i> have been approved for treatment of PAH associated with CTDs. ERA, PDE-5 inhibitors or riociguat should be considered to treat SSc-related PAH.	B	8.32
	One high-quality RCT in patients with SSc indicates that continuous <i>intravenous epoprostenol</i> improves exercise capacity, functional class and haemodynamic measures in SSc-PAH. Intravenous epoprostenol should be considered for the treatment of patients with severe SSc-PAH (class III and IV).	A	8.10
	Based on the results of high-quality RCTs including heterogeneous population of patients with PAH, including CTD-PAH, <i>other prostacyclin analogues</i> (<i>iloprost</i> , <i>treprostinil</i>) have also been registered for treatment of PAH associated with CTDs. Prostacyclin analogues should be considered for the treatment of patients with SSc-PAH.	B	

Abb. 16: EULAR-Therapieempfehlungen der SSc Teil 2 (Kowal-Bielecka et al. 2017)

IV. Skin and lung disease	Two RCTs and their re-analysis have shown that <i>methotrexate</i> improves skin score in early diffuse SSc. Positive effects on other organ manifestations have not been established. Methotrexate may be considered for treatment of skin manifestations of early diffuse SSc.	A	7.42
	In view of the results from two high-quality RCTs and despite its known toxicity, <i>cyclophosphamide</i> should be considered for treatment of SSc-ILD, in particular for patients with SSc with progressive ILD.	A	7.84
	Regarding <i>HSCT</i> , two RCTs have shown improvement of skin involvement and stabilisation of lung function in patients with SSc and one large RCT reports improvement in event-free survival in patients with SSc as compared with cyclophosphamide in both trials. HSCT should be considered for treatment of selected patients with rapidly progressive SSc at risk of organ failure. In view of the high risk of treatment-related side effects and of early treatment-related mortality, careful selection of patients with SSc for this kind of treatment and the experience of the medical team are of key importance.	A	8.03
V. SRC	Several cohort studies showed benefit in survival with use of <i>ACE inhibitors</i> in patients with SRC. Experts recommend immediate use of ACE inhibitors in the treatment of SRC.	C	8.52
	Several retrospective studies suggest that <i>glucocorticoids</i> are associated with a higher risk of SRC. Blood pressure and renal function should be carefully monitored in patients with SSc treated with glucocorticoids.	C	8.10
VI. SSc-related gastrointestinal disease	Despite the lack of large, specific RCT, experts recommend that <i>PPI</i> should be used for the treatment of SSc-related GERD and prevention of oesophageal ulcers and strictures	B	8.58
	Despite the lack of RCTs in patients with SSc, experts recommend that <i>prokinetic drugs</i> should be used for the management of SSc-related symptomatic motility disturbances (dysphagia, GERD, early satiety, bloating, pseudo-obstruction, etc).	C	7.97
	Despite the lack of RCTs in patients with SSc, the experts recommend the use of intermittent or rotating <i>antibiotics</i> to treat symptomatic small intestine bacterial overgrowth in patients with SSc.	D	8.10

• CTD, connective tissue disease; ERA, endothelin receptor antagonists; EULAR, European League against Rheumatism; GERD, gastro-oesophageal reflux disease; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE-5, phosphodiesterase type 5; PPI, proton pump inhibitor; RCTs, randomised controlled trials; SRC, scleroderma renal crisis; SSc, systemic sclerosis; SSc-RP, Raynaud's phenomenon in patients with SSc.

Abb. 17: EULAR-Therapieempfehlungen der SSc Teil 3 (Kowal-Bielecka et al. 2017)

6.3 Informationen für Probanden und Patienten



Was erwartet Sie im Rheuma Truck?

Alle Untersuchungen sind freiwillig. Wir benötigen nur Ihr Einverständnis

- ➡ **1.** An der Rezeption bekommen Sie den **RheumaCheck Fragebogen** ausgehändigt, den Sie später im Wartezimmer ausfüllen können.

Von der Rezeption aus gehen Sie zum Laborplatz. Dort wird Ihnen aus der Fingerkuppe ein Tropfen Kapillarblut entnommen, um Ihr Blut auf **MCV-Antikörper** zu testen.

Besonders der MCV-Antikörper ist hochspezifisch für eine rheumatoide Arthritis und kann schon Jahre vor einem entzündlichen Rheuma im Blut nachweisbar sein.

Das Ergebnis des Schnelltests liegt in ca. 15 Minuten vor.

- ➡ **2.** Von dort aus gehen Sie zum **Kapillarmikroskop**.

Die Kapillarmikroskopie ermöglicht die Darstellung kleinster Gefäße am Nagel. Veränderungen sind häufig ein erstes Zeichen für entzündlich rheumatische Erkrankungen.

Ihre Hand liegt während der Untersuchung unter dem Mikroskop. Der Untersucher trägt ein pflanzliches Öl auf die Nagelfalz dreier Finger (Mittel- bis kleiner Finger) auf und sieht sich danach durch das Mikroskop Ihre Nagelfalz an. Die Untersuchung dauert nicht länger als 5 - 10 Minuten.

- ➡ **3.** Nun gehen Sie ins Wartezimmer und füllen den **RheumaCheck Fragebogen** aus.

Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch. Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie das, was auf Sie zutrifft, entweder mit „ja“ oder „nein“ ankreuzen.

Die Fragen ermitteln das Risiko für folgende entzündlich rheumatischen Krankheiten:

Rheumatoide Arthritis (RA)	Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)
Systemische Sklerodermie (PSS)	Dermato- und Polymyositis (DM/PM)
Sjögren-Syndrom	Raynaud-Syndrom
Mischkollagenose	Morbus Bechterew

Sie finden den RheumaCheck auch im Internet unter: www.rheuma-check.de

Unsere Mitarbeiter geben dann Ihre Antworten in den Computer ein, der das Ergebnis berechnet.

- ➡ **4.** Sollte bei Ihnen das Ergebnis aus dem Fragebogen und/ oder des Blutschnelltests positiv sein, haben Sie die Möglichkeit, sich von dem Rheumatologen im Bus beraten zu lassen und eine Ultraschalluntersuchung eines Gelenkes machen zu lassen.



Sollte bei Ihnen das Ergebnis aus dem Schnelltest positiv sein, ist es ratsam, dass wir Ihnen ein Röhrchen Blut aus einer Vene abnehmen, damit das Ergebnis abgesichert werden kann. Die Bestimmung aus dem Venenblut wird allerdings erst nach dem Ende der Truck Tour vorgenommen. Um Ihnen das Ergebnis mitteilen zu können, benötigen wir Ihre Adresse.

Venöse Blutentnahme – Aufklärung

Zu den Risiken der Blutabnahme gehört das Entstehen blauer Flecken im Bereich der Einstichstelle. Es besteht das sehr geringe Risiko einer lokalen oder allgemeinen Infektion. In extrem seltenen Fällen kann es zu einer Verletzung eines Hautnervs, evtl. sogar mit chronischem Verlauf, kommen.

Information zur Einverständniserklärung

Auf der umseitigen Einverständniserklärung geben Sie uns die allgemeine Erlaubnis, Ihre Blutprobe zu lagern, für die genannten Untersuchungen (quantitative Bestimmung von Rheumafaktor und Anti-MCV-Antikörpern) zur Verfügung zu stellen und die Ergebnisse im Anschluss an das Rheuma Truck Projekt wissenschaftlich und anonym auszuwerten. Weiterhin erteilen Sie uns die Erlaubnis, aus Ihrer Blutprobe ergänzende Untersuchungen – ausschließlich zur Absicherung der Befunde - durchzuführen und dafür Ihre Blutprobe anonymisiert ggfs. an Dritte weiterzuleiten. Ihre persönlichen Daten, wie Namen und Adresse, werden dabei nicht weiter gegeben.

Ihre Blutprobe wird insofern anonym behandelt, dass Ihre persönlichen Daten (Name, Adresse) in der Datenverarbeitung für die wissenschaftliche Auswertung nicht mit den Ergebnissen der Blutprobe in Verbindung gebracht werden. Sie werden nur in Verbindung gebracht, um Sie über auffällige Ergebnisse informieren zu können.

6.4 Einverständniserklärung

Muster - das Original bitte im Truck unterschreiben

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Besucher.-Nr.: _xyz123_ / 2009

Ich bin ausführlich und verständlich über Art und Tragweite der Untersuchung aufgeklärt worden. Ferner habe ich die Patienteninformation und Einverständniserklärung durchgelesen.

Ich konnte mir genügend Zeit nehmen, bevor ich meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser Untersuchung getroffen habe, meine Fragen sind ausreichend und verständlich beantwortet worden.

Eine Veröffentlichung und Weitergabe meiner persönlichen Daten an Dritte findet nicht statt.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

☒ Ich erkläre mich bereit, am RheumaCheck Fragebogen teilzunehmen.

☒ Ich erkläre mich bereit, an dem Blutschnelltest der RheumaCheck -Analyse teilzunehmen.

☒ Ich erkläre mich zu einer venösen Blutabnahme bereit.

bitte ankreuzen

Wir bitten Sie im RheumaCheck um Angabe Ihrer persönlichen Daten, um Sie ggfs. in 3 Monaten schriftlich wieder mit einem Fragebogen zu kontaktieren. Wir freuen uns, wenn Sie uns dabei unterstützen.

RheumaCheck und Blutschnelltest können auch ohne Erfassung Ihrer persönlichen Daten ausgewertet werden.

Datenschutzerklärung

Wenn Sie sich entscheiden, uns Ihre persönlichen Daten zu überlassen, behandeln wir diese Informationen gemäß der geltenden Datenschutzgesetze. Ihre personenbezogenen Daten werden gemäß § 4 Abs. 1 des Datenschutzgesetzes NRW und des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) gespeichert. Wir verpflichten uns, personenbezogene Daten sorgfältig, d.h. ausschließlich für die angezeigten Zwecke zu verwenden. Wir teilen niemandem Ihre Kontaktinformationen mit. Ihre Daten werden nicht für Werbezwecke verwendet.

☒ Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten entsprechend der o.g. Regularien gespeichert werden.

bitte ankreuzen

☒ Ja, ich bin mit einer Kontaktaufnahme einverstanden

☒ Nein, ich möchte nicht kontaktiert werden

bitte ankreuzen

Unterschrift: _____ Max Muster _____ Ort/Datum ____hier und heute_____

Abb. 20: Einverständniserklärung für Probanden und Patienten

6.5 Eingabemaske

http://www.rheumanet.org - Kapillarmikroskopie - 1009001, 1009001 (weiblich) *01.01.1900 - Microsoft Internet Explorer

erster | vorheriger | nachster | letzter | > Allgemeine Angaben | speichern | schließen

R MF

Vorhanden ja	Dichte normal	Hintergrund regulärer Lichthof	Blutung nein
normal 0 %	Kaliberschwankung 0 %	Ektasie Angabe 0 %	Megakapillare
Verzweigung 0 %	Büschelkapillare	Elongation 0 %	Torquierung 0 %
Fluss normal	Füllung normal		

R RF

Vorhanden ja	Dichte normal	Hintergrund regulärer Lichthof	Blutung nein
normal 0 %	Kaliberschwankung 0 %	Ektasie Angabe in % 0 %	Megakapillare
Verzweigung 0 %	Büschelkapillare	Elongation 0 %	Torquierung 0 %
Fluss normal	Füllung normal		

R KF

Fertig

Start | Truck | Microsof... | DocuMe... | http://w... | http://w... | http://w... | 09:00

Abb. 21: Eingabemaske

6.6 Eingabemaske mit Befundinterpretation

The screenshot shows a web browser window with the URL <http://www.rheumanet.org>. The page title is "Kapillarmikroskopie - 1009001, 1009001 (weiblich) *01.01.1900 - Microsoft Internet Explorer". The form has a blue header bar with navigation buttons: "erster", "vorheriger", "nächster", "letzter", a dropdown menu showing "Allgemeine Angaben", and "speichern" and "schließen" buttons.

The main content area is titled "Beurteilung (4 von 4)". It contains several sections for medical findings, each with radio button options:

- Beurteilung (SSc)**
 - ☐ nein
 - ☐ SSc(I)
 - ☐ SSc(II)
 - ☐ SSc(III)
 - ☐ SSc(IV)
- Myositis**
 - ☐ nein
 - ☐ ja
- SLE**
 - ☐ nein
 - ☐ ja
- APS**
 - ☐ nein
 - ☐ ja
- andere**
 - ☐ nein
 - ☐ ja

At the bottom, there is a "Freitext:" label followed by a text input field containing the text "nicht beurteilbar".

The Windows taskbar at the bottom shows the "Start" button, several application icons, and the system clock displaying "09:01".

Abb. 22: Eingabemaske mit Befundinterpretation

Danksagung

Nachdem nun die Dissertation fertig geschrieben ist, möchte ich mich bei allen Menschen, die mir bei der Erstellung der Arbeit geholfen haben, von Herzen bedanken.

Insbesondere gehört mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Matthias Schneider für die Überlassung des Themas und die Geduld und Nachsicht, die es bis zur Fertigstellung brauchte.

Für die unmittelbare Betreuung danke ich ausdrücklich PD Dr. Oliver Sander, der mit seiner enormen Fachkompetenz und echtem Herzblut eine tragende Stütze dieser Arbeit war.

Eine besondere Herausforderung stellte die komplexe statistische Auswertung dar. Hierbei möchte ich mich explizit bei Tobias Tietz M. Sc., Mathematisches Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die absolut professionelle und ausführliche Unterstützung bedanken.

Dem Team des Rheumatrucks möchte ich für die kollegiale, fröhliche und engagierte Zusammenarbeit danken, ohne die diese große Datengewinnung nicht hätte erreicht werden können.

Meiner gesamten Familie gehört mein ganz persönlicher und damit tiefster Dank. Hier fand ich einen unersättlichen und herausragenden Rückhalt und Zuspruch, der mir enorm viel Kraft und Durchhaltevermögen gab.