

Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie
der ersten Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

***Prüfung des diagnostischen Potenzials der optisch-spektralen
Transmissionsbildgebung im rheumatischen Formenkreis***

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Khalid Khelaiwi R Altamimi
aus Hail (Saudi-Arabien)

Mainz, 2023

Tag der Promotion: 04.05.2023

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	III
<i>Tabellenverzeichnis</i>	V
1. Einleitung	1
1.1 Definition: Rheumatoide Arthritis (RA).....	1
1.2 Ätiologie und Pathophysiologie:.....	1
1.3 Epidemiologie.....	2
1.5 Klinischer Verlauf.....	2
1.5.1 Frühes Stadium der rheumatoiden Arthritis.....	2
1.5.2 Spätes Stadium	3
1.6 Diagnostik	3
1.6.1 Etablierte diagnostische Verfahren	3
1.6.2 Clinically Suspect Arthralgia (CSA).....	4
1.6.3 Anamnese und Körperliche Untersuchung.....	5
1.6.4 Labordiagnostik	6
1.6.4.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-Reaktives Protein (CRP)	6
1.6.4.2 Kleines Blutbild	6
1.6.4.3 Rheumafaktor (RF).....	6
1.6.4.4 Anti-citrullinierte Peptide-Antikörper (ACPA).....	6
1.6.4.5 Antinukleäre Antikörper (ANA).....	7
1.6.5 Klinische Aktivitätsscores	7
1.6.5.1 Disease Activity Score 28 (DAS28).....	7
1.6.6 Bildgebende Verfahren	9
1.6.6.1 Sonographie	9
1.6.6.2 Konventionelle Röntgenuntersuchung	10
1.6.6.3 Magnetresonanztomographie (MRT)	10
1.6.6.4 Szintigraphie.....	10
1.6.7 Neue innovative bildgebende Verfahren	11
1.6.7.1 Fluoreszenzoptische Verfahren (Xiralite©-System bzw. Rheumascan©).....	11
1.6.6.2 Lichtoptisches bildgebendes Verfahren (Photo Optical Imaging)	12
1.6.8 Optisch-spektrale Transmission (OST).....	12
1.6.8.1 Entwicklung	12
1.6.8.2 Aufbau des OST-Messgeräts (HandScan©)	13
1.6.8.3 Funktion und Bedienung des HandScans©	15
1.7 Stand der Forschung	18
1.8 Problemdarstellung.....	21
1.9 Ziel der Arbeit	22
2 Methoden	23
2.1 Untersuchungsdesign.....	23

2.2 Untersuchungsablauf in der Studie.....	24
2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	24
2.2.2 Laboruntersuchungen.....	24
2.2.3 Bildgebende Verfahren.....	24
2.2.4 Diagnosestellung.....	25
2.2.5 Therapiebeginn.....	26
2.3 Prüfung des Studieneinschlusses und HandScan-Untersuchung.....	26
2.4 Stichprobenbeschreibung.....	29
2.4.1 Charakteristika der Studienteilnehmer.....	32
2.5 Klinisch erhobene Daten.....	33
2.5.1 Druckschmerzhafte Gelenke.....	33
2.5.2 Geschwollene Gelenke.....	33
2.5.3 Die HandScan-Untersuchung.....	34
2.6 Statistische Analyse.....	34
2.6.1 Allgemeines.....	34
2.6.2 Deskriptive Statistik.....	34
2.6.3 Hypothese dieser Arbeit.....	35
2.6.4 ROC- und Cut-Off-Analyse.....	35
2.6.5 Regressionsanalyse.....	35
2.6.6 Modell zur Risikoabschätzung von RA.....	36
2.6.7 Untersuchung der Interaktion mit OST-Wert.....	38
2.6.8. Bestimmung der Korrelation.....	39
3 Ergebnisse.....	40
3.1 HandScan-Ergebnisse.....	40
3.2 Deskriptive Statistik in den Gruppen.....	44
3.2.1 Verteilung der Variablen.....	44
3.2.2 Übersicht über die aufgenommenen metrischen Variablen.....	50
3.3 Hypothesenanalyse.....	52
3.4 ROC-Analyse der OST-Ergebnisse.....	52
3.4.1 ROC-Analyse.....	52
3.4.2 Cut-Off-Analyse.....	55
3.5 Multinominale Regression.....	56
3.6 Logistische Regression zur Ermittlung des Abschätzungsmodells.....	57
3.7 Ergebnis der Mediations- und Moderationsanalyse.....	61
3.7.1 Interaktion mit dem Alter.....	61
3.7.2 Interaktion mit dem BMI.....	61
3.7.3 Interaktion mit dem Handumfangmittelwert beider Hände.....	62
3.8 Korrelation mit dem OST-Wert.....	62
3.8.1 OST-Korrelation in der RA-Gruppe.....	62
3.8.2 Korrelation in der FMS-Gruppe.....	63

3.8.3 Korrelation in der Kontrollgruppe	64
3.9 Entzündungsaktivitäten der einzelnen Handgelenke im Vergleich	65
4 Diskussion	68
4.1 Kritik an der Datenqualität	68
4.1.1 Vortherapie bedingte den Ausschluss aus der Studie	68
4.1.2 Ausschluss vieler Patienten	68
4.2 Ergebnis der Arbeit	69
4.2.1 Zusammenhang zwischen RA und OST	69
4.2.2 Geschlecht und OST	69
4.2.3 Alterseffekt auf OST	69
4.2.4 Mögliche Einflussfaktoren in RA und OST	70
4.2.4.1 Nikotin	70
4.2.4.2 Bluthochdruck und Diabetes	70
4.2.4.3 Der Body-Mass-Index (BMI)	70
4.2.4.4 Handumfang	71
4.2.4.5 DAS28-BSG	71
4.2.5 Modell zur Abschätzung des RA-Risikos	72
4.2.6 OST-Werte in einzelnen Gelenken	73
4.4 OST-Bildgebung vs. andere neue Messverfahren	73
4.4.1 OST-Verfahren vs. fluoreszenzoptisches Verfahren	74
4.4.2 OST-Verfahren vs. lichteptisches bildgebendes Verfahren	74
4.5 Limitationen	75
4.6 Ausblick	76
5 Zusammenfassung	77
6 Literaturverzeichnis	78
7 Anhang	84
8 Danksagung	110

Abkürzungsverzeichnis

Sortiert in der Reihenfolge ihrer Erwähnung im Text

- RA: Rheumatoide Arthritis
- HLA-DRB1: Major Histocompatibility Complex, Class II, *DR* Beta 1
- IL-1 und IL-6: Interleukin-1 und Interleukin-6
- TNF-alpha: Tumornekrosefaktor-alpha
- Anti-CCP: Antikörper gegen zyklische citrullinierte Proteine
- ACPA: Anti citrullinated protein antibodies bzw. Antikörper gerichtet gegen citrullinierte Peptide
- RF: Rheumafaktor
- IgG und IgA: Immunglobulin G und A
- FC-Teil von IgG: Kristallisierbares Fragment von Immunglobulin G
- PIP: Proximales Interphalangealgelenk
- MCP: Metocarpophalangealgelenk
- HG: Handgelenk
- MTP: Metatarsophalangealgelenk
- DIP: Distales Interphalangealgelenk
- CSA: Clinically Suspect Arthraglia
- EULAR: European League Against Rheumatism
- BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit
- CRP: C-reaktives Protein
- ANA: Antinukleäre Antikörper
- DAS28: Disease Activity Score 28 bzw. Krankheitsaktivitätsscore 28
- VAS: Visuelle Analogskala zur Abschätzung der Schmerzen
- ACR: American College of Rheumatology
- HAQ: Health Assessment Questionnaire
- MRT: Magnetresonanztomographie
- FOI: Fluorescence Optical Imaging
- ICG: Farbstoff Indocyaningrün
- POI: Photo Optical Imaging
- DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
- JAK-Inhibitoren: Januskinase-Inhibitoren
- DGRh: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
- OST: Optisch-spektrale Transmissionsbildgebung

- OST-Wert: Der Gesamtwert beider Hände des OST-Ergebnisses
- FMS: Fibromyalgiesyndrom
- HU-MW: Handumfangmittelwert beider Hände
- LR-Test: Likelihood-Quotienten-Tests
- AUC: Area Under the Curve auch Fläche unter der Kurve.
- ROC-Analyse: Receiver-Operating-Characteristics-Analyse
- r-Wert: Korrelationswert
- SE: Standard Error auch Standardfehler
- MW: Der Mittelwert
- SD: Standard Deviation auch Standardabweichung
- KI: Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Die 28 für DAS28 relevanten Gelenke in einer Übersicht:</i>	8
<i>Abbildung 2: Modifizierte und übersetzte schematische Darstellung des HandScans</i>	13
<i>Abbildung 3: HandScan von außen.</i>	14
<i>Abbildung 4: Position der Hände auf der Messfläche.</i>	15
<i>Abbildung 5: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips des OST-Verfahrens</i>	16
<i>Abbildung 6: Mögliche Positionierung der Gelenke vor der HandScan-Analyse</i>	17
<i>Abbildung 7: Ein HandScan-Ergebnis in Bild- und Zahlenformat.</i>	18
<i>Abbildung 8: Untersuchungsablauf der Studie.</i>	25
<i>Abbildung 9: Fragebogen für Studienpatienten.</i>	28
<i>Abbildung 10: Modell der logistischen Regression.</i>	37
<i>Abbildung 11: Schematische Darstellung der Mediatorinteraktion.</i>	38
<i>Abbildung 12: Schematische Darstellung der Interaktion des Moderators mit un- und abhängiger Variable</i>	39
<i>Abbildung 13: HandScan-Ergebnis eines RA-Patienten mit einem OST-Wert von 28,59.</i>	40
<i>Abbildung 14: Eine RA-Patientin mit einem OST-Wert von 27,16.</i>	41
<i>Abbildung 15: Ein FMS-Patient mit einem OST-Wert von 14,42.</i>	41
<i>Abbildung 16: Eine FMS-Patientin mit einem OST-Wert von 14,33.</i>	42
<i>Abbildung 17: Ein gesunder Mann mit einem OST-Wert von 15,27.</i>	42
<i>Abbildung 18: Eine gesunde Frau mit einem OST-Wert von 4,99.</i>	43
<i>Abbildung 19: Histogramm des Alters in der RA-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.</i>	45
<i>Abbildung 20: Histogramm des Alters in der FMS-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.</i> ...	45
<i>Abbildung 21: Histogramm des Alters in der Kontrollgruppe, differenziert nach Geschlecht.</i>	46
<i>Abbildung 22: Histogramm des OST-Werts in der RA-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.</i>	46
<i>Abbildung 23: Histogramm des OST-Werts in der FMS-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.</i>	47
<i>Abbildung 24: Histogramm des OST-Werts in Kontrollgruppe, differenziert nach Geschlecht.</i>	47
<i>Abbildung 25: Histogramm des HW-MW beider Hände in der RA-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.</i>	48
<i>Abbildung 26: Histogramm des HW-MW in der FMS-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.</i>	48
<i>Abbildung 27: Histogramm des HW-MW in der Kontrollgruppe, differenziert nach Geschlecht.</i>	49
<i>Abbildung 28: Histogramm der DAS28-BSG in der RA-Gruppe, differenziert nach</i>	

Geschlecht.....	49
Abbildung 29: Die Fläche unter der Kurve von OST-Werten bei Frauen zwischen RA- und Kontrollgruppe liegt bei 0,85.....	53
Abbildung 30: Die Fläche unter der Kurve von OST-Werten bei Männern zwischen RA- und Kontrollgruppe liegt bei 0,70.....	53
Abbildung 31: Die Fläche unter der Kurve von OST-Werten zwischen RA- und Kontrollgruppe bei Betrachtung beider Geschlechter	54
Abbildung 32: Liniendiagramm mit OST-Mittelwerten der einzelnen MCP- und Handgelenke im Vergleich der drei Gruppen.....	67
Abbildung 33: Liniendiagramm mit OST-Mittelwerten der einzelnen PIP-Gelenke im Vergleich der drei Gruppen.....	67
Abbildungsanhang 1: Fragebogen für Gesunde.....	84
Abbildungsanhang 2: Boxplot des Alters im Vergleich zu den drei Gruppen mit Stratifizierung nach Geschlecht.....	86
Abbildungsanhang 3: Boxplot des OST-Werts im Vergleich zu den drei Gruppen mit Stratifizierung nach Geschlecht.....	86
Abbildungsanhang 4: Boxplot des HU-MW im Vergleich zu den drei Gruppe mit einer Stratifizierung nach Geschlecht.....	87
Abbildungsanhang 5: Boxplot vom DAS28-BSG in der RA-Gruppe mit Stratifizierung nach Geschlecht.....	87
Abbildungsanhang 6: Boxplot des BMI im Vergleich zu den drei Gruppen mit Stratifizierung nach Geschlecht.....	88
Abbildungsanhang 7: Boxplot vom BSG in der RA- und FMS-Gruppe mit Stratifizierung nach Geschlecht.....	88
Abbildungsanhang 8: Boxplot vom CRP in der RA- und FMS-Gruppe mit Stratifizierung nach Geschlecht.....	89
Abbildungsanhang 9: Boxplot des OST-Mittelwerts jeder Hand separat verglichen zwischen der RA-, FMS- und Kontrollgruppe	107
Abbildungsanhang 10: Boxplot des OST-Mittelwerts von Handgelenk und einzelnen MCP-Gelenken der linken Hand verglichen zwischen der RA-, FMS- und Kontrollgruppe.....	108
Abbildungsanhang 11: Boxplot des OST-Mittelwerts von Handgelenk und einzelnen MCP-Gelenken der rechten Hand verglichen zwischen der RA-, FMS- und Kontrollgruppe.....	108
Abbildungsanhang 12: Boxplot des OST-Mittelwerts der einzelnen PIP-Gelenke der linken Hand verglichen zwischen der RA-, FMS- und Kontrollgruppe.....	109
Abbildungsanhang 13: Boxplot des OST-Mittelwerts der einzelnen PIP-Gelenke der rechten Hand verglichen zwischen der RA-, FMS- und Kontrollgruppe.....	109

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: ACR/EULAR-Kriterien aus 2010 für die Klassifikation der rheumatoiden Arthritis..</i>	<i>4</i>
<i>Tabelle 2: Kriterien der CSA.....</i>	<i>5</i>
<i>Tabelle 3: Prädiktionsmodell für frühe RA</i>	<i>7</i>
<i>Tabelle 4: DAS28 und DAS28-CRP mit Formeln und Interpretation der Krankheitsaktivität ..</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 6: ACR-Klassifikationskriterien zur Diagnostik von FMS aus 1990 und 2010.</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 7: Übersicht über alle in die Studie aufgenommenen Patienten.</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 8: Verteilung der erhobenen nominalen Variablen und Alter der in die Studie eingeschlossenen Gruppen mit Differenzierung nach Geschlecht im Vergleich.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 9: Zahl der schmerzhaften Gelenke in den drei Studiengruppen.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 10: Die Anzahl der geschwollenen Gelenke in den Studiengruppen.</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 11: Anzahl der mit HandScan untersuchten Gelenke.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 12: Klinisch entworfene Modelle zur Abschätzung des RA-Risikos.</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 13: Überblick über die deskriptive Statistik bei der RA-Gruppe. SE: Standardfehler des Mittelwerts, SD: Standardabweichung.</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 14: Überblick über die deskriptive Statistik bei der FMS-Gruppe. SE: Standardfehler des Mittelwerts; SD: Standardabweichung.</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 15: Überblick über die deskriptive Statistik bei der Kontrollgruppe</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 16: AUC-Werte der ROC-Kurve der weiblichen und männlichen Subgruppe mit statistischem Resultat.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 17: AUC-Werte der ROC-Kurve der gesamten RA- und Kontrollgruppe mit statistischem Resultat.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 18: Ausschnitt aus Cut-Off-Analyse der OST-Ergebnisse der weiblichen und männlichen Subgruppe.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 19: Ausschnitt aus der Cut-Off-Analyse der OST-Ergebnisse ohne Stratifizierung. ...</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 20: Vergleich der vier klinisch entworfenen Modelle anhand der –2-Logit-Funktion und Prozentsatz der richtigen Vorhersage. Δ-Modell: Differenz zweier Modelle.</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 21: Rechenformel aus den vier Modellen.</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 22: Analyseergebnis der logistischen Regression</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 23: Spearman-Korrelation in der RA-Gruppe zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 24: Spearman-Korrelation in der FMS-Gruppe zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 25: Spearman-Korrelation in der Kontrollgruppe zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen.....</i>	<i>64</i>

<i>Tabelle 26: Übersicht über die OST-Mittelwerte der einzelnen Gelenke im Vergleich zwischen RA-, FMS- und Kontrollgruppe</i>	66
<i>Tabellenanhang 1: Deskriptive Statistik der RA-, FMS- und Kontrollgruppe ohne Stratifizierung.</i>	85
<i>Tabellenanhang 2: Modellanpassung und Klassifikation der multinominalen Regressionsanalyse anhand –2-Log-Likelihood.</i>	89
<i>Tabellenanhang 3: Analyseergebnis der multinominalen Regression.</i>	90
<i>Tabellenanhang 4: Vergleich der vier Abschätzungsmodelle anhand der –2-Logit-Funktion und Prozentsatz der richtigen Vorhersage</i>	91
<i>Tabellenanhang 5: Die Rechenformel bei einer Stratifizierung nach Geschlecht</i>	91
<i>Tabellenanhang 6: Analyseergebnis der logistischen Regression mit Stratifizierung nach Geschlecht.;</i>	93
<i>Tabellenanhang 7: Mediationsanalyse vom Alter.</i>	94
<i>Tabellenanhang 8: Mediationsanalyse vom BMI.</i>	96
<i>Tabellenanhang 9: Mediationsanalyse vom HU-MW</i>	98
<i>Tabellenanhang 10: Moderationsanalyse vom Alter</i>	100
<i>Tabellenanhang 11: Moderationsanalyse vom BMI</i>	102
<i>Tabellenanhang 12: Moderationsanalyse vom HU-MW</i>	104
<i>Tabellenanhang 13: Spearman-Korrelation in der RA-Gruppe zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen je Geschlecht.</i>	106
<i>Tabellenanhang 14: Spearman-Korrelation in der FMS-Gruppe zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen je Geschlecht.</i>	106
<i>Tabellenanhang 15: Spearman-Korrelation in der Kontrollgruppe zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen je Geschlecht.</i>	107

1. Einleitung

1.1 Definition: Rheumatoide Arthritis (RA)

Die rheumatoide Arthritis (RA; auch chronische Polyarthrit) ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung. Diese befällt typischerweise symmetrisch Handgelenke, Fingergrund und -mittelgelenke mit Schwellungen und Schmerzen sowie einhergehenden Bewegungseinschränkungen. Beuge- und Strecksehnen sind oft ebenso betroffen. Dagegen bleiben Fingerendgelenke sowie Daumensattelgelenk davon ausgespart. Typisch für RA ist auch Morgensteifigkeit im Frühstadium, die über eine Stunde dauern kann. Gemeinsam haben diese Beschwerden ausgeprägte Entzündungsprozesse in der Synovialmembran (1).

1.2 Ätiologie und Pathophysiologie:

Die genaue Ursache für RA ist noch nicht vollständig geklärt. Nach dem aktuellen Forschungsstand handelt es sich um ein Zusammenspiel zwischen genetischen Prädispositionen und Umweltfaktoren. Das Risiko zur Entwicklung von RA ist 50 % genetisch bedingt. Das humane Leukozytenantigen der Klasse DRB1 (HLA-DRB1) geht bei einem Allel mit einem viermal höheren und bei zwei Allelen sogar achtmal höheren Risiko für RA im Vergleich zu denen ohne HLA einher (2). Ein gut studierter Umweltfaktor ist das Rauchen, das das Risiko zur RA-Manifestation verdoppelt (3). Zusätzlich steht Rauchen in Verdacht, das Risiko für die Entwicklung einer positiven RA mit gegen zyklische citrullinierte Proteine gerichteten Antikörpern (Anti-CCP) zu erhöhen (4). Pathophysiologisch beginnt RA mit Entzündungskaskaden. Synoviale Zellen wie Makrophagen und Fibroblasten produzieren Zytokine wie Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) sowie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) und aktivieren T-Lymphozyten, die selbst B-Lymphozyten aktivieren. Dadurch kommt es zur Bildung von Antikörpern, darunter Rheumafaktoren (RF) und gegen citrullinierte Proteine gerichtete Antikörper (anti citrullinated protein antibodies, ACPA). Beide sind aktuell sehr wichtige diagnostische Mittel. Der RF als Immunglobulin M (IgM; seltener als Immunglobulin G [IgG] oder Immunglobulin A [IgA]) ist gegen den Teil des kristallisierbaren Fragments (FC-Teil) von körpereigenem IgG mit Sensitivität und Spezifität von 69% und 80% weniger spezifisch verglichen mit Anti-CCP mit 68 % und 95 % (1, 5).

1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz der RA liegt international bei ca. 0,3 % bis 1 % der erwachsenen Bevölkerung (6). Somit ist die Erkrankung mit mindestens 550 000 Betroffenen in Deutschland die häufigste chronische Gelenkentzündung (6). Zusätzlich gibt es ca. 20 bis 40 Neuerkrankungen mit RA je 100 000 Personen pro Jahr und damit ca. 25 000 neue Patienten jedes Jahr, die versorgt werden müssen (6). Dies bedeutet eine enorme wirtschaftliche und gesundheitliche Versorgungsbelastung. Besonders Menschen zwischen 50 Jahren und 70 Jahren haben das höchste Risiko für RA. Der Erkrankungsgipfel bei Männern liegt um ein paar Jahre später als bei Frauen. Auch bei der Prävalenz gibt es einen Unterschied: Frauen erkranken dreimal häufiger als Männer (7).

1.5 Klinischer Verlauf

1.5.1 Frühes Stadium der rheumatoiden Arthritis

Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und hohe Temperaturen können dem Gelenkschmerz vorangehen. Spezifischer geht es mit einer symmetrischen Polyarthritis der Metacarpophalangeal- (MCP-), proximalen Interphalangeal- (*PIP*-) und Handgelenke (HG) weiter. Dies wird begleitet von Schmerzen und Schwellungen. Dazu beschweren sich Patienten über Bewegungseinschränkungen und eine bis einstündige Morgensteifigkeit (8).

Seltener verläuft die Erkrankung in Form einer atypischen Oligo- bzw. Monoarthritis. Davon können fast alle Gelenke des Körpers betroffen sein (große Gelenke wie Hüft- und Kniegelenke aber auch Kiefergelenke). Selten kommt es im frühen Stadium möglicherweise zur Destruktion der zervikalen Wirbel, v.a. des Atlantoaxialgelenks mit atlantodentaler Luxation und Verengung des Wirbelkanals. Dies wird vom Patienten als nächtliche Nackenschmerzen schon in Ruhestellung mit Ausstrahlung in Schultern und Oberarme gedeutet. Die Berücksichtigung dieser Beschwerden ist sehr wichtig bis lebensrettend, da jegliche Manipulation an der zervikalen Wirbelsäule wie im Rahmen der Anästhesie irreversible neurologische Ausfälle oder auch den Tod für den Patienten bedeuten könnte (8).

1.5.2 Spätes Stadium

Bei unzureichender bzw. fehlender Therapie kommt es bei RA zur Destruktion des Knorpels, des Knochens sowie des Halteapparates der betroffenen Gelenke. Dies verursacht bei Patienten an den Händen ausgeprägte funktionelle Einschränkungen wie Ulnardeviation der Langfinger, 90/90-Deformität des Daumens oder Knopfloch- und Schwanenhalsdeformität der Finger. Das bedeutet für Betroffene bei Einschränkung der Daumen-Zeigefinger- und Daumen-Mittelfinger-Griffe einen Verlust von 90 % der Handleistungen und somit massive Einbußen für die alltägliche Autonomie. Nach ähnlichem Muster kommt es zu Abweichungen der Zehen sowie Absinken der Quergewölbe des Vorfußes (8).

RA kann im späteren Verlauf andere Organe befallen. Rötung und Sandgefühl der Augen mit dem Risiko einer Keratopathie und Blindheit, rheumatisches Ulkus mit der Gefahr einer Superinfektion, auffällige derbe und schmerzlose Rheumaknoten, trockene Schleimhäute von Mund und Augen im Rahmen des Sicca-Syndroms, interstitielle Lungenerkrankung mit trockenem Husten und Belastungsdyspnoe, Vaskulitis mittelgroßer Gefäße sowie sensomotorische Polyneuropathie sind Beispiele der extraartikulären Manifestationen (1).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Etablierte diagnostische Verfahren

Im Kern steht die Darstellung der Synovitis als Leitsymptom einer Arthritis. Dies erfordert, differentialdiagnostisch andere mögliche Diagnosen auszuschließen bzw. die RA zu bestätigen. Als eine wichtige Hilfestellung in der Erstdiagnostik von RA bieten sich die Klassifikationskriterien nach European League Against Rheumatism (EULAR) und American College of Rheumatology (ACR) aus 2010 an, die in Tabelle 1 vorgestellt werden.

Diese bestehen aus vier Kategorien und erreichen ≥ 6 Punkte. Schon bei dem Verdacht und mit mehr als der Hälfte der erreichbaren Punktzahl ist von einer RA auszugehen. Diese Kriterien können auch retrospektiv benutzt werden (9).

Die Klassifikationskriterien haben die Absicht, RA frühzeitig zu erkennen, damit früh mit den Therapien begonnen werden kann. Am besten sollte dies innerhalb eines Zeitfensters von 12 Wochen geschehen, auch ‚window of opportunity‘ genannt. Dies hat die Konsequenz, dass andere erst im Verlauf möglicherweise auftretenden RA-Zeichen evtl. nicht erfasst werden. Im Falle von Patienten mit typischen RA-Erosionen kann die Diagnose auch ohne ausreichende ACR/EULAR-Kriterien gestellt werden (9).

Kategorie	Punktzahl
Gelenkbeteiligung (0–5 Punkte)	
1 mittleres bzw. großes Gelenk	0
2–10 mittlere bzw. große Gelenke	1
1–3 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung von großen Gelenken)	2
4–10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung von großen Gelenken)	3
> 10 Gelenke (mit einem oder mehreren kleinen Gelenken)	5
Serologie (0-3)	
RF und ACPA negativ	0
RF oder ACPA niedrig positiv	2
RF oder ACPA hoch positiv	3
Entzündungsparameter (0–1 Punkt)	
Normales CRP und normale BSG	0
Abnormales CRP oder abnormale BSG	1
Dauer der Symptome (0–1 Punkt)	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1

Tabelle 1: ACR/EULAR-Kriterien aus 2010 für die Klassifikation der rheumatoiden Arthritis: Die Diagnose einer RA ist bei mindestens 6 Punkten anzunehmen. Die Klassifikationskriterien sind anzuwenden, wenn eine eindeutige klinische Synovitis in mindestens einem Gelenk festgestellt wurde und die Synovitis nicht besser durch eine andere Erkrankung erklärt ist. Große Gelenke sind die von Schulter, Ellenbeuge, Hüfte, Knie, Fuß. Dagegen gehören Handgelenke sowie Gelenke von Zehen und Fingern (MTP, MCP & PIP) zu kleinen Gelenken, davon ausgenommen sind erste Grundgelenke von Zehe und Finger (MCP1 und MTP1), Daumensattelgelenk (CMC) und Fingerendgelenke (DIP), die bei Arthrose betroffen sein können (9).

1.6.2 Clinically Suspect Arthralgia (CSA)

Eine EULAR-Taskforce definierte 2016 den Begriff Clinically Suspect Arthralgia (CSA). CSA konnte bei etwa 7 % der untersuchten Patienten mit Gelenkschmerzen diagnostiziert werden, die sich zum ersten Mal vorgestellt haben. 20 % von diesen entwickelten im Laufe der ersten 2 Jahre RA (10, 11). Dabei wurde festgelegt, dass ab drei der sieben Kriterien aus Tabelle 2 von CSA gesprochen wird (Sensitivität von bis zu 90 % ab drei Kriterien und Spezifität von 90 % ab vier Kriterien) (10).

Eine aktuelle Verlaufsstudie aus den Niederlanden bestätigte die von der Taskforce ermittelten Zahlen. So ergab eine 2-Jahres-Beobachtung, dass ca. 19 % der Patienten mit CSA eine RA entwickelten. Aus der CSA-Gruppe ohne RA kam es bei 33 % von ihnen zu einem

vollständigen Abklingen der Symptome trotz alleiniger Behandlung mit NSAIDs und bei den restlichen 67 % der Patienten blieben die Symptome persistierend (12).

Beschwerden an den MCP-Gelenken
Positiver <i>Querdruckschmerz</i> an MCP-Gelenken
Stärkste Beschwerden in den Morgenstunden
Morgensteifigkeit \geq 60 Minuten
Schwierigkeiten beim Faustschluss
Dauer der Symptome unter einem Jahr
Familienangehörige ersten Grades mit RA

Tabelle 2: Kriterien der CSA: Ab vier vorhandenen Merkmalen liegt die Spezifität bei 90 % und Sensitivität bei 70 % für CSA, dabei ist das Risiko für RA schon ab 3 Merkmalen hoch (10).

1.6.3 Anamnese und Körperliche Untersuchung

Meistens haben die Patienten als Leitsymptom Gelenkschmerzen (Arthralgie). Je nach Lokalisation, Dauer, Vorhandensein einer Schwellung und anderen Beschwerden, bekannten Erkrankungen und familiärer Anamnese kann die in Verdacht stehende Erkrankung diagnostiziert werden bzw. andere Erkrankungen ausgeschlossen werden (8).

Bei RA sind anamnestisch typisch: Ein schleichender Beginn der Arthralgie mit symmetrischer Synovialitis an den Fingermittel- und Grundgelenken (PIP, MCP) mit den möglichen fünf Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung, Schmerzen, Überwärmung und eingeschränkte Funktion des Gelenks), die eine Dauer von mindestens 6 Wochen aufweisen und nicht auf ein Trauma zurückzuführen sind, eine einstündige Morgensteifigkeit sowie ein allgemeines Krankheitsgefühl (8).

Im Rahmen der internistischen Untersuchung wird nach dem IPPAF-Muster (Inspektion, Palpation, Perkussion, Auskultation und Funktionsprüfung) vorgegangen: Bei der Inspektion und Palpation sind oft deutlich eine Schwellung durch eine teigige Konsistenz beim Tasten, Rötung und Überwärmung der Gelenke zu erkennen. Außerdem haben die Patienten bei Querkompression der Mittelhandgelenke (Gaenseln-Zeichen) Schmerzen. Wichtig ist die Überprüfung möglichst aller Gelenke, v.a. der zervikalen Wirbelkörper (8, 13).

Mögliche differentialdiagnostische Merkmale sind Schmetterlingserythem, Haut- und Nagelauffälligkeiten wie Schuppenflechte, Zeckenstiche, vaskulitische Erscheinungen, Schleimhauttrockenheit sowie Augenbeschwerden (8, 13).

1.6.4 Labordiagnostik

Diagnostisch wird zunächst Blut abgenommen und es werden wichtige Parameter bestimmt.

1.6.4.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-Reaktives Protein (CRP)

C-reaktives Protein (CRP) ist im Vergleich zur Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) spezifischer, da *Alter und Geschlecht* keinen Einfluss auf das quantitative Ergebnis haben. Beide sind aber unspezifische Maße, die bei jedem im Körper laufenden inflammatorischen Prozess positiv werden können. Diese sind in ihrer Aussage sehr begrenzt. Auch bei negativem Ergebnis bleibt trotzdem der Verdacht für RA gegeben.

1.6.4.2 Kleines Blutbild

Bei langanhaltender Inflammation kommt es initial zu einer normozytären normochromen und später zu einer mikrozytären und hypochromen Anämie.

1.6.4.3 Rheumafaktor (RF)

Der RF ist ein Autoantikörper der Immunglobulinklasse IgM (seltener IgG oder IgA) gegen den FC-Teil von körpereigenem IgG. Durch die Sensitivität von 69 % und Spezifität von 80 % ist der RF nicht spezifisch, ein fehlender Nachweis lässt RA nicht ausschließen (5). Zusätzlich kann dieser auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen wie primäres Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus Erythematoses und progressive systemische Sklerodermie positiv sein. Eine weitere Schwäche ist ein mögliches positives Ergebnis bei älteren gesunden Menschen. Etwa 10 % aller Menschen mit 60 Jahren oder älter sind RF-positiv. Trotzdem stellte sich der RF in Studien als ein Prognosemittel dar. Dessen Anstieg geht mit einem schweren Verlauf der Erkrankung und schlechteren Prognose einher (14).

1.6.4.4 Anti-citrullinierte Peptide-Antikörper (ACPA)

ACPA ist ein Oberbegriff und umfasst alle Autoantikörper, die gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin (MCV) sowie gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP) aktiv sind. Lediglich die Prüfung der Antikörper gegen cyclisches Citrullin (Anti-CCP) zur Diagnose und Therapiekontrolle ist Standard. Mit der Sensitivität ähnlich zum RF von 68 % bis 84 % und Spezifität von über 95 % ist Anti-CCP deutlich spezifischer als der RF (5).

Anti-CCP erwies sich als ein guter Indikator für einen möglichen schweren destruierenden Verlauf – mit RF und BSG steigt sogar die Vorhersagewahrscheinlichkeit. Außerdem kann

dieser zur Frühdiagnose der RA dienen. Schon Jahre vor dem Auftreten der ersten Symptome ist dieser bereits positiv (15). Tabelle 3 zeigt ein Prädiktionsmodell für frühe RA.

1.6.4.5 Antinukleäre Antikörper (ANA)

Antinukleäre Antikörper (ANA) ist ein Überbegriff für verschiedene Antikörper, die gegen Antigene im Zellkern gerichtet sind. ANA kann bei bis ca. 30% der RA-Patienten positiv sein. Diagnostisch wird dies bei RA eher zur Differentialdiagnose verwendet. Ein hoch positives Ergebnis spricht mehr für Kollagenose (13).

Symptomatische Kriterien		Positive Laborparameter		
<ul style="list-style-type: none"> • Synovitiden in mehr als zwei Gelenkregionen • Beschwerdedauer gleich oder länger als 6 Wochen • Morgensteife mindestens eine Stunde 		RF	Anti-CCP	RF und Anti-CCP
Wahrscheinlichkeit für	46 %	71 %	80 %	92 %
persistierende Arthritis				
davon werden erosiv	52 %	78 %	86 %	95 %

Tabelle 3: Prädiktionsmodell für frühe RA (16, 17).

1.6.5 Klinische Aktivitätsscores

1.6.5.1 Disease Activity Score 28 (DAS28)

Die im Jahr 1995 veröffentlichte Publikation zu dem Disease Activity Score 28 bzw. Krankheitsaktivitätsscore 28 (DAS28) wurde zur Vereinfachung des schon vorher benutzten DAS44 entwickelt, da es an einem validen und in der Praxis einfach und schnell einsetzbaren Instrumentes zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität fehlte. Die Zahlen 44 und aktuell 28 stehen für die in der Kalkulation zu betrachtenden Gelenke (18). So ein Instrument ist für die Entscheidung des Therapeuten unerlässlich.

Aktuell wird DAS28 mit einer Skala von 0 bis 9,4 wird von EULAR zur Therapiebeurteilung empfohlen. Die EULAR-Response-Kriterien helfen dem Arzt im Therapieverlauf bei der Einschätzung, ob eine Remission eingetreten ist und die verordnete Medikation beibehalten werden oder deren Dosis erhöht bzw. die Medikation gewechselt werden soll. Zu den Kriterien gehören:

- Zahl der geschwollenen Gelenke (max. 28),
- Zahl der druckschmerzhaften Gelenke (max. 28), Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der zu ermittelnden Gelenke,
- Patientenbeurteilung des Schmerzes in der visuellen Analogskala (VAS; 0 bis 100),
- Ergebnis der BSG in mm/h.

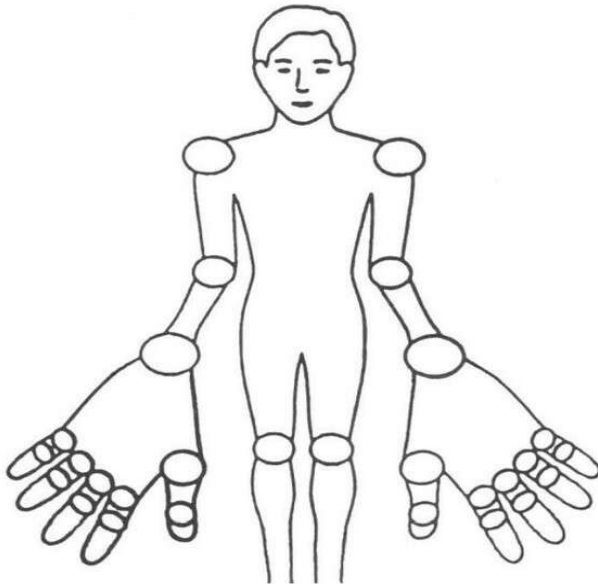


Abbildung 1: Die 28 für DAS28 relevanten Gelenke in einer Übersicht:

Zusammen werden diese errechnet nach einer definierten Formel wie in Tabelle 4 dargestellt. Eine Erweiterung des ursprünglichen DAS28 ist DAS28-CRP, bei dem statt BSG der serologische Parameter CRP eingesetzt wird. Dadurch ändert sich die Formel, Überblick in Tabelle 4.

Die Ergebnisse beider Scores werden im klinischen Alltag gleich interpretiert. Dennoch zeigten Matsui et al., dass bei einer Interpretation der Daten von 3 073 Patienten die Werte von DAS28-CRP niedriger als die des DAS28-BSG waren. Die Langzeitbeobachtung der Therapie ergab eine Überbewertung der Entzündungsaktivität bei Nutzung von DAS28-CRP, mit dem mehr als doppelt so viele Patienten in Remission gingen, verglichen mit einer Bewertung nach DAS28-BSG (19). Diese Fakten ließen sich in weiteren Studien bestätigen. Dies war auch in der Studie von Greenmyer et al. der Fall mit folgendem Ergebnis: Auch bei einer neu begonnenen Immunsuppressionstherapie (therapienaiv) wird die Krankheitsaktivität mittels DAS28-CRP gegenüber dem DAS28-BSG geringer eingeschätzt (20).

Bei DAS28-BSG ist zu beachten, dass sich der BSG-Wert im Alter physiologisch erhöht. Daher kann anhand DAS28-BSG die Remission bei älteren männlichen Patienten unterschätzt werden (21).

Modell	Formell	Krankheitsaktivität
DAS28(-BSG)	$= 0,56 \times \sqrt{TJC28} + 0,28 \times \sqrt{SJC28} + 0,7 \times \ln(BSG) + 0,014 \times VASpat$	$\geq 5,1$ hoch $\geq 3,2$ und $< 5,1$ mittel
DAS28-CRP	$= 0,56 \times \sqrt{TJC28} + 0,28 \times \sqrt{SJC28} + 0,36 \times \ln(CRP + 1) + 0,014 \times VASpat + 0,96$	$< 3,2$ & $\geq 2,6$ niedrig $< 2,6$ keine (Remission)
DAS28: Disease Activity score 28 mit BSG		SJC28: Zahl der geschwollenen Gelenke
DAS28-CRP: Disease aktivty score 28 mit CRP		TJC28: Zahl der druckschmerzhaften Gelenke
BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm/h)		CRP: C-Reaktives Protein
VASpat bzw. VASarzt: Visuelle Analogskala vom Patienten bzw. vom Arzt eingeschätzt.		

Tabelle 4: DAS28 und DAS28-CRP mit Formeln und Interpretation der Krankheitsaktivität (17).

1.6.6 Bildgebende Verfahren

1.6.6.1 Sonographie

Bei der Sonographie geht es um über der menschlichen Hörgrenze befindliche Frequenzen, die als Schallwellen bezeichnet werden. Zur Diagnostik werden zwei verschiedene Methoden genutzt: Die B-Bild-Sonographie (Brightness Scan) oder die Dopplersonographie. Bei der B-Bild-Sonographie werden die vom Schallkopf gesendeten Ultraschallwellen beim Treffen auf eine Oberfläche reflektiert und vom Schallkopf wieder empfangen, während beim Dopplereffekt die Schallwellen auf bewegende Grenzfläche treffen und teilweise reflektiert werden. Durch die Überlagerung der einfallenden und reflektierten Frequenzen entsteht ein Ton bzw. Dopplersignal. Eine graphische und farbliche Darstellung im B-Bild ist die sogenannte Farbdopplersonographie, die ein Teil der neuen Ultraschallgeräte ist (22). Je nach Tiefe der zu untersuchenden Strukturen gibt es außerdem unterschiedliche Schallköpfe. Je tiefer diese liegen, um so niederfrequenter muss der Schallkopf sein. Da aber in der Rheumatologie oft oberflächliche Strukturen wie Fingergelenke und Bänder untersucht werden, reicht schon ein hochfrequenter Schallkopf von 7,5 MHz bis 20 MHz.

Ultraschall bietet sich als sehr gutes diagnostisches Mittel zum Nachweis der Synovialitis an, da die Sensitivität der Ergussdetektion vom Ultraschall in allen Gelenken höher ist als jene von der klinischen Untersuchung. Erosionen bei der frühen RA können mit Ultraschall besser erkannt werden als mit Röntgen (23, 24). Vorteilhaft ist außerdem, dass Ultraschall leicht zugänglich, schnell durchführbar und strahlen-expositionsfrei ist (22).

1.6.6.2 Konventionelle Röntgenuntersuchung

Zur Primärdiagnostik der RA gehört eine dorsovolare Aufnahme in zwei Ebenen von Füßen und Händen sowie bei bestehendem Verdacht auch von der Halswirbelsäule. Ein wichtiger Vorteil der Röntgenuntersuchung ist, dass diese kostengünstig und überall verfügbar ist. Zusätzlich ist diese eine wertvolle objektive Abbildung des Krankheitsverlaufs, wodurch auch die Therapie beurteilt werden kann (22).

Das Vorliegen typisch erosiver Gelenkveränderung wie v.a. Usuren an HG, MCP, PIP oder Metatarsophalangealgelenke (MTP) in symmetrischer Form wäre beweisend für RA. Die Röntgenuntersuchung wird üblicherweise nicht zur Diagnosestellung angewandt, sondern eher zur Differentialdiagnostik und zur Verlaufskontrolle. Auch bei einer aggressiven erosiven RA-Form werden bei ca. drei Viertel der Patienten erst nach einem Jahr Erosionen nachgewiesen (25). Zur Therapiekontrolle gehört außerdem je nach Aktivität der RA-Erkrankung ebenso eine Röntgenaufnahme nach einem halben bis zu einem Jahr (22).

1.6.6.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann durch den hohen Weichteilkontrast und multiplanare Darstellungsmöglichkeiten schon frühe RA-Zeichen wie Gelenkergüsse, Knochen- und Kapselödeme sowie Synovitis darstellen (22). Mit der Röntgendiagnostik sind schon vorhandene Gelenkdestruktionen nachweisbar. Im Vergleich dazu kann eine MRT-Untersuchung auch Weichteilstrukturen und mit dem Kontrastmittel die Inflammation, Knorpel- und Knochenergüsse schon 2 Jahre vorher zeigen (8, 26). Knochenmarködeme in der MRT sind Prädiktoren für Gelenkerosionen im Verlauf der ersten 6 Jahre (27, 28). Die MRT hat eine sehr hohe Sensitivität und eignet sich besser als Anti-CCP zur Bestätigung von RA (29).

In der Primärdiagnostik der RA kommt die Kernspintomographie üblicherweise durch vorhandene Alternativen wie Sonographie und Röntgen sowie durch hohen Zeit- und Kostenaufwand nicht zum Einsatz. Laut aktueller EULAR-Empfehlung sollte diese nur bei trotz der vorhandenen Untersuchungsmethoden unklar bleibender Diagnose angewandt werden (30). Die MRT wird daher als unterstützendes diagnostisches Mittel gesehen und erst dann beauftragt, wenn alle anderen diagnostischen Mittel nicht zur klaren Diagnose geführt haben.

1.6.6.4 Szintigraphie

Bei der Skelettszintigraphie wird intravenös ein Radiopharmakon bzw. Tracer appliziert, das je nach Stoffwechsel meist durch Entzündungsaktivitäten von aktiveren Strukturen wie Weichteilen, Knochen und Gelenken aufgenommen und sich in diesen anhand einer Gammakamera in ihnen schwarz leuchtend darstellt. Zwar hat die Szintigraphie hohe

Sensitivität und Objektivität, wodurch die Entzündungsherde sehr klar erkannt werden. Aber durch die niedrige Spezifität und schlechte anatomische Darstellung kann nicht immer zwischen Arthrose und Arthritis differenziert werden. Darum hat die Szintigraphie an Bedeutung verloren und spielt kaum eine Rolle bei der Frühdiagnostik von RA. Deren Indikationen beschränken sich auf (differential) diagnostische Beurteilung von ossärer Malignität und Knochenfrakturen (17, 22).

1.6.7 Neue innovative bildgebende Verfahren

1.6.7.1 Fluoreszenzoptische Verfahren (Xiralite©-System bzw. Rheumascan©)

Beim Rheumascan handelt es sich um eine fluoreszenz-basierte Darstellung der Hände. Der Farbstoff, Indocyaningrün (ICG) wird intravenös injiziert und die Hände werden direkt mit LED-Lampen bzw. licht emittierenden Dioden im nahinfraroten Bereich mit einer Wellenlänge von ca. 740nm für 6 Minuten lang beleuchtet. Eine Spezialkamera ist am oberen Teil der für äußeres Licht dichten Deckel befestigt und nimmt anhand der Hoch- und Tiefpassfilter die angeregte Fluoreszenz auf. Die Hypervaskularisierung bzw. erhöhte Durchblutung durch entzündliche Aktivitäten spiegelt sich in einer verstärkten Lichtintensität wieder (31). Die mit Xiralite-System publizierten Studien zeigten, dass fluoreszenzoptische Verfahren über eine höhere Empfindlichkeit als klinische und sonographische Untersuchungen sowie MRT-Diagnostik verfügen (32, 33). Dabei muss zwischen drei Phasen unterschieden werden, deren Sensitivität und Spezifität stark variieren: Phase 1 bzw. Anflutungsphase, Phase 2 bzw. Verteilungsphase sowie Phase 3 bzw. Abflutungsphase. Von allen drei Phasen hat Phase 2 die höchste Sensitivität, während Phase 1 die höchste Spezifität aufzeigt (32).

Durch den neu entwickelten Score Fluorescence Optical Imaging Score (FOI) kann die Erkrankung im Verlauf vor und nach Therapie beobachtet werden, um z.B. einen Rückschluss auf den Therapieerfolg zu ziehen (34, 35).

Mit dem muskuloskelettalen Ultraschal als Vergleich lieferte FOI mit dem Rheumascan unterschiedliche Ergebnisse; nicht nur zwischen den drei Phasen, sondern auch zwischen den entzündeten Gelenken. Der FOI-Score korreliert mit klinischer Krankheitsaktivität, Serum-Biomarkern und muskuloskelettalem Ultraschal. Der im Ultraschall dargestellte Schweregrad der Konchenerosionen kann zudem mit FOI gesehen werden (36).

Die Sensitivität und Spezifität des FOI-Verfahrens verglichen mit der MRT variierten je nach Studie sehr stark zwischen 86 % und 63 % für Synovitis bzw. 57,3 % und 92,1 % in neueren Studien (32, 37).

1.6.6.2 Lichtoptisches bildgebendes Verfahren (Photo Optical Imaging)

Beim lichtoptischen bildgebenden Verfahren bzw. Photo Optical Imaging (POI), auch Lichtscan genannt, handelt es sich um eine neue Technik basierend auf einer Einzelgelenkdarstellung der PIP-Gelenke mittels eines Streulichts. Mit der ersten klinischen Verlaufsstudie wurde gezeigt, dass POI verglichen mit einer klinischen Untersuchung entzündliche PIP-Gelenke detektieren sowie eine hohe Sensitivität und Spezifität von 80 % und 89 % aufweisen kann (38). Dabei werden PIP-Gelenke einzeln von drei oben gelegenen Laserdioden mit unterschiedlichen Wellenlängen (670 nm, 820 nm und 904nm) durchleuchtet und von einer Spezialkamera zur Auswertung detektiert. Gelenkveränderungen wie bei einer RA mit Hypervaskularisation, Ödemen und Trübungen verringern sowohl die Absorption als auch die Brechung des Lichts. Im Vergleich zum Ultraschall lagen die Sensitivität und Spezifität von POI bei 74 % und 93 %. Die Übereinstimmung zwischen Dopplersonographie und Lichtscan lag bei 85 % (39).

1.6.8 Optisch-spektrale Transmission (OST)

1.6.8.1 Entwicklung

Während die schon in den 1970er-Jahren zur Brustkrebsdetektion eingesetzte infrarotbasierte Thermographie noch in ihren Anfängen lag (40), wurde diese rheumatologisch zu jener Zeit bereits erprobt. Dabei wurde eine Assoziation zwischen entzündeten und sich somit erwärmenden Gelenken und einer thermographischen Darstellung festgestellt (41). 1974 konnte eine thermographische Knieuntersuchung vor und 7 Tage nach einer Cortisoninjektion bei einer akuten RA belegen, dass diese Technik den Therapieverlauf detektieren und quantifizieren kann (42). Aber die schwache Leistung und hohe Kosten hinderten einen breiten Einsatz (40). Anfang der 1990er-Jahre gab es die ersten Daten zur Verwendung der Infrarot-Bildgebung bei der Diagnostik des Raynaud-Syndroms (43). Im selben Zeitraum wurden Publikationen von Jürgen Beuthan zum neuen Verfahren Infrarot-Diaphanoskopie in der HNO und später auch in der Rheumatologie veröffentlicht. Die Durchleuchtung eines Gewebes mit infrarotem Licht stellte den ersten Baustein eines nichtinvasiven und innovativen Verfahrens dar (44). Die erste klinische rheumatologische Studie zeigte eine klare Differenz in der Lichtabweichung zwischen gesunden und von RA betroffenen Gelenken (45). Studien zu sagittaler laseroptischer Tomographie, dynamischer optischer Tomographie und fusionierter Bildgebung von Laserstreulicht sowie Röntgenstrahlen strebten eine Etablierung dieser Technik an (46-48).

Die in den Niederlanden entwickelte *optisch-spektrale Transmission* wurde 2012 mit einer Beobachtungsstudie vorgestellt. Es wurden bereits mit RA diagnostizierte Patienten mit dem

neuen Gerät untersucht, deren Ergebnisse wurden dann mit denen einer klinischen Untersuchung verglichen. Der zur Untersuchung genutzte Apparat beleuchtete in fünf Zyklen ein PIP-Gelenk und nutzte als Referenzpunkt die Struktur, die distal zwischen PIP- und distalem Interphalangealgelenk (DIP) liegt. Zudem wurde eine venöse Abflussstauung zur Verstärkung des Entzündungseffekts genutzt, wodurch eine Verdeutlichung des Ergebnisses erzeugt wurde. Damit wurde bei den einzelnen Testzyklen zur Stauung des venösen Abflusses die proximal gelegene Blutdruckmanschette am Unterarm alternierend mit Luft gefüllt und abgelassen. Das Ergebnis der Studie stellte eine signifikante moderate Korrelation zwischen den Werten von OST und klinischer Untersuchung fest (49).

Basierend auf der Technik von OST wurde aus dem Messgerät mit Einzelgelenkmessung ein neues Prototypgerät zur Entzündungsbestimmung der MCP-, PIP- und Handgelenke beider Hände und damit insgesamt 12 Gelenke entwickelt (50).

1.6.8.2 Aufbau des OST-Messgeräts (HandScan©)

Technisch vereinfacht besteht das HandScan vorne aus Blutdruckmanschetten zur venösen Blutstauung, einem Laserlicht als Lichtquelle, einer Kamera zum Empfang des Lichts, einer Festplatte zur Speicherung der Informationen sowie einem Monitor zur Bedienung, wie in der schematischen Darstellung in Abbildung 2 zu sehen.

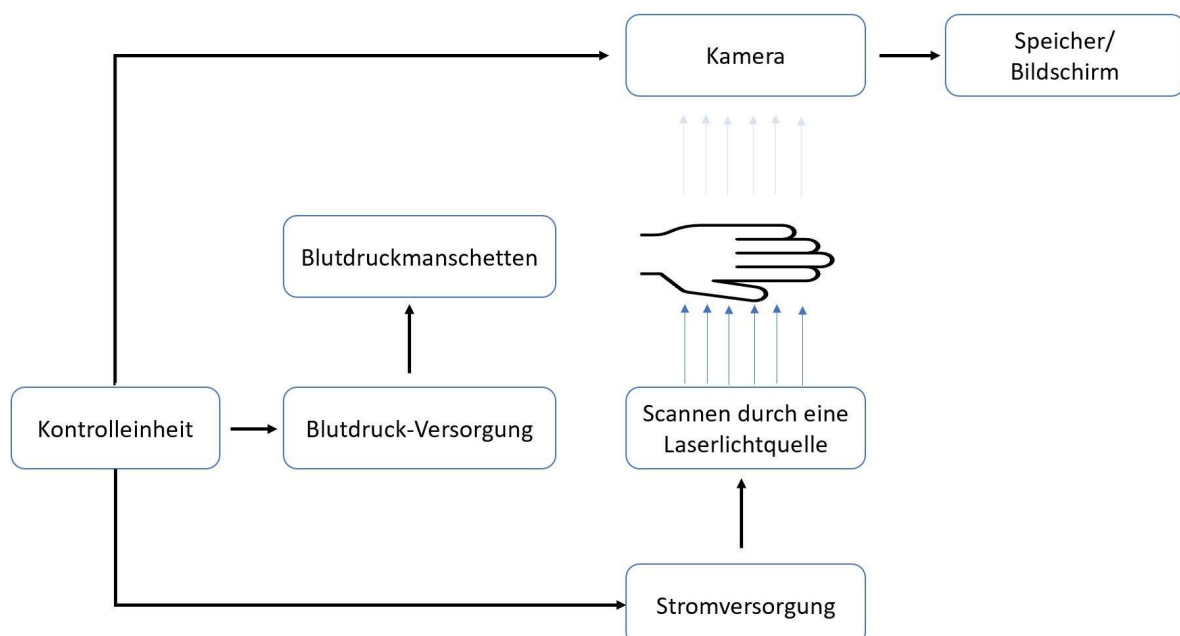


Abbildung 2: Modifizierte und übersetzte schematische Darstellung des HandScans vom User Manual mit freundlicher Genehmigung von Hemics© (51).

In Abbildung 3 ist das HandScan dargestellt. An der vorderen Seite des Geräts befindet sich der Patient, dort sind zwei zylinderförmige Öffnungen für die Hände zu sehen. Diese sind von Blutdruckmanschetten umgeben. Der unter den Händen gelegene Messbereich ist so geformt, dass einzelne Finger in einer vorgesehenen Position gelegt werden können, wie in Abbildung 4 zu sehen. Dabei sorgt die oben gelegene Schutzbedeckung dafür, dass kein äußeres Licht bei der Untersuchung eindringt und das Ergebnis verfälscht.



Abbildung 3: HandScan von außen, Bild: Rheumazentrum, Rheinland-Pfalz.

Das von unten durch die durchsichtige Messfläche gelangte Laserlicht beleuchtet die Hände mit einer Wellenlänge von 660 nm bis 808 nm. Die im inneren Bereich der Schutzbedeckung fixierten zwei Kameras detektieren das rote und nahinfrarote Licht mit der Technik von Complementary Metal-Oxide-Semiconductor (CMOS) und einer Bildfrequenz von vier Bilderrahmen pro Sekunde. Am Gehäuse hängt ein Monitor, der durch einen Touchscreen leicht bedient werden kann. Das Gerät wird außerdem mit Windows 7 betrieben.



Abbildung 4: Position der Hände auf der Messfläche, Bild: Rheumazentrum, Rheinland-Pfalz.

1.6.8.3 Funktion und Bedienung des HandScans©

Das OST-Verfahren funktioniert ähnlich wie bei der Pulsoxymetrie basierend auf der Tatsache, dass das desoxygenierte Hämoglobin im Bereich zwischen rotem und nahinfrarotem Licht mit Wellenlängen von 660nm bis 808nm mehr Licht absorbiert als das oxygenierte Hämoglobin. Da entzündete Gelenke durch den stärkeren Metabolismus mehr desoxygeniertes als oxygeniertes Hämoglobin aufweisen, lassen diese sich mit dem roten und nahinfraroten Licht von gesunden Gelenken unterscheiden (49, 52).

Entscheidend für das OST-Verfahren waren aber die in der Entwicklung gewonnenen Erkenntnisse, auf denen das Funktionsprinzip des Messverfahrens auch beruht: Durch die Unterbrechung des venösen Blutabflusses

- 1- Wird viel mehr Blut in entzündeten Gelenken akkumuliert und
- 2- diese Akkumulation ist außerdem noch schneller als bei gesunden Gelenken (49).

Diese zwei Tatsachen lassen sich physiologisch durch die verstärkte Hämodynamik erklären. Die venöse Blutstauung am Unterarm bewirkt genauso auch eine Blutstauung auf Ebene der Kapillaren. Bei Gesunden wird dies durch Kompensationsmechanismen ausgeglichen, während es bei Patienten mit RA durch Entzündungsmediatoren in den Gelenken zu je nach Entzündungsumfang unterschiedlich starker arteriöler Vasodilatation kommt (53). Das insgesamt mehr gestaute Blut am und um das Gelenk lässt damit weniger Licht durchgelangen

und von der Empfängerkamera aufnehmen. Eine schematische Veranschaulichung dessen ist in Abbildung 5 dargestellt.

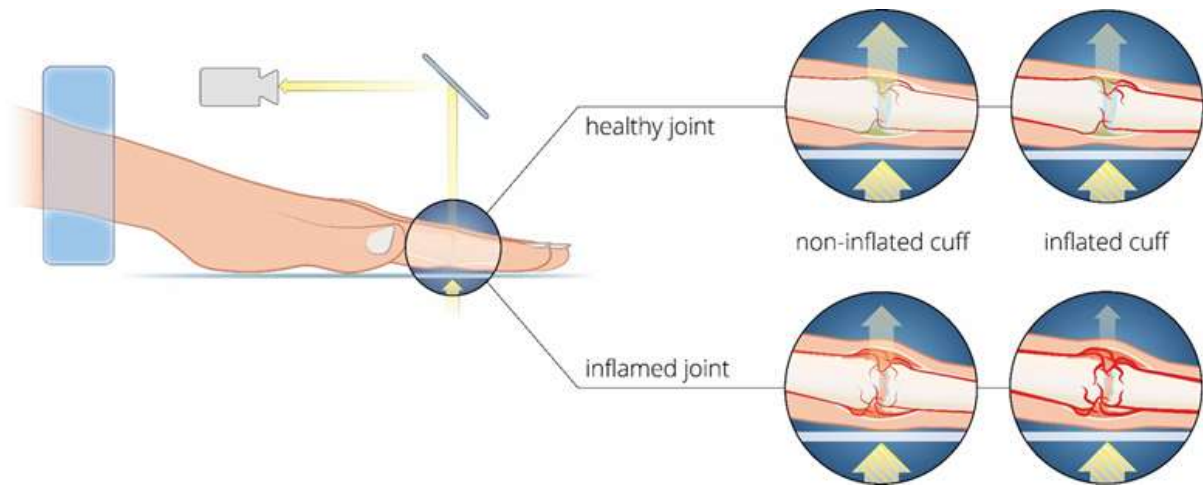


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips des OST-Verfahrens (mit freundlicher Genehmigung von Hemics©).

Vor der Nutzung eines HandScans muss das hochgefahrene System einmal mit einer leeren Messung für ca. 30 Sekunden geeicht werden. Der Proband sitzt auf einem kippstabilen Stuhl und kann seine Hände durch die beiden Öffnungen schieben und auf die Messfläche legen. Durch das Öffnen der Schutzbedeckung können die zu untersuchenden Hände in ihrer Lage kontrolliert werden. Durch die Schließung des Schutzdeckels muss der Raum nicht abgedunkelt werden. Am Monitor kann die Messung gestartet werden. Die Messung dauert 100 Sekunden und wechselt alternierend zwischen den Wellenlängen 660 nm und 808 nm in vier Zyklen: Die erste Phase beginnt mit der Befüllung der Blutdruckmanschetten bis zu einem Druck von 5 mmHg für 10 Sekunden. Es folgt die zweite Phase mit weiterem Druck bis 50 mmHg. Danach geht es in die dritte Phase unter Beibehaltung des Drucks für insgesamt 60 Sekunden. Als vierte und letzte Phase mit einer Dauer von 30 Sekunden wird der Druck auf 5 mmHg zurück abgelassen. Vor der Ermittlung des Ergebnisses wird die Lage der Gelenke auf dem Bild des Geräts anhand der Position der Hände eingeschätzt. Diese lässt sich aber manuell korrigieren, bevor die Analyse gestartet wird, wie in Abbildung 6 dargestellt. Referenzpunkte sind blau markiert.



Abbildung 6: Mögliche Positionierung der Gelenke vor der HandScan-Analyse, grüne Markierungen sind die zu untersuchenden Gelenke und blau markiert sind Referenzregionen, Bild: Rheumazentrum, Rheinland-Pfalz.

Als Ergebnis liegen sowohl ein Bild von den Probandenhänden mit evtl. farbiger Markierung über die Gelenke zur Darstellung der Entzündungsaktivität als auch in der unteren Leiste Zahlen von einzelnen Gelenken, jeweils die Gesamtzahlen der Hände und die Gesamtzahl bzw. der Optical Score beider Hände. Die Farben über die Gelenke sollten über deren Umfang und über deren Farbintensität beurteilt werden. Beispielsweise deutet Gelb auf mehr Entzündung im Vergleich zu Rot hin und rot halbmarkierte Gelenke sind weniger entzündet als gleichfarbige vollmarkierte, ein Beispielbild ist in Abbildung 7 zu sehen.

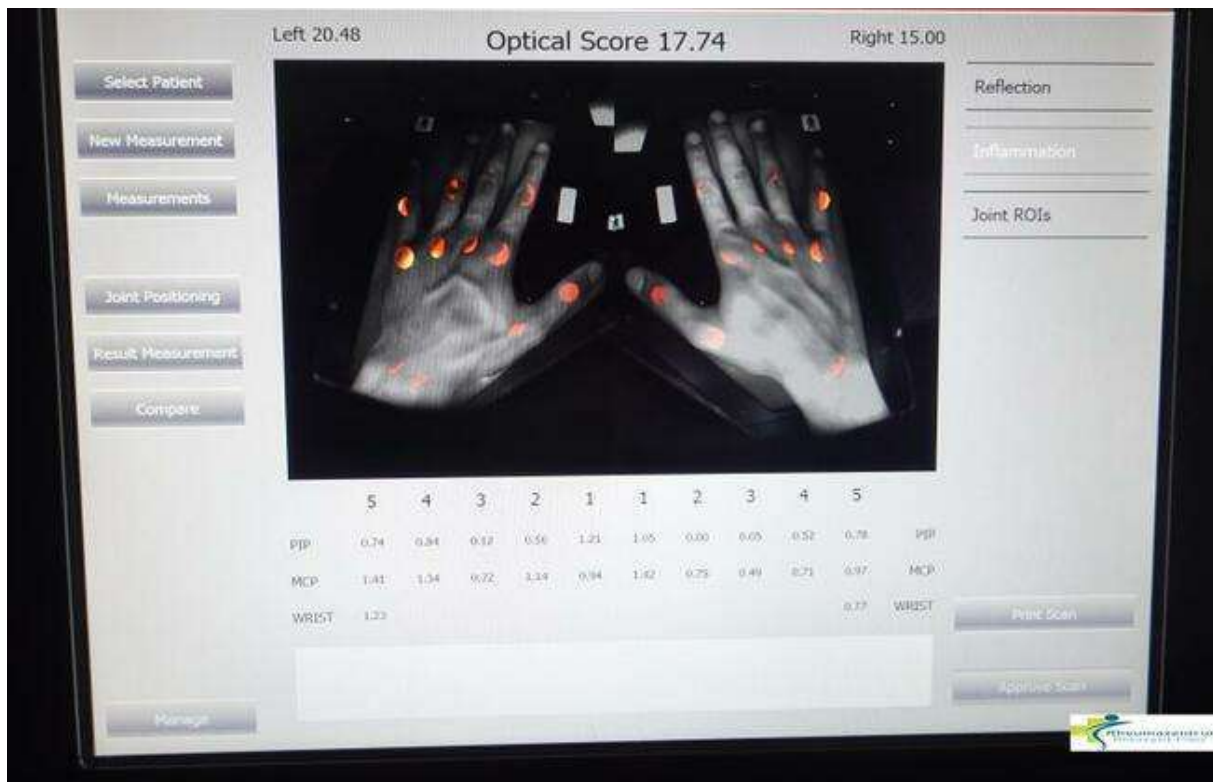


Abbildung 7: Ein HandScan-Ergebnis in Bild- und Zahlenformat, Bild: Rheumazentrum, Rheinland-Pfalz.

Das Ergebnis in Zahlenformat ist ohne eine Einheit und variiert zwischen 0 und 3 pro Gelenk. Aus den elf Gelenken pro Hand wird die Summe mit zwei multipliziert, so wäre ein maximales Ergebnis von 66 möglich. Der mittlere Wert der Summe beider Hände ergibt den Totalscore bzw. Optical Score. Aus eigenen Messungen wird selten ein Totalscore von 30 überschritten.

1.7 Stand der Forschung

Zum Zeitpunkt dieser Dissertation gab es ca. neuen Studien mit klinischen Arbeiten über OST-Technik (49, 50, 54-60). Davon verwendeten sieben Studien ein Mehrgelenke-OST-Gerät.

Bei der klinischen Pilotstudie von 2015 wurden die Ergebnisse des Mehrgelenke-OST-Messgerätes basierend auf einer Leuchtdiode als Lichtquelle mit Ultraschall und MRT unter der Berücksichtigung des DAS28 verglichen. Dafür wurden 59 Patienten mit bekannter RA nach DAS28 unterteilt und zur Kontrolle 10 Probanden mit diagnostisch unklarer Arthralgie und ohne Entzündungszeichen aufgenommen. Es wurden die einzelnen Gelenke ausgewertet und nicht die Gesamtwerte der Hände bzw. der Totalscore. Die Korrelation zwischen OST-Werten und Ultraschall war stärker als die mit der klinischen Untersuchung (geschwollene Gelenke). Dies reflektierte sich dies auf die Sensitivität, nicht aber auf die Spezifität. Das Ergebnis des OST-Messgerätes variierte je nach Gelenk. Dessen Genauigkeit bzw. Accuracy

von den distal gelegenen Gelenken war besser als von den proximalen. Besonders die anatomischen Gegebenheiten durch die Dicke und schlechte Durchgängigkeit des Lichts beim Handgelenk bedingten vermutlich die schlechteren Werte (50).

In einer weiteren mit 62 RA-Patienten durchgeführten Studie zum Vergleich der OST-Messung mit der Sonographie wurden ausschließlich die farbkodierte Dopplersonographie eingesetzt. 94% der Patienten hatten krankheitsmodifizierende Antirheumatika bzw. Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD) als Medikation. Eine Prüfung der Sensitivität und Spezifität anhand potenzieller Cut-Off-Werte bei der OST-Messung zeigte neuere potenzielle Cut-Off-Werten mit besserer Sensitivität, v.a. in den proximalen Gelenken (57).

Durch den Wechsel der Lichtquelle von LED zu Laserlicht bei dem neuen und unter dem Namen HandScan kommerziell erhältlichen OST-Messgerät (von Hemics©, in den Niederlanden) konnte eine Querschnittsstudie mit 50 RA-Patienten belegen, dass die *Fläche unter der Kurve* bzw. die *Area Under the Curve (AUC)*, von der OST-Messung bei einzelnen Gelenkgruppen angestiegen ist. Am stärksten war dies bei Handgelenken mit einem Anstieg um 11 % auf 74 %. Die Sensitivität und Spezifität des OST-Werts mit der Sonographie als Referenz lagen bei 60 % und 89 % (55).

Eine Studienanalyse von 50 Arthrose-Patienten mit klinisch vorhandener Gelenkschwellung an der Hand prüfte, ob HandScan im Vergleich zu Sonographie bei Arthrose Synovitis detektieren kann. Trotz vorhandener geschwollener Gelenke wurde bei nur 6,7 % der Gelenke (von insgesamt 1 503 Gelenken) eine Synovitis gefunden. Das Ergebnis spiegelt sich im HandScan-Ergebnis wider, bei dem der OST-Mittelwert aller Gelenke mit 9,27 bei Arthrose-Patienten im unteren Bereich lag. Eine signifikante starke Korrelation des HandScans mit Ultraschall war bei PIP-Gelenken zu erkennen, jedoch nicht bei Hand- und DIP-Gelenken. Parallel dazu war auch die AUC des OST-Werts der PIP-Gelenke signifikant mit 0,74 und 0,69, dagegen ergab sich keine Signifikanz bei DIP- und Handgelenken (54).

Die bis dato größte HandScan-Studie wurde im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz (Bad-Kreuznach) durchgeführt und schloss 168 RA-Patienten und 114 Kontrollprobanden ein. Eine Subgruppe von 59 Patienten wurde darüber hinaus mittels Gelenksonographie untersucht. Diese prüfte das diagnostische Potenzial des HandScans. Hierbei konnten unter anderem die Ergebnisse der publizierten Studien bestätigt werden. Die AUC lag leicht niedriger bei 0,71, die Sensitivität und Spezifität betragen 62 % und 72 %. Der OST-Medianwert ergab in der RA-Gruppe 14,55 und in der Kontrollgruppe 10,32. Allerdings ist zu erwarten, dass der OST-Wert in der RA-Gruppe durch hohe Prozentzahl der RA-Patienten unter antirheumatischer Therapie mit DMARD und JAK-Inhibitoren mit 68,9 % bzw. niedrigdosierter Glukokortikoiden mit 78,1 unterdrückt wurde. Außerdem konnte im Rahmen der Studie zum ersten Mal bei der Beziehung zwischen OST und klinischen Parametern (Alter, BMI, CRP, BSG, Zahl der

geschwollenen und schmerzhaften Gelenken, DAS28-BSG und -CRP sowie VAS) eine moderate bis schwache signifikante Korrelation gezeigt werden. Bei der Analyse einer aktiven RA-Subgruppe von 98 Patienten mit mind. einem geschwollenen Gelenk und der Kontrollgruppe lag die AUC mit 0,76 und die Sensitivität mit 72 % höher, dagegen die Spezifität mit 71 % leicht niedriger (58).

Die erste sechsmonatige Beobachtungsstudie untersuchte das Potenzial des HandScans zur Überwachung von Entzündungsaktivität bei RA wie aktuell mit DAS28. Die 64 aufgenommenen Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: eine mit früher RA und somit ohne Medikation und eine andere mit behandelter, aber wieder aktiver RA. Die vier Messungen über 6 Monate ergaben zwar eine signifikante moderate Korrelation von OST mit DAS28 und geschwollenen Gelenken, aber OST konnte keine signifikante Vorhersage über EULAR-Response-Kriterien (DAS28) nach 3 oder 6 Monaten geben (59).

Eine aktuelle retrospektive Studie aus einer Kooperation zwischen dem Universitätskrankenhaus in Utrecht und dem Rheuma-Zentrum in Bad-Kreuznach versucht, die Entwicklung und Validierung eines zur Krankheitsaktivität objektivierenden Modells mittels des OST-Werts ähnlich wie dem von EULAR empfohlenen DAS28-Score zu erzielen. Dafür wurden 1 505 Patienten aufgenommen, davon 817 zur internen und 151 zur externen Validierung sowie 1 272 zur Entwicklung des Scores.

Eines der entwickelten Modelle ist *DAS-OST*. Dieses beinhaltet den *OST-Wert*, *männliches Geschlecht*, *BSG-Wert* und *PGA-VAS*. Parallel dazu gab es zwei weitere Modelle: *DAS-OST (JC)* mit der Zahl der im HandScan aktiven Gelenke statt des OST-Werts und *DAS-OST ohne PGA-VAS*.

Von den drei Modellen hatten *DAS-OST* sowie *DAS-OST (JC)* sowohl bei der internen als auch bei der externen Validierungsgruppe (Bad Kreuznach) mit einem AUC-Wert von über 0,90 bei Patienten mit Remission, niedriger sowie hoher Krankheitsaktivität am besten abgeschnitten. Außerdem zeigte die Interklassenkorrelation (ICC) zwischen *DAS-OST* und DAS28 mit 0,88 eine hohe Übereinstimmung (60).

Eine aktuell laufende randomisierte kontrollierte doppelt verblindete Studie (RCT), die national-multizentrisch durchgeführt wird, untersucht über 18 Monaten an 61 Patienten die Remissionskontrolle mit HandScan im Vergleich zu den mit von ACR/EULAR seit 2010 empfohlenen leitliniengerechten Parametern. Therapeutisch wird nicht zwischen beiden Gruppen unterschieden. Die Ergebnisse dieser Studie sind noch ausstehend (56).

1.8 Problemdarstellung

Ein Schwerpunkt der aktuellen rheumatologischen Versorgung ist die möglichst frühe Erkennung der Erkrankung. Dafür wurde nach den nationalen und internationalen Leitlinien ein optimales Zeitfenster gewählt, das 12 Wochen bis zur Therapieeinleitung beträgt und als ‚window of opportunity‘ bezeichnet wird. In dieser Zeit besteht die beste Ausgangslage, um Remission ohne unerwünschte Folgen zu erreichen. Allerdings zeigten die Daten der Versorgungsforschung in der Rheumatologie von 2010, dass 61 % der Patienten mit RA-Beschwerden nicht innerhalb dieses Zeitfensters des window of opportunity von einem Rheumatologen gesehen wurden (61).

Eine niederländische Studie zur Prüfung des Einflusses eines verspäteten Therapiebeginns zeigte, dass nur 31% der RA-Patienten innerhalb der ersten 12 Wochen behandelt wurden. Dagegen hatten die restlichen Patienten mit einer Behandlungsverzögerung von mehr als 12 Wochen eine signifikante Hazard Ratio von 1,87 für das Nichterreichen einer DMARD-freien Remission sowie eine um 1,3 erhöhte Rate an radiologischen Destruktionen innerhalb von 6 Jahren. Dies veranschaulicht, dass die Versäumnisse in der Therapie nicht mehr über die Jahre aufgeholt werden können (62).

Eine Umfrage der Deutschen Rheuma-Liga ergab, dass ca. 50 % der befragten Patienten 4 Monate oder noch länger gewartet haben, bis sie eine Diagnose von einem Rheumatologen erhalten haben (63).

Laut der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) liegt die Zahl der Rheumatologen mit 750 Fachärzte bei etwa der Hälfte der 1 350 notwendigen Spezialisten zur Gewährleistung einer guten Versorgung (64).

Somit muss der große Versorgungsbedarf deutlich aufgeholt werden. Dafür bietet sich v. a. kurzzeitig der Rückgriff auf innovative diagnostische Mittel an, um die Patientenversorgung zu verbessern.

1.9 Ziel der Arbeit

Nach aktuellem wissenschaftlichem Stand gibt es noch keine Daten zur Feststellung des Cut-Off-Werts des HandScans zur Diagnosestellung einer RA. Diese klinische Studie hat das Ziel verfolgt, den OST-Cut-Off-Wert bei RA zu ermitteln. Davor war die Hypothese zu beantworten, ob die Verteilung der OST-Werte zwischen RA- und Kontrollgruppe gleich ist. Nur mit einem klar definierten Cut-Off-Wert für RA sind die OST-Ergebnisse klinisch zu verwerten. Diese Arbeit wurde konzipiert, um den prädiktiven OST-Wert für die RA zu bestimmen.

Da noch wenige Daten zu Störfaktoren bei OST vorhanden waren, wurde ferner auch eine mögliche Interaktion zwischen OST und klinisch erhobenen Parametern untersucht. Es wurde ein Abschätzungsmodell mit OST zur Ermittlung des RA-Risikos entwickelt.

Fernziel dieser Arbeit war es darüber hinaus, das OST-Messverfahren mittels HandScans für die frühe Diagnostik und die Kontrolle von Krankheits- bzw. Therapieverlauf der RA nutzbar zu machen.

2 Methoden

2.1 Untersuchungsdesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine explorative klinische Studie von 03.2018 bis 10.2019. Dazu wurden drei Gruppen geplant:

1. Eine Gruppe mit neudiagnostizierter RA.
2. Eine Gruppe mit gesunden Probanden.
3. Eine Gruppe mit Patienten ohne systemisch-entzündliche Aktivitäten.

Zur Rekrutierung der ersten Gruppe wurden mit Verdacht auf RA ambulant und stationär aufgenommene Patienten akquiriert.

Die Kontrollprobanden bestanden aus freiwilligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Rheumazentrums Rheinland-Pfalz.

Zur Verhinderung einer möglichen Verzerrung der Daten bei einem alleinigen Vergleich zwischen einer Gruppe mit einer neudiagnostizierten RA- und einer Kontrollgruppe wurde eine Patientengruppe ohne Gelenkentzündungen an den Händen hinzugefügt. Dafür eigneten sich Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS).

Alle Studienteilnehmer wurden durch direkte Ansprache rekrutiert. Zur Aufnahme in die Patientengruppe wurden die folgende Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt, siehe Tabelle 5.

Einschlusskriterien für frühe RA	Einschlusskriterien für FMS
<ul style="list-style-type: none">• Mindestens ein geschwollenes bzw. druckschmerzhaftes Gelenk.	<ul style="list-style-type: none">• ACR-Kriterien für FMS von 2016 oder schon gestellte Diagnose.
<ul style="list-style-type: none">• Verdacht auf rheumatoide Arthritis.	
<ul style="list-style-type: none">• Alter zwischen 18 und 90 Jahre.	
Ausschlusskriterien für frühe RA	Ausschlusskriterien für FMS
<ul style="list-style-type: none">• Diagnose schon bekannt.	<ul style="list-style-type: none">• Mindestens ein geschwollenes Gelenk.
<ul style="list-style-type: none">• Metallteile in bzw. an den Händen (wie z. B. ein nicht entfernbarer Ring).	
<ul style="list-style-type: none">• Operativer Eingriff bzw. Trauma an den Händen in den letzten 6 Monaten.	
<ul style="list-style-type: none">• Therapie mit Immunsuppressiva, darunter Cortison.	
<ul style="list-style-type: none">• Tätowierung an den Händen.	
<ul style="list-style-type: none">• Lichthypersensibilität bzw. photodynamische Therapie.	
<ul style="list-style-type: none">• Eine andere rheumatische Erkrankung bekannt.	

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

2.2 Untersuchungsablauf in der Studie

Im Rahmen der Neuaufnahme wurden ambulante und stationäre Patienten ärztlich untersucht. Wenn bei einem Patienten die Arbeitsdiagnose RA bzw. FMS lautete, wurden bei diesem die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Ein wichtiges und häufiges Ausschlußkriterium bei RA-Patienten war die vom Hausarzt verordnete Cortisoneinnahme. Ein Überblick über den gesamten Studienablauf ist in Abbildung 8 dargestellt. Es war für die Studie keine Voraussetzung, dass die Patienten in der FMS-Gruppe ausschließlich neudiagnostiziert sein mussten. Daher wurden auch Patienten mit bekannter FMS in die Studie aufgenommen.

2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Anhand der Anamnese und einer klinischen Untersuchung war es möglich, eine Verdachtsdiagnose zu stellen. Während klinisch eine nicht durch ein Trauma erklärbare symmetrische Gelenkschwellung u. a. an den MCP- und PIP- und Handgelenken ein wichtiges Indiz für RA war, stand für FMS die Anamnese im Vordergrund sowie der Ausschluss einer Gelenkschwellung.

2.2.2 Laboruntersuchungen

Zur Prüfung der jeweiligen Arbeitsdiagnose und zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen wurden durch eine Blutentnahme vor allem folgende Laborwerte bestimmt: BSG, CRP, Rheumafaktor, Anti-CCP für RA, ANA sowie Harnsäure zum Ausschluss von Kollagenose und Kristallarthropathie.

2.2.3 Bildgebende Verfahren

Im Rahmen der Diagnostik wurden Röntgenaufnahmen der Hände und Füße angefertigt.

RA-Patienten erhielten bei geschwollenen Gelenken zur Objektivierung des klinisch erhobenen Ergebnisses auch eine Ultraschaluntersuchung der jeweiligen geschwollenen Gelenke.

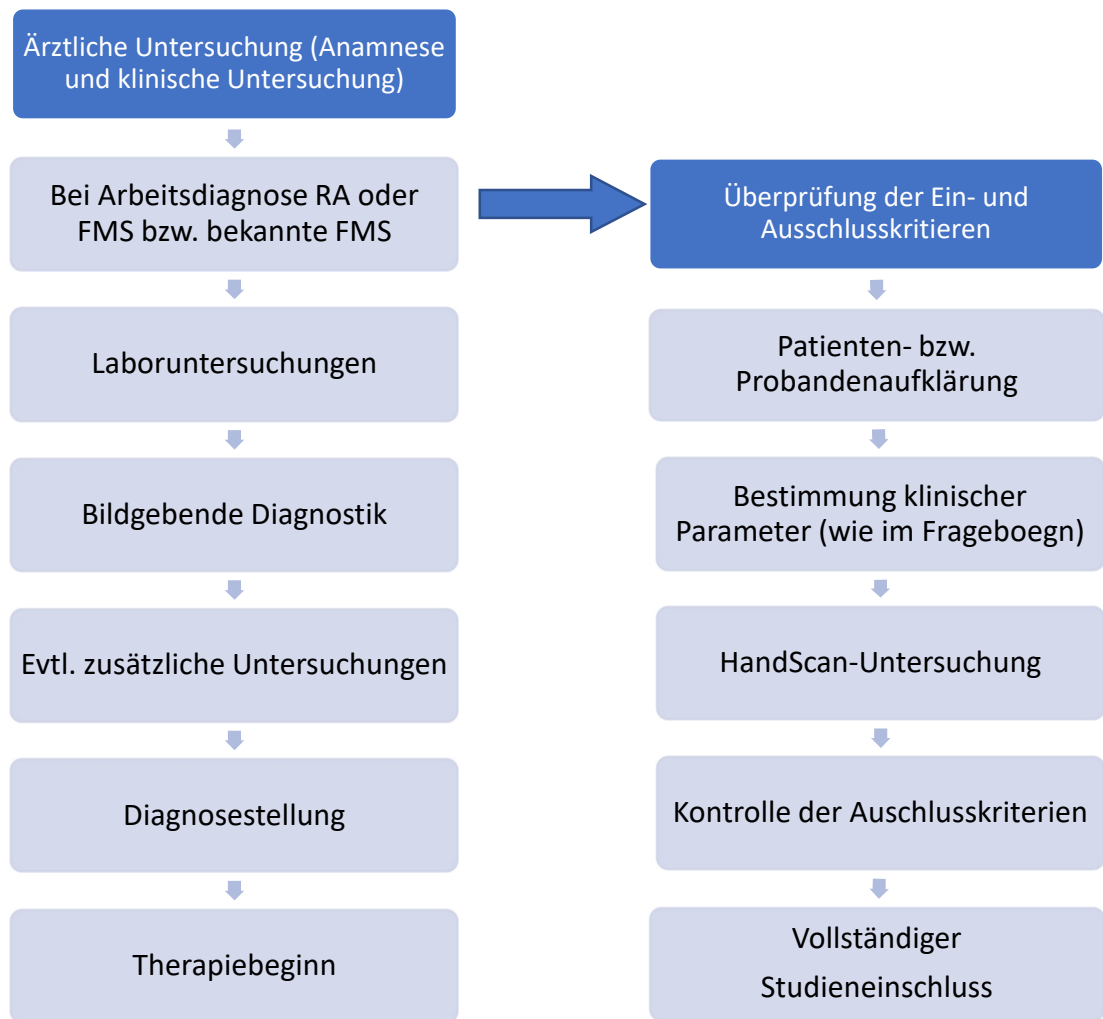


Abbildung 8: Untersuchungsablauf der Studie, die bei der ersten ärztlichen Untersuchung gestellte Verdachtsdiagnose ermöglicht die Aufnahme in den Studienalgorithmus.

2.2.4 Diagnosestellung

Im Laufe des stationären Aufenthalts bzw. der ambulanten Betreuung wurden die Patienten mit Verdacht auf RA nach den ACR/EULAR-Kriterien von 2010 diagnostiziert. Bei Patienten mit Verdacht auf FMS mussten andere potenzielle Ursachen wie Kollagenosen ausgeschlossen werden. Falls andere Diagnosen nicht zutreffend waren, konnte die FMS Diagnose Fibromyalgiesyndrom anhand der ACR-1990-Klassifikationskriterien oder der vorläufigen modifizierten ACR-2010-Kriterien klinisch gestellt werden. Diese Kriterien sind als Haupt- und Nebenkriterien in der Tabelle 6 formuliert und mussten beide für die Diagnose erfüllt sein (65).

Erst wenn die Diagnose RA oder FMS lautete bzw. FMS bekannt war, wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Falls die Diagnose eine andere war, wurden die Patienten nach den Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen.

	ACR-1990-Klassifikationskriterien.	Modifizierte diagnostische Kriterien.	vorläufige ACR-2010-Kriterien.
Hauptkriterien	Chronische Schmerzen (definiert über 3 Monate) in drei obligate Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Achsenskelett (in HWS, CWS, BWS oder im vorderen Brustkorb) - rechte sowie linke Körperhälfte - oberhalb bzw. unterhalb der Taille. 	> Regionaler schmerz mit mindestens 7 Schmerzorten von 19 in der regionalen Schmerzskala.	
Nebenkriterien	Druckschmerzen von mind. 11 der 18 Tenderpoints.	> Symptomschwere mit mindestens Score 5.	

Tabelle 6: ACR-Klassifikationskriterien zur Diagnostik von FMS aus 1990 und 2010, dabei sind beide gültig (65).

2.2.5 Therapiebeginn

Da alle Patienten im Rahmen der Diagnostik eine HandScan-Untersuchung erhielten, musste die medikamentöse Therapie für die Patienten nicht verzögert werden. Im Rahmen der Diagnostik wurde bereits mit der physikalischen Therapie begonnen, wie Thermotherapie, Elektrotherapie und Massagetherapie. Die HandScan-Untersuchung wurde mit zeitlichem Abstand von mindestens 60 Minuten nach den physikalischen Therapien durchgeführt.

2.3 Prüfung des Studieneinschlusses und HandScan-Untersuchung

Die Patienten mit Verdacht auf RA oder FMS bzw. bekannter FMS wurden auf die Ein- und Ausschlusskriterien kontrolliert. Danach wurden diese durch ein kurzes Gespräch aufgeklärt und bei Bedarf wurde ihnen ausreichende Zeit gewährt, eine Entscheidung zu treffen. Nachdem diese ihr Einverständnis abgegeben und ihre Einwilligung schriftlich bestätigt hatten, erfolgte die HandScan-Untersuchung. Dafür setzten sich die Patienten auf einen Stuhl und schoben ihre Hände durch die beiden zylinderförmigen Öffnungen und legten diese auf die Messfläche.

Zur gleichen Zeit konnte der Untersucher durch Öffnen der Schutzdeckel die Händeposition kontrollieren und evtl. in die richtige Position legen.

Erst mit geschlossenem Deckel konnte dann durch das Drücken auf *Start* die Analyse gestartet werden. Die Patienten merkten im Rahmen der vier Zyklen (siehe Kapitel 1.6.8.3), wie sich

Blutdruckmanschetten an die Unterarme drückten. Die venöse Blutstauung verstärkte die mögliche Entzündung und verdeutlichte diese. Mit dem ersten Zyklus gelangte das Laserlicht alternierend zwischen den Wellenlängen 660 nm und 808 nm durch die MCP-, PIP- und Handgelenke und wurde von zwei Spezialkameras aufgenommen.

Das Ergebnis erschien am Monitor und wurde vom Untersucher eingetragen. Genauso wurden die Basisdaten wie Größe und Gewicht für den Body-Mass-Index (BMI) und ein Vorhandensein von möglichen Erkrankungen wie Diabetes, Bluthochdruck und Raynaud-Symptomatik anhand eines Fragebogens systematisch beurteilt.

Die Variable *Raynaud* beschrieb hier die Raynaud-Symptomatik und nicht das Raynaud-Syndrom, weil die Variable anamnestisch anhand des Fragebogens erhoben wurde. Die Absicht dieses Vorgehens war die Möglichkeit zur Erfassung von Probanden ohne Raynaud-Diagnose, darunter evtl. Probanden aus der Kontrollgruppe.

Für *DAS28-BSG* wurden die *schmerzhaften und geschwollenen Gelenke*, *VAS*, *BSG* und *CRP* erhoben.

In Abbildung 9 ist der Fragebogen für Patienten dargestellt. Parallel gab es auch einen Fragebogen für Gesunde, der sich im Abbildungsanhang 1 befindet.

Zur Bewertung möglicher Einflüsse auf das Ergebnis wurden alle eingenommenen Medikamente wie u.a. Cortison sowie der Raucherstatus dokumentiert.

Die Variable *Handumfangmittelwert beider Hände (HU-MW)* wurde durch eine Auswertung der HandScan-Ergebnisse von der Gerätentwicklungsfirma Hemics© in den Niederlanden ermittelt. Diese ist durch anonyme Verschlüsselung der Daten übermittelt worden.

Studienpatient

Datum.....

Name..... Hemics-ID..... Patient-ID.....

Geb.Dat: Alter.....

Größe.....cm Gewicht.....kg BMI:.....

Diagnose.....

Seronegativ Seropositiv: RF Anti-CCP ANA ENA ds-DNA

Erstmanifestation..... Erstdiagnose..... In Behandlung seit:.....

Raynaud Syndrom ja nein

Diabetes ja nein

Bluthochdruck ja nein

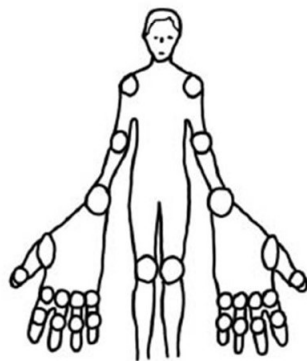
Raucher: ja nein Jahre:..... Anzahl:..... Pack Years:.....

Medikation:

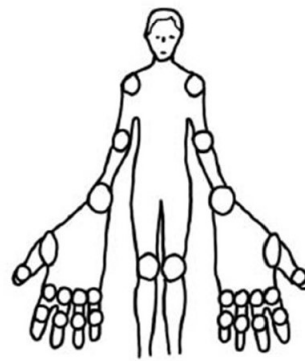
Kortison: ja nein Dosis:.....mg seit wann:.....

Basismedikamente:.....

DAS28



Druckschmerz



Geschwollen

Umfang HG
re li

Schmerzen /100

Wann wurde Blut entnommen: Labor: BSG..... CRP.....

DAS28-BSG:

Untersuchungen: US ja nein

Schon mal untersucht mit HandScan: nein / Ja, welches Mal ist dieses _____

UmUhr Optical Score Gesamt: Links..... Rechts.....

Abbildung 9: Fragebogen für Studienpatienten.

2.4 Stichprobenbeschreibung

In der Zeit zwischen 2018 und 2019 wurden insgesamt 323 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Davon waren 72 Patienten mit RA und 67 mit FMS diagnostiziert.

Die restlichen 184 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen und in folgende Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 7):

Die Kategorie *Enddiagnose unklar* mit 10 Patienten beinhaltete Patienten, die nach der ambulanten Vorstellung nicht mehr erschienen sind bzw. bei denen mehr als eine rheumatische Diagnose in Verdacht stand.

Bei 41 Patienten der Gruppe *keine rheumatische Erkrankung* wurde nach ambulanter Vorstellung und weiteren Untersuchungen kein Hinweis auf eine rheumatische Erkrankung festgestellt.

22 der Patienten bekamen später die Diagnose RA bestätigt und wurden wegen einer laufenden Cortisontherapie aus der Studie ausgeschlossen.

Die dritthäufigste Diagnose unter den Studienteilnehmern nach RA und FMS war *Psoriasisarthritis*, gefolgt von *Arthrose*.

Unter Kollagenosen mit 21 Patienten standen verschiedene Diagnosen, die hier nach Auftrittshäufigkeit aufgezählt werden: *systemische Sklerose*, *Sjögren-Syndrom (primäre oder sekundäre)*, *Crest-Syndrom*, *Sharp-Syndrom* sowie *Mischkollagenose*

Bei einigen Patienten mit FMS bzw. RA stand eine andere rheumatische Erkrankung fest bzw. kam dazu, diese wurden entsprechend den Ausschlusskriterien ausgeschlossen und sind in der Tabelle unter der jeweiligen zusätzlichen Diagnose aufgeführt. Das betraf v.a. Patienten mit bekannter FMS, bei denen zusätzlich eine Arthrose festgestellt wurde.

Die Geschlechterverteilung war bei den aufgelisteten rheumatischen Erkrankungen zugunsten der Frauen verschoben, Ausnahme war *Kristallarthropathie*. In der *FMS- und Kollagenose-Gruppe* war der Frauenanteil mit 90 % sehr hoch.

Das *Alter* lag bei Betrachtung aller Kategorien zusammen mit einem Median 57 Jahre (51-63 Jahre, IQR). Dagegen waren Patienten mit *axialer Spondylarthritis* mit einem Medianalter 44 Jahre (30-59 Jahre, IQR), dies entsprach aber dem Manifestationsalter der Erkrankung (66).

Der Median des *BMI* lag bei fast allen Gruppen mit 28 kg/m² (24-32 kg/m², IQR) im Übergewicht, Patienten mit *Kristallarthropathie* und *Psoriasisarthritis* befanden sich mit einem Median von 30 kg/m² (25-34 kg/m² bzw. 24-33 kg/m², IQR) im Grenzbereich zu Adipositas Grad I (30-35 kg/m²).

Die Prävalenz vom *Bluthochdruck* unterschied sich stark. Während bei Patienten mit *Arthrose und Kristallarthropathie* der Wert mit 71 % recht hoch war, war dieser bei *axialer Spondylarthritis* mit 25 % relativ niedrig.

Die Zahl der Diabetiker und Raucher schwankte zwischen den erhobenen Gruppen: Bei *axialer Spondylarthritis* gab es keine Diabetiker, aber mit 42 % die höchste Prozentzahl an Rauchern. Das könnte im Zusammenhang mit dem Manifestationsalter stehen. Mit 29 % Diabetikern und einem Anteil von 71 % mit Hypertonie hatte die *Kristallarthropathie-Patientengruppe* viele chronisch Erkrankte.

Patienten mit *PMR* zeigten mit einem Median von 11 (7-14, IQR) für schmerzhafte Gelenke die größte *Anzahl an schmerzhaften Gelenken* unter allen Gruppen, gefolgt von *Arthrose* und *FMS* mit einem Median von 9 (3-21, IQR) und 8 (3-16, IQR). Dagegen hatten nur Patienten mit *RA* und *PMR* einen positiven Median mit 2 geschwollenen Gelenken (0-6 bzw. 0-3, IQR).

Der Median der VAS lag bei *FMS*-Patienten mit 65 (40-80, IQR) am höchsten, verglichen mit dem Durchschnitt der Summe aller Gruppen mit einem Median von 50 (30-70, IQR).

Der OST-Mittelwert war in der *Kristallarthropathie-Gruppe* mit 16,96 ($\pm 5,1$) am höchsten, gefolgt von der *RA-Gruppe* mit 16,8 ($\pm 5,5$). Im Vergleich dazu war der OST-Mittelwert der *RA-Gruppe unter Cortisontherapie* mit 14,9 ($\pm 6,8$) viel niedriger.

Patienten mit *Kristallarthropathie* zeigten mit durchschnittlich vier entzündeten Gelenken so viele wie bei *RA*. Es bestand bei den Patienten mit *Kristallarthropathie* die größte Differenz im OST-Wert zwischen beiden Händen. Der OST-Mittelwert der linken Hand lag bei 15,9, jener der rechten Hand bei 17,6. Dies lässt sich darauf schließen, dass viele der Patienten mit *Kristallarthropathie* sich bei der Aufnahme sich in einem akuten Schub befanden. Zusätzlich könnten die auffällig hohen OST-Werte in der *Kristallarthropathie* durch die relativ geringe Patientenzahl ($n = 21$) bedingt gewesen sein.

Patienten mit *Polymyalgia rheumatica und Psoriasisarthritis* wiesen mit 15,7 ($\pm 4,7$) bzw. 15,4 ($\pm 4,9$) relativ hohe OST-Mittelwerte auf.

Eine Übersicht über alle aufgenommenen Patienten zeigt Tabelle 7.

Enddiagnose	Anzahl der Patienten	Frauenanteil (in %)	Alter in Jahre Median (1.-3., IQR)	BMI (kg/m ²) Median (1.-3., IQR)	Bluthochdruck in %	Diabetes in %	Raucher in %	Zahl der schmerz. G. (von max. 28) Median (1.-3., IQR)	Zahl der gesch. G. (von max. 28) Median (1.-3., IQR)	Visuelle Analogskala (von max. 28) Median (1.-3., IQR)	OST-Gesamt MW \pm SD
RA	72	65	57 (53-70)	27 (24-31)	33	13	21	6 (1-8,5)	2 (0-6)	50 (38-70)	16,8 \pm 5,5
FMS	67	90	51 (45-58)	28 (24-32)	36	15	27	8 (3-16)	0 (0-0)	65 (40-80)	11,2 \pm 3,7
Mit Cortison eingewiesene RA-Patienten	22	64	63 (59-70)	26 (23-29)	46	14	18	5 (0-9)	1 (0-2)	40 (10-60)	14,9 \pm 6,8
Arthrose	24	83	61 (56-68)	28 (25-39)	71	17	17	9 (3-21)	0 (0-0)	50 (30-70)	14,3 \pm 4,1
Kristallarthropathie	21	28,6	68 (58-76)	30 (25-34)	71	29	5	2 (0-9)	0 (0-3)	50 (20-70)	16,96 \pm 5,1
Polymyalgia rheumatica	2	50	76 (74-78)	28 (27-30)	50	50	0	11 (7-14)	2 (0-3)	60 (40-80)	15,7 \pm 4,7
Psoriasisarthritis	31	58	52 (46-57)	30 (24-33)	48	16	26	3 (1-6)	0 (0-1)	40 (30-70)	15,4 \pm 4,9
Axiale Spondylarthritis	12	66,7	44 (30-59)	27 (23-29)	25	0	42	1 (0,5-3)	0 (0-0)	30 (13-50)	14,7 \pm 5,7
Kollagenose	21	90	58 (50-66)	29 (23-34)	48	5	5	1 (0-3)	0 (0-0)	50 (10-60)	12,4 \pm 4,1
Enddiagnose unklar	10	37,5	57 (42-59)	26 (21-30)	75	25	0	4 (0-11)	0 (0-2)	43 (30-70)	15,35 \pm 4,7
Keine rheumatische Erkrankung	41	61	51 (39-62)	27 (24-32)	34	10	29	4 (0-5)	0 (0-0)	40 (10-60)	13,9 \pm 5,8
Durchschnitt der Summe	323	61	57 (51-63)	28 (27-29)	49	18	17	4 (2-8)	0 (0-0)	50 (40-50)	14,7 \pm 1,7
Ausgeschlossen aus der Analyse											

Tabelle 7: Übersicht über alle in die Studie aufgenommenen Patienten. Zahl der schmerz. und gesch. G.: Zahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke; MW: Mittelwert.

2.4.1 Charakteristika der Studienteilnehmer

Nach Datenerhebung haben mehr FMS- als RA-Patienten *Bluthochdruck*, *Raynaud-Symptomatik*, *Diabetes* und einen *positiven Raucherstatus*.

Im Vergleich zur FMS- und Kontrollgruppe mit einem Medianalter von 51 Jahren (45-58 Jahren, IQR) bzw. 50 Jahren (34-56 Jahren, IQR) sind RA-Patienten mit 57 Jahren (53-70 Jahren, IQR) mit einem durchschnittlichen Altersunterschied von 7 Jahren viel älter.

Bei der RA- und FMS-Gruppe fiel auf, dass prozentual mehr Männer trotz der verhältnismäßig geringen Teilnehmerzahl *Bluthochdruck* (40%, 42%) und *Raynaud-Symptomatik* (20 %, 29 %) hatten, als Frauen mit 30 % und 35 % bzw. 15 % und 22 %).

Während die RA- und FMS-Gruppe mehr Raucher (28 %, 29 %) als Raucherinnen (17 %, 27 %) aufwies, war das Verhältnis in der Kontrollgruppe umgekehrt. Dort gab es viel mehr Raucherinnen (21 %) als Raucher (10 %).

In der Kontrollgruppe wurde außerdem eine hohe Zahl an Probanden mit *Bluthochdruck* festgestellt. Eine Übersicht über die Verteilung der erhobenen nominalen Variablen und Alters ist in Tabelle 8 dargestellt.

Parameter	Geschlecht		RA-Gruppe		FMS-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Frauen	Männer	Summe		Summe		Summe	
Anzahl der Teilnehmer			47	72	60	67	80	100
			25		7		20	
Alter in Jahren Median (1.- 3., IQR)	Frauen	Summe	57 (54 - 67)	57 (53 - 70)	51 (45 - 58)	51 (45 - 58)	51 (36 - 57)	50 (34 - 56)
	Männer		56 (53 - 71)		51 (34 - 54)		41 (29 - 53)	
Bluthochdruck	Frauen	Summe	30 %	33 %	35 %	36 %	23 %	19 %
	Männer		40 %		42 %		5 %	
Diabetes	Frauen	Summe	11 %	12 %	15 %	14 %	1 %	2 %
	Männer		16 %		14 %		5 %	
Raynaud	Frauen	Summe	15 %	17 %	22 %	22 %	0 %	0 %
	Männer		20 %		29 %		0 %	
Raucher	Frauen	Summe	17 %	21%	27 %	27 %	21 %	19 %
	Männer		28 %		29 %		10 %	

Tabelle 8: Verteilung der erhobenen nominalen Variablen und Alter der in die Studie eingeschlossenen Gruppen mit Differenzierung nach Geschlecht im Vergleich. Summe: Anteil der beiden Geschlechter der gesamten Gruppe.

2.5 Klinisch erhobene Daten

2.5.1 Druckschmerzhaftige Gelenke

Zur Prüfung der Druckschmerzhaftigkeit wurden die 28 Gelenke zur Vermeidung einer Verfälschung des HandScan-Ergebnisses erst nach der HandScan-Untersuchung in der Mitte gedrückt und das jeweilige Gelenk notiert, bei dem der Patient als Schmerzen angab. In Tabelle 9 ist eine Übersicht der untersuchten Gelenke zu sehen.

Studiengruppe	Anzahl der Teilnehmer	Teilnehmer mit mindestens einem schmerzhaften Gelenk	Anzahl der schmerzhaften Gelenke
RA-Gruppe	72	60	458
FMS-Gruppe	67	56	676
Gesunde	100	0	0
Summe	239	116	1134

Tabelle 9: Zahl der schmerzhaften Gelenke in den drei Studiengruppen.

2.5.2 Geschwollene Gelenke

Mit *geschwollenen Gelenken* ist die Entzündung der Gelenkinnenhaut (Membrana Synovialis) mit Vermehrung des Schleims durch eine Hyperämie im Gelenk gemeint. Dies lässt sich klinisch durch eine Palpation mit der 2-Finger-Technik prüfen. Diese Technik wurde beibehalten trotz der neueren Daten zur 4-Finger-Technik beibehalten, die eine höhere Sensitivität der 4-Finger-Technik im Vergleich zur 2-Finger-Technik aufwiesen (67). Da diese Studie schon vor der Veröffentlichung der neuen Daten zur 4-Finger-Technik begann, wurde die alte Technik zur Vermeidung von Diskrepanzen in den Ergebnissen beibehalten. In Tabelle 10 ist eine Übersicht der 28 untersuchten Gelenke dargestellt.

Studiengruppe	Anzahl der Teilnehmer	Teilnehmer mit mindestens einem geschwollenen Gelenk	Anzahl der geschwollenen Gelenke
RA-Gruppe	72	46	252
FMS-Gruppe	67	0	0
Gesunde	100	0	0
Summe	239	46	252

Tabelle 10: Die Anzahl der geschwollenen Gelenke in den Studiengruppen.

2.5.3 Die HandScan-Untersuchung

Alle Studienteilnehmer wurden mit dem HandScan untersucht. Dazu gibt die Tabelle 11 eine Übersicht.

Studiengruppe	Anzahl der Teilnehmer	Zahl der Hände	Anzahl der untersuchten Gelenke
RA-Gruppe	72	144	1584
FMS-Gruppe	67	134	1474
Gesunde	100	200	2200
Summe	239	478	5258

Tabelle 11: Anzahl der mit HandScan untersuchten Gelenke.

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Allgemeines

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine explorative Studie mit ersten Daten zur Bestimmung des prädiktiven Grenzwertes bzw. Cut-Off-Werts von der OST bei RA.

Die statistische Auswertung wurde mit dem vom Zentrum für Datenverarbeitung der Johannes Gutenberg-Universität angebotenen SPSS-Programm (Version 23) durchgeführt.

2.6.2 Deskriptive Statistik

Die Daten wiesen bei der deskriptiven statistischen Analyse einen starken Unterschied bei der Verteilung zwischen den drei *Gruppen* auf. In Kapitel 3.2.1 werden die wichtigsten Variablen mit Histogrammen beschrieben.

Nach dem Shapiro-Wilk-Test und Quantil-Quantil-Diagramm (Q-Q-Diagramme) hatten nur der *OST-Wert* und *DAS28-BSG* eine Normalverteilung, die in Abbildung 22 bis Abbildung 24 und den Abbildungsanhängen 2 und 3 erkennbar ist.

Mit der deskriptiven Analyse ließ sich zudem wie in der Studie von Triantafylis et al. bestätigen, dass der OST-Wert sich bei beiden Geschlechtern signifikant unterschied (58, 68). Die statistische Analyse wurde demnach nach Geschlecht stratifiziert. Dabei ergab v. a. der OST-Wert über alle drei Gruppe eine unterschiedliche Verteilung je nach Geschlecht.

Eine Übersicht über die erhobenen metrischen Variablen ist mit einer Differenzierung nach RA-, FMS- und Kontrollgruppe sowie nach Geschlecht in Tabelle 13 bis Tabelle 15 dargestellt.

Außerdem wurden die wichtigsten metrischen Variablen *Alter*, *BMI*, *OST-Wert* und *HU-MW* in Abbildung 28 bis Abbildung 31 und *DAS28-BSG*, *BSG* und *CRP* in den Abbildungsanhängen 4 bis 6 in Form eines Boxplots dargestellt.

Die OST-Werte der einzelnen Gelenke wurden separat analysiert und deren Mittelwert mit dem Standardfehler im Vergleich aufgelistet. Anhand des Kruskal-Wallis-Tests wurde untersucht, ob es unter den drei Gruppen signifikant unterschiedliche Werte gab (siehe Kapitel 3.9).

2.6.3 Hypothese dieser Arbeit

Diese Arbeit hatte die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen OST-Wert und RA zum Ziel.

Die Nullhypothese (H0) lautete: Die Verteilung der OST-Werte zwischen RA- und Kontrollgruppe ist gleich.

Die Alternativhypothese (H1) hieß: Die Verteilung der OST-Werte zwischen RA- und Kontrollgruppe ist nicht gleich.

Zur Prüfung der Hypothese wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Die Gruppe wurde als abhängige Variable und der OST-Wert als Testvariable eingesetzt.

2.6.4 ROC- und Cut-Off-Analyse

Da die Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) auf zwei Gruppen beruht, wurde die FMS-Gruppe dabei nicht berücksichtigt.

Die Analyse baute sich auf dem Datensatz aus der RA- und der Kontrollgruppe sowohl ohne als auch mit Stratifizierung nach Geschlecht auf. Die ROC-Kurve mit der Fläche unter der Kurve, bzw. der *Area Under the Curve* (AUC), wird in den Ergebnissen vorgestellt.

Bei der Cut-Off-Analyse werden Abschnitte aus den Koordinaten abgebildet. Da der Cut-Off-Wert zur Diagnose von RA diente, stand die Sensitivität bei der Wahl im Vordergrund. Es wurden Cut-Off-Werte bei möglichst hoher Sensitivität gesucht, ohne großen Verlust an Spezifität. Anhand des Youden-Index wurde der beste Cut-Off-Wert gewählt, siehe Kapitel 3.4.

Youden-Index = Sensitivität + Spezifität - 1

2.6.5 Regressionsanalyse

Die Gruppe als abhängige Variable ist eine ordinale Variable mit drei Kategorien (RA, FMS, Gesunde), daher wurde eine multinominale Regression zur Analyse eingesetzt und nach

Geschlecht stratifiziert. Mit der multinominalen Regression wurde der Einfluss der erhobenen Variablen wie v. a. der OST-Wert auf die abhängigen Variable wie *RA und FMS-Diagnose* untersucht sowie deren Einflussstärke eingeschätzt.

Die RA- und FMS-Gruppe wurden mit der Kontrollgruppe als Referenz untersucht. Es wurde ferner untersucht, welche Parameter statistisch signifikant waren und die jeweilige Diagnose erklären konnten. Die Variable *Raynaud* wurde von der Analyse entfernt, da in der Referenzgruppe nur negative Werte vorhanden waren und somit fälschlicherweise zur Signifikanz führten.

2.6.6 Modell zur Risikoabschätzung von RA

Zur Bestimmung des Abschätzungsmodells wurde die logistische Regression eingesetzt. Das Abschätzungsmodell sollte auf klinischer statt statistischer Basis aufgebaut werden. Daher wurden vier Modelle konzipiert, bevor diese statistisch getestet wurden.

Neben dem OST-Wert als Hauptparameter zählte das Alter in der Analyse, da physiologisch die Durchblutung im Alter u.a. in den Händen nachlässt (69, 70). Dies bedeutete wahrscheinlich einen Einfluss auf das OST-Ergebnis.

Das Geschlecht zeigte sich durch die große Diskrepanz in OST-Ergebnissen und in der multinominalen Analyse zwischen Männern und Frauen als ein wichtiger Einflussfaktor.

Die drei Variablen *OST-Wert, Alter und Geschlecht* bildeten das erste zu untersuchende Modell.

Rauchen als Risikofaktor für die Entwicklung einer RA führt zu Vasokonstriktion (71). Dies bedeutet auch eine Verringerung des Blutflusses in den Gefäßen (72). Daher wurde in einem zweiten Modell das *Rauchen* als weitere Variable hinzugefügt.

Da der Zusammenhang zwischen *Handumfang* und Handdurchblutung noch unklar ist und die Publikation von Triantafylis et al. einen moderaten Zusammenhang zwischen OST und Handumfang zeigte, wurde in einem dritten Modell der HU-MW ebenfalls berücksichtigt (58). Parallel dazu wurde auch der *BMI* in einem vierten Modell mituntersucht.

Tabelle 12 zeigt eine Zusammenfassung der mit logistischer Regression untersuchten Modelle.

Modell	Variablen im Modell
Ausgangsmodell	OST-Wert, Alter, Geschlecht
Zweites Modell	OST-Wert, Alter, Geschlecht, Rauchen
Drittes Modell	OST-Wert, Alter, Geschlecht, Rauchen und HU-MW
Viertes Modell	OST-Wert, Alter, Geschlecht, Rauchen, HU-MW und BMI

Tabelle 12: Klinisch entworfene Modelle zur Abschätzung des RA-Risikos.

Die vier Modelle wurden mit der logistischen Regression analysiert und verglichen. Das Ziel war, das optimale Modell basierend auf der Maximum-Likelihood-Methode zu wählen. Hierzu wurde die *-2-Logit-Funktion* angewandt.

Danach wurden die einzelnen Modelle gegeneinander mittels des Likelihood-Quotienten-Tests (LR-Test) getestet. Dessen Ergebnis wurde mit dem kritischen Wert der Chi-Quadrat-Verteilungstabelle auf Signifikanz beurteilt. Das Ergebnis über den kritischen Wert bei einem Alpha-Level von 0,05 als statistisch signifikant:

$$LR\text{-Test} = -2\log(\text{des kleineren Modells}) - -2\log(\text{des größeren Modells})$$

Die Variablen des gewählten Modells wurden dann mittels logistischer Funktion als Rechenformel dargestellt. Ziel war das Entwerfen einer Funktion wie in Abbildung 10, anhand derer eine genaue Risikoabschätzung für das Vorhandensein von RA bei jedem Patienten vorgenommen werden konnte.

$$P(Y = 1 \mid X_i = x_i) = \frac{\exp(\beta_0 + x_{i1}\beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \dots + x_{ik}\beta_k)}{1 + \exp(\beta_0 + x_{i1}\beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \dots + x_{ik}\beta_k)}.$$

Abbildung 10: Modell der logistischen Regression (73).

2.6.7 Untersuchung der Interaktion mit OST-Wert

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Interaktion des OST-Werts mit der Diagnose bei dem neuen Messverfahren untersucht.

Nach der Funktionsweise des OST-Verfahrens könnten Faktoren mit Effekt auf den Gefäßstatus die Untersuchungsergebnisse unabhängig von der Diagnose beeinflussen, darunter das „*Geschlecht, Alter, BMI und HU-MW*“.

Das *Geschlecht* stand im Verdacht, einen Einfluss auf das Ergebnis zu haben. Dies ließ sich bei der Darstellung der Ergebnisse auch beobachten.

Zur Untersuchung von einer möglichen Interaktion des OST-Wertes wurden anhand des Analysewerkzeugs *Process Macro v.3.5* (Urheberrecht bei Andrew F. Hayes) die Parameter auf Mediations- und Moderationseffekt untersucht (74).

Bei vorhandener Mediation würde die unabhängige Variable den Mediator beeinflussen, der selbst die abhängige Variable steuert. Der OST-Wert konnte klinisch als Mediator auf das Verhältnis zwischen Gruppe und *Alter, BMI und HU-MW* wirken. Das hätte konkret für diese Studie bei vorhandenem Mediationseffekt bedeutet, dass der direkte Effekt der jeweiligen Variablen auf die Diagnose verschwindend gering gewesen wäre. Die Beziehung zwischen der Variablen und Diagnose wäre demnach über den Mediator zu erklären.

Abbildung 11 zeigt die Wechselbeziehung des Mediators mit der unabhängigen und abhängigen Variable.

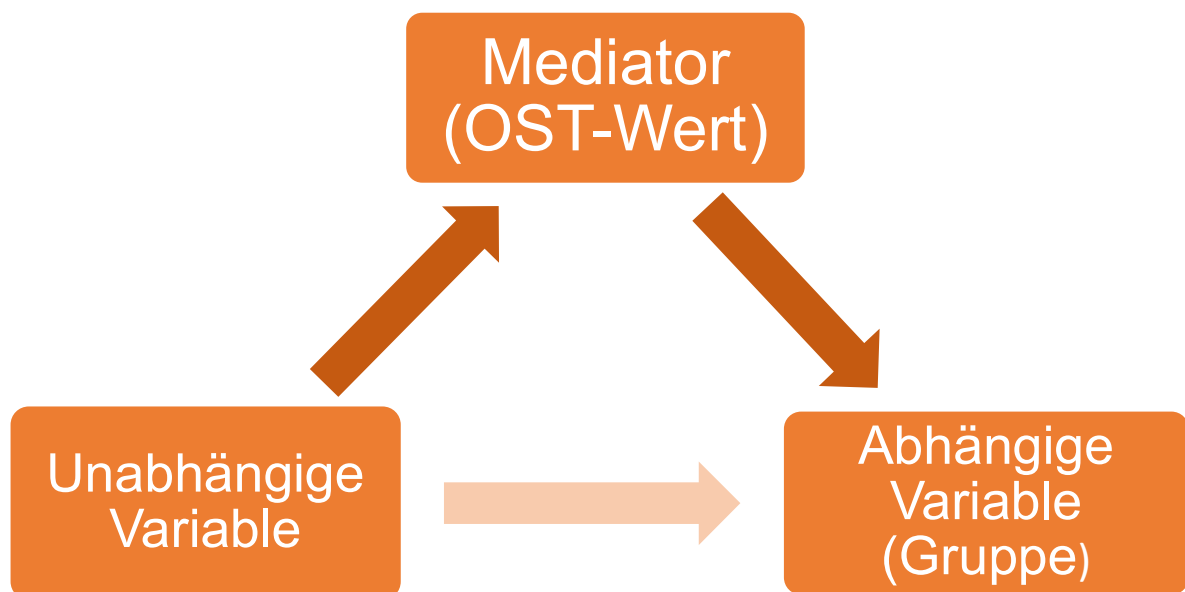


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Mediatorinteraktion.

Bei Moderation wird der Effekt der unabhängigen auf die abhängige Variable komplett vom Moderator gesteuert bzw. moderiert. Ob der Effekt stark oder schwach ist, hängt allein vom Moderator ab. In der Analyse wurden die Variablen *Alter*, *BMI* und *HU-MW* als potenzielle Moderatoren im Verhältnis zwischen OST-Wert und *Gruppe* einzeln untersucht. Abbildung 12 gibt die Beziehungsinteraktion wieder.

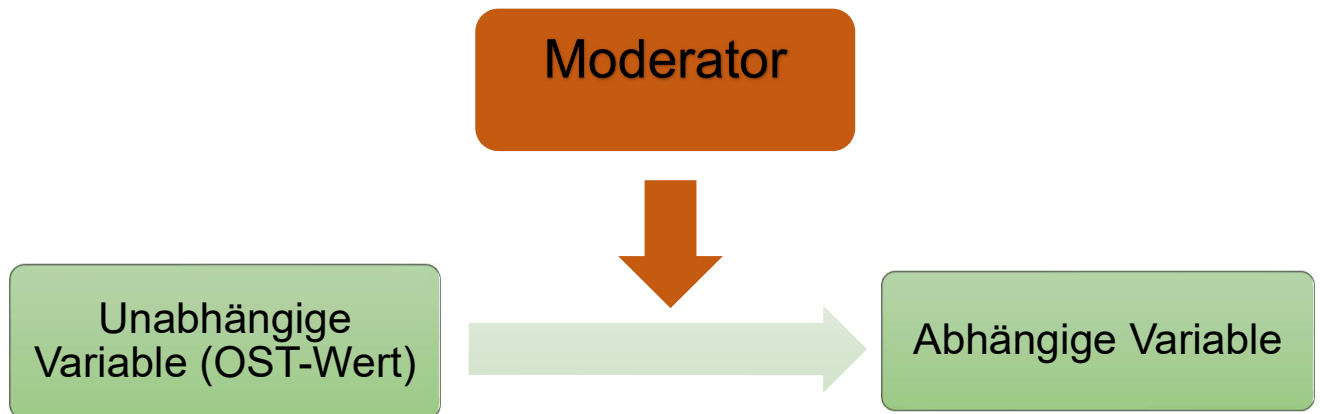


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Interaktion des Moderators mit un- und abhängiger Variable.

2.6.8. Bestimmung der Korrelation

Es wurde die Korrelation zwischen OST und allen metrischen Variablen nach Spearman durchgeführt. Da die Voraussetzung der Normalverteilung nur für *OST-Wert* und *DAS28-BSG* gegeben war, konnte die Pearson-Korrelation nicht durchgeführt werden.

Die Spearman-Korrelationswerte wurden wie folgt interpretiert:

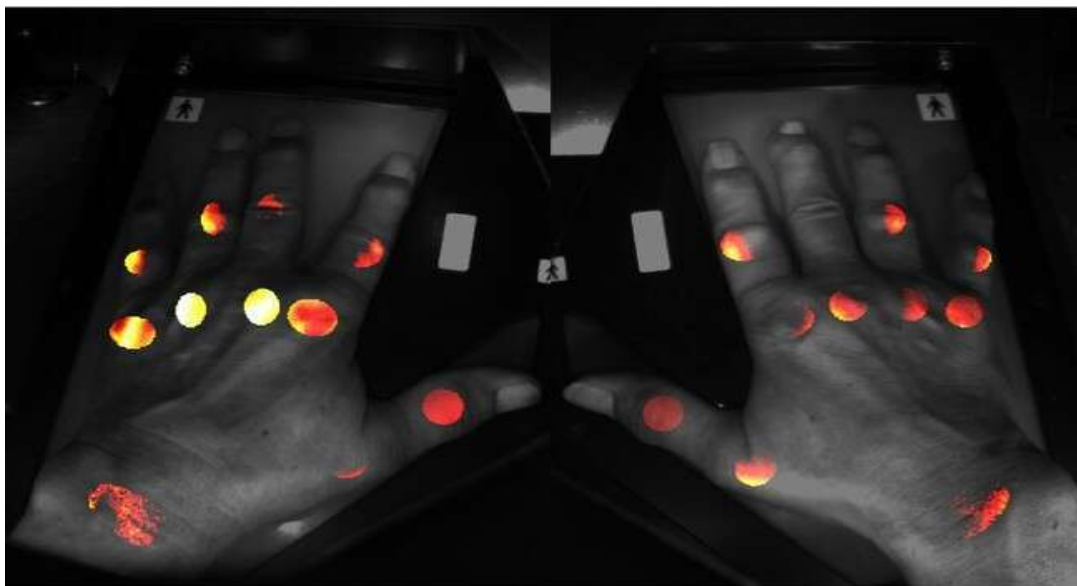
- $r < 0,25$ keine Beziehung,
- $0,25 > r < 0,5$ schwache Beziehung,
- $0,5 > r < 0,75$ moderate Beziehung,
- $r > 0,75$ starke Beziehung.

3 Ergebnisse

3.1 HandScan-Ergebnisse

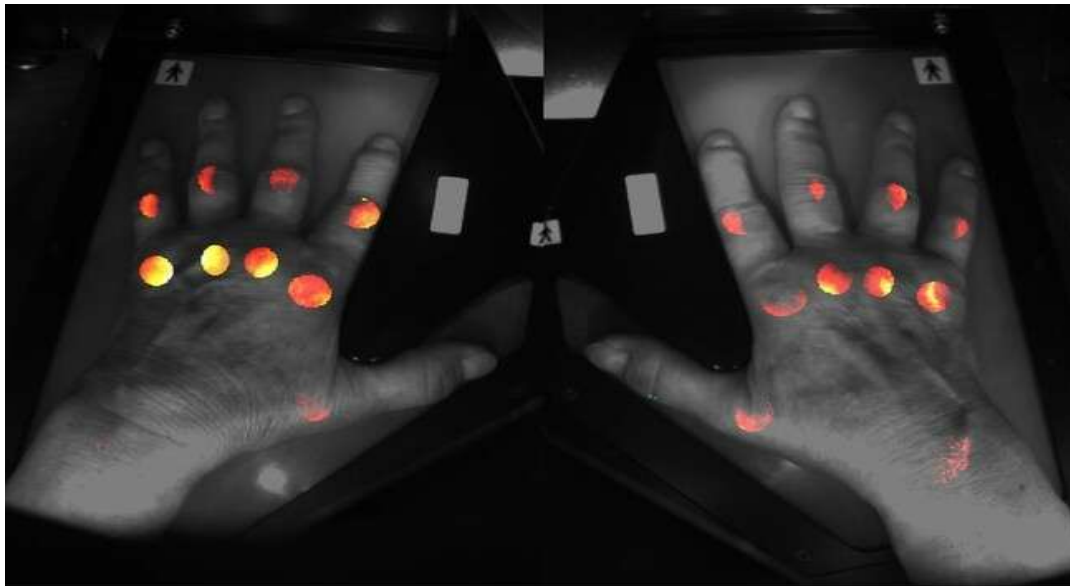
Zur Veranschaulichung der HandScan-Ergebnisse sind Beispiele der RA-, FMS- und Kontrollgruppe im Vergleich in Abbildung 13 bis Abbildung 18 dargestellt.

Die Interpretation des HandScan-Ergebnisses wurde mithilfe der Bilder und/oder der Zahlen unter den Bildern vorgenommen. Auf dem Bild war entscheidend, wie groß die leuchtende Stelle war sowie welche Farbe diese hatte. Je gelber und größer bzw. kreisförmiger das Gelenk leuchtete, umso stärker entzündet war das Gelenk.



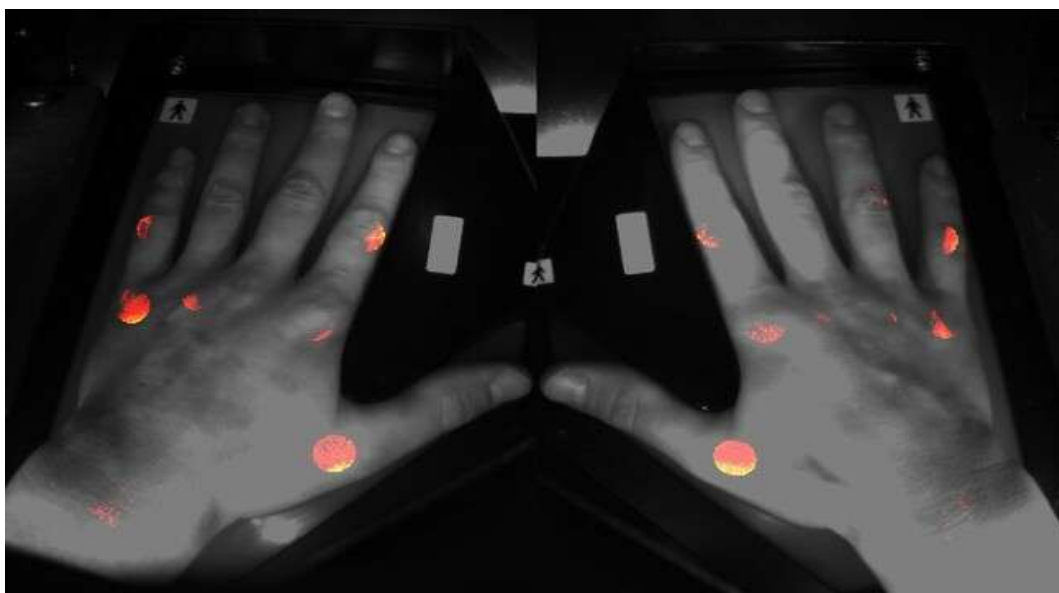
Left	5	4	3	2	1	Total score	1	2	3	4	5	Right
PIP	0.56	1.66	0.72	0.70	1.39		1.19	1.27	0.30	1.07	0.80	PIP
MCP	2.10	2.80	2.74	1.77	0.79	28,59	1.55	0.76	1.34	1.13	1.36	MCP
WRIST	1.64										0.97	WRIST

Abbildung 13: HandScan-Ergebnis eines RA-Patienten mit einem OST-Wert von 28,59.



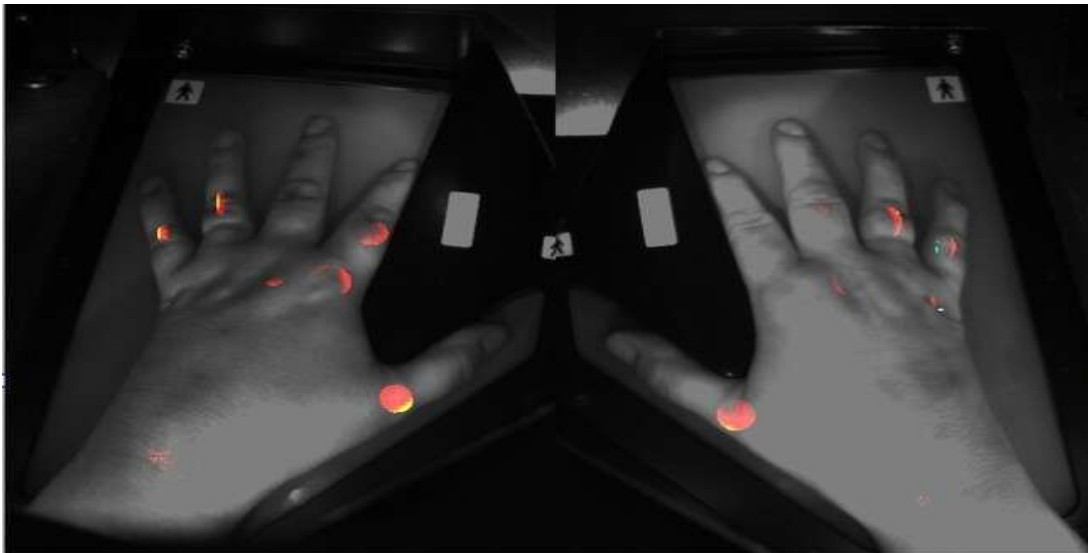
Left	5	4	3	2	1	Total score	1	2	3	4	5	Right
PIP	1.48	1.05	1.15	1.31	0.84		0.51	0.94	0.93	0.87	0.53	PIP
MCP	2.19	2.27	1.93	1.81	1.18	27.16	1.29	1.13	1.48	1.66	1.61	MCP
WRIST	0.00										0.99	WRIST

Abbildung 14: Eine RA-Patientin mit einem OST-Wert von 27,16.



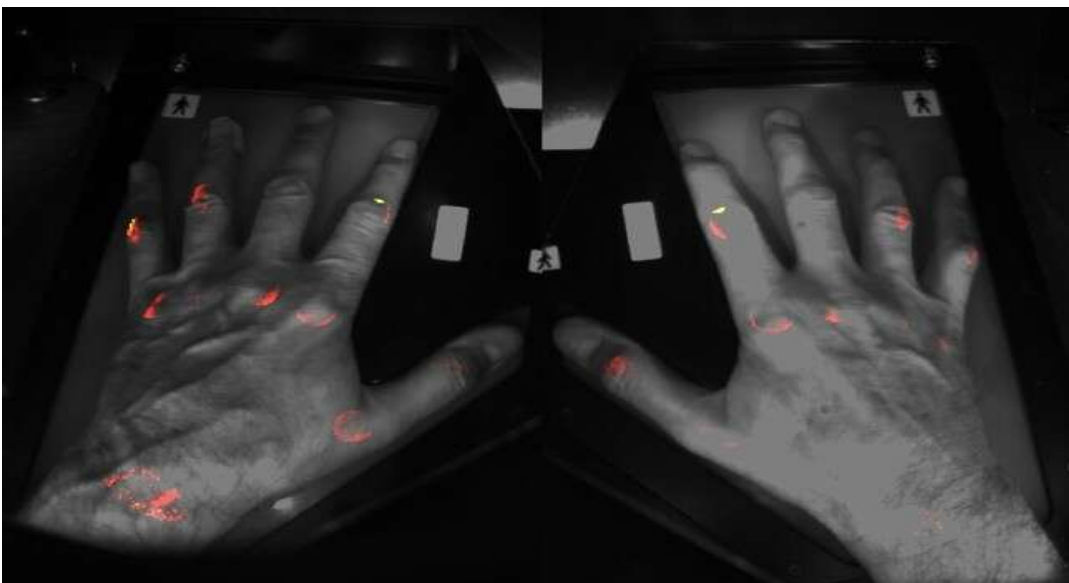
Left	5	4	3	2	1	Total score	1	2	3	4	5	Right
PIP	0.56	0.13	0.19	0.65	0.77		0.62	0.38	0.00	0.32	0.45	PIP
MCP	1.33	0.68	0.15	0.75	1.68	14.42	1.88	1.08	0.31	0.24	0.82	MCP
WRIST	0.65										0.79	WRIST

Abbildung 15: Ein FMS-Patient mit einem OST-Wert von 14,42.



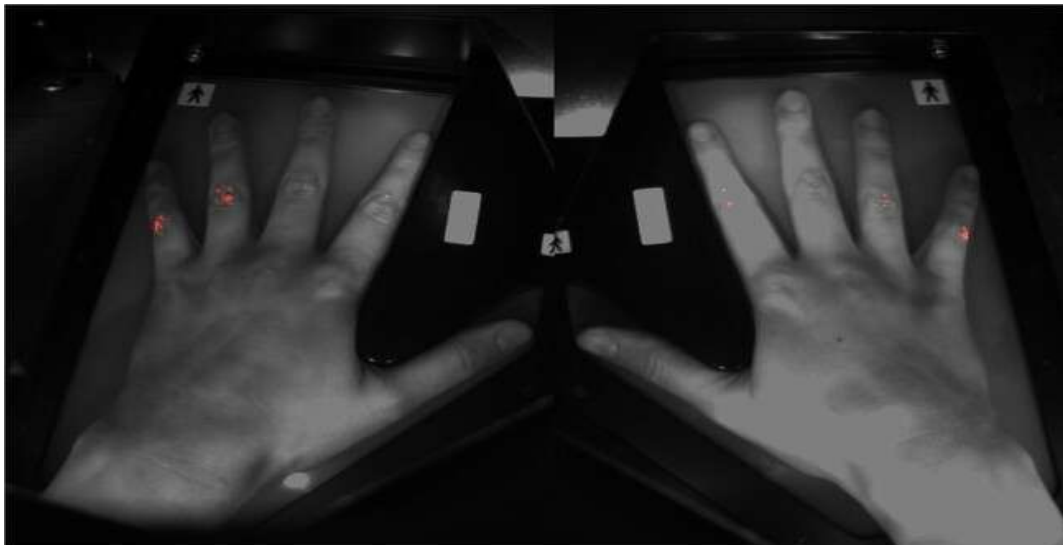
Left	5	4	3	2	1	Total score	1	2	3	4	5	Right		
PIP	0.99	0.43	0.67	0.61	0.48		0.49	0.38	0.89	0.97	0.74	PIP		
MCP	0.00	0.09	0.33	0.98	1.77	14.33	1.53	0.39	0.33	0.16	0.62	MCP		
WRIST	0.83												0.66	WRIST

Abbildung 16: Eine FMS-Patientin mit einem OST-Wert von 14,33.



Left	5	4	3	2	1	Total score	1	2	3	4	5	Right		
PIP	0.60	0.68	0.00	0.07	0.91		1.05	0.47	0.52	0.90	0.69	PIP		
MCP	0.35	0.52	0.75	0.94	1.13	15.27	0.95	0.91	0.75	0.71	0.51	MCP		
WRIST	1.23												0.64	WRIST

Abbildung 17: Ein gesunder Mann mit einem OST-Wert von 15,27.



Left	5	4	3	2	1	Total score	1	2	3	4	5	Right
PIP	0.36	0.56	0.31	0.33	0.00		0.00	0.19	0.09	0.00	0.35	PIP
MCP	0.31	0.18	0.00	0.02	0.64	4.99	0.84	0.31	0.00	0.08	0.08	MCP
WRIST	0.33										0.00	WRIST

Abbildung 18: Eine gesunde Frau mit einem OST-Wert von 4,99.

3.2 Deskriptive Statistik in den Gruppen

3.2.1 Verteilung der Variablen

Beim ersten Blick auf Abbildung 19 bis Abbildung 21 ist zu erkennen, dass die Verteilung des *Alters* je nach Gruppe und Geschlecht variierte. Während dies in der RA-Gruppe linksschief bzw. rechtssteil verteilt war, zeigte sich in der FMS-Gruppe eine leichte rechtsschiefe Verteilung. Diese war u.a. bei männlichen Subgruppe linksschief, siehe zur Übersicht Abbildungsanhang 2.

In der Kontrollgruppe war eine linksschiefe bzw. rechtssteile Verteilung im Histogramm zu erkennen, die aber bei alleiniger Betrachtung der männlichen Probanden leicht rechtsschief war, siehe auch Tabellen 13 bis Tabelle 15.

Beim OST-Wert zeigte sich sowohl in der RA- als auch in der Kontrollgruppe bei Frauen eine rechtsschiefe und bei Männern eine linksschiefe Verteilung. Im Vergleich war die Verteilung in beiden FMS-Subgruppen umgekehrt, wahrscheinlich bedingt durch die geringe Patientenzahl: Die OST-Werte bei FMS-Patientinnen waren linksschief, während diese bei den 7 FMS-Patienten rechtsschief verteilt war, siehe Abbildung 22 bis Abbildung 24 sowie Abbildungsanhang 3.

In Bezug auf den *HU-MW* ergab sich eine Diskrepanz zwischen Gesunden und Erkrankten, wie in Abbildung 25 bis Abbildung 27 zu sehen. Während die Kontrollgruppe eine deutlich rechtsschiefe Verteilung aufwies, zeigte sich bei der RA- und FMS-Gruppe eine linksschiefe Verteilung, siehe auch Abbildungsanhang 4.

Wie in Abbildung 28 dargestellt, ergab *DAS28-BSG* in der RA-Gruppe eine rechtsschiefe Verteilung, die sich aber bei Frauen als linksschief erwies. In der FMS-Gruppe zeigte sich paradoxerweise in beiden Geschlechtsgruppen eine linksschiefe Verteilung, siehe zur Übersicht Tabellen 13 und Abbildungsanhang 5.

BMI, *BSG*, *CRP* sowie die *Zahl der schmerzhaften Gelenke* wiesen durch eine hohe Anzahl niedriger Werte in der FMS-Gruppe sowie mit der *Zahl der geschwollenen Gelenke* auch in der RA-Gruppe eine rechtsschiefe Verteilung auf. Dagegen hatte die *VAS* eine linkschiefe Verteilung, siehe Abbildungsanhänge 6 bis 8 und zur Übersicht Tabelle 13 und Tabelle 14.

In der Kontrollgruppe zeigte der *BMI* wie in der RA- und FMS-Gruppe eine rechtsschiefe Verteilung, siehe Tabelle 15.

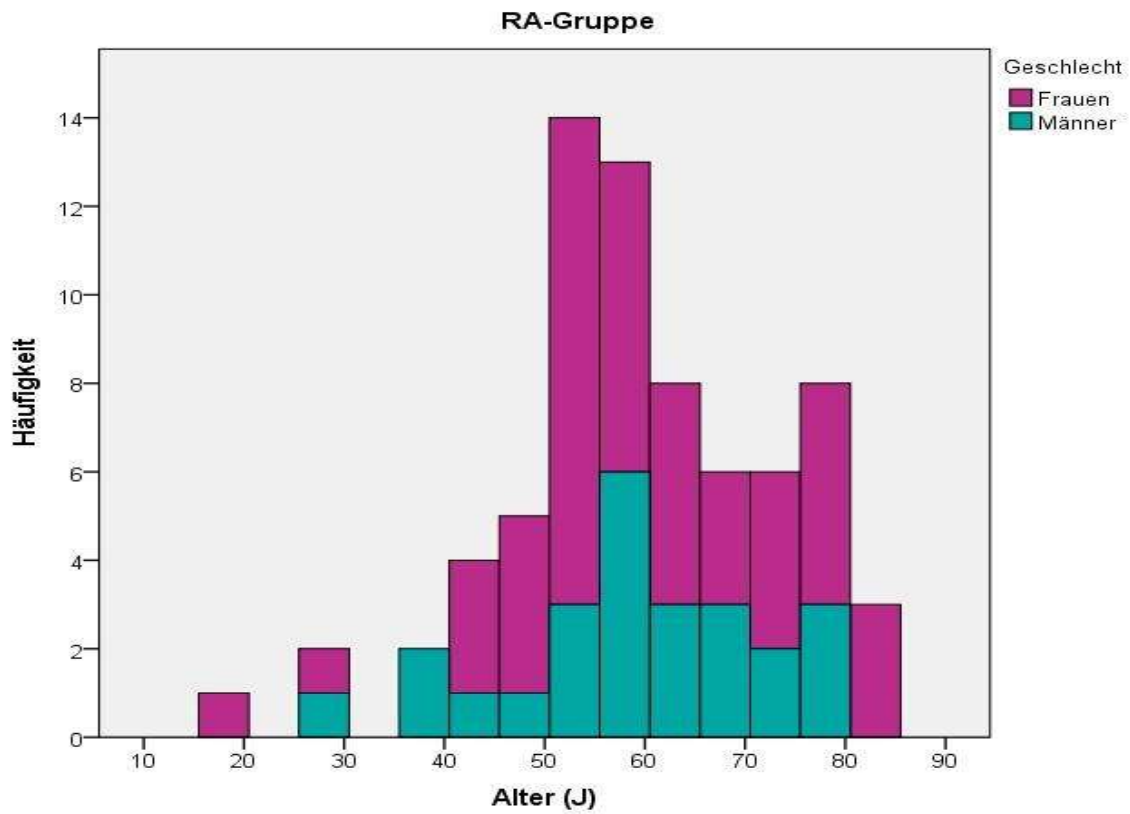


Abbildung 19: Histogramm des Alters in der RA-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.

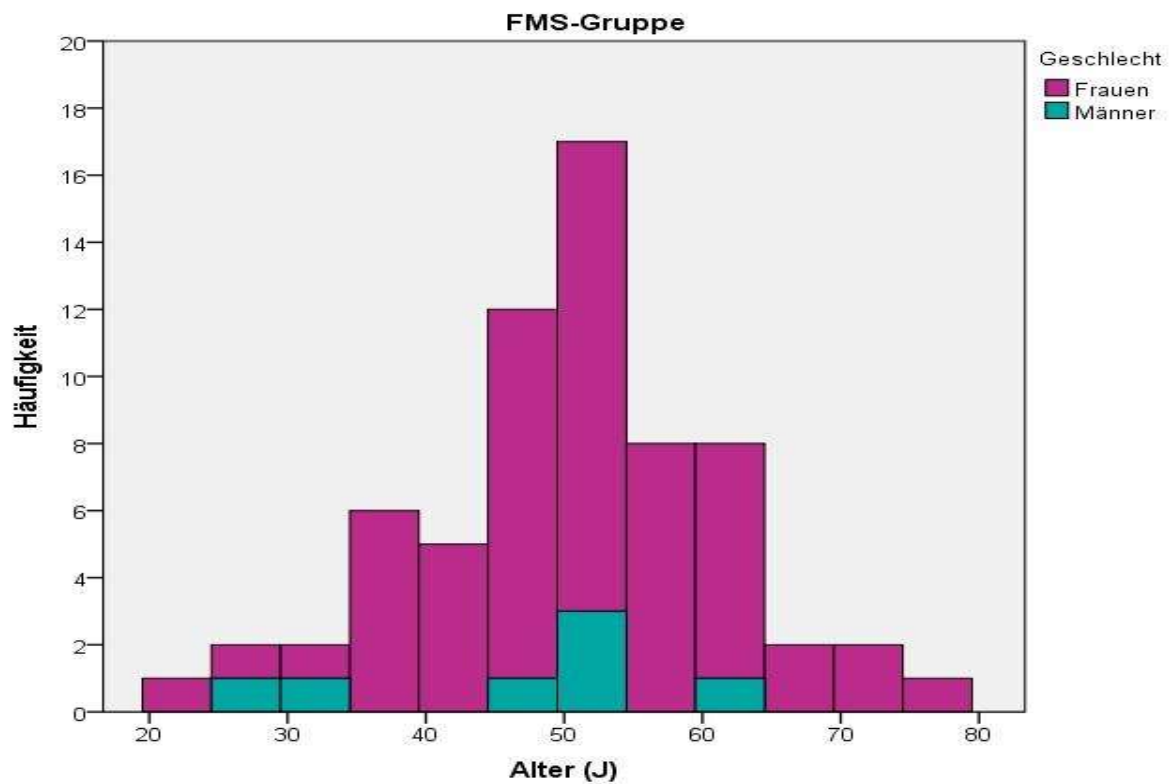


Abbildung 20: Histogramm des Alters in der FMS-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.

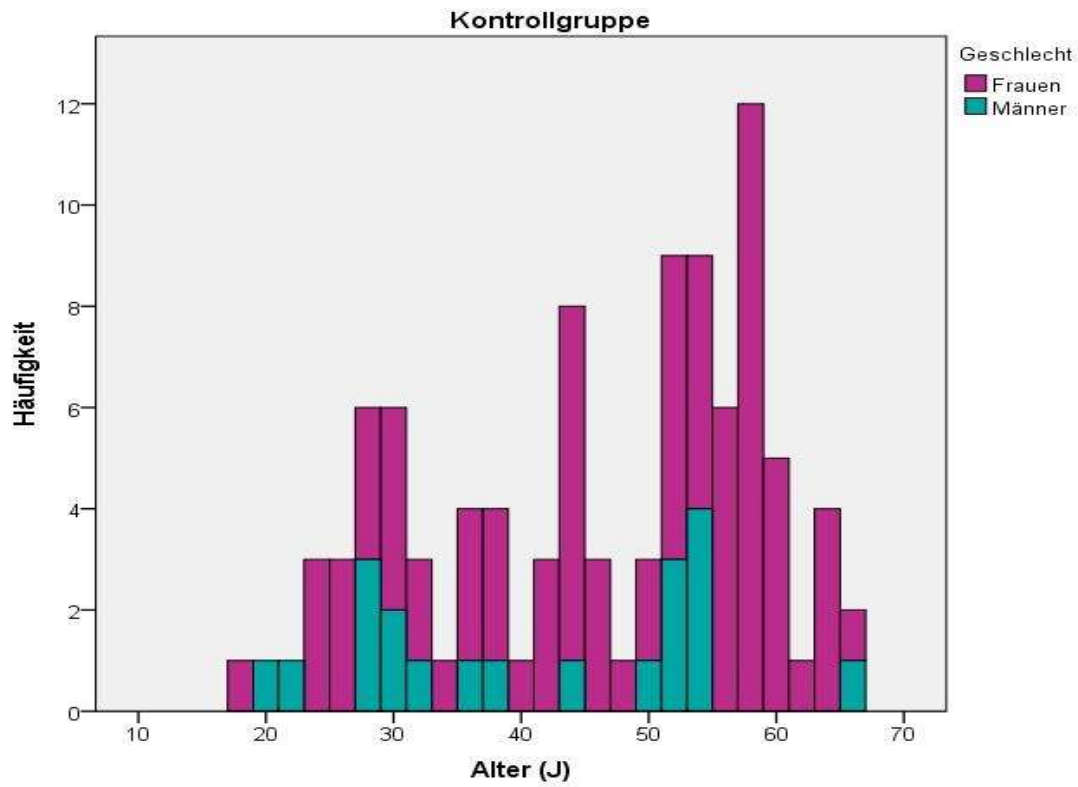


Abbildung 21: Histogramm des Alters in der Kontrollgruppe, differenziert nach Geschlecht.

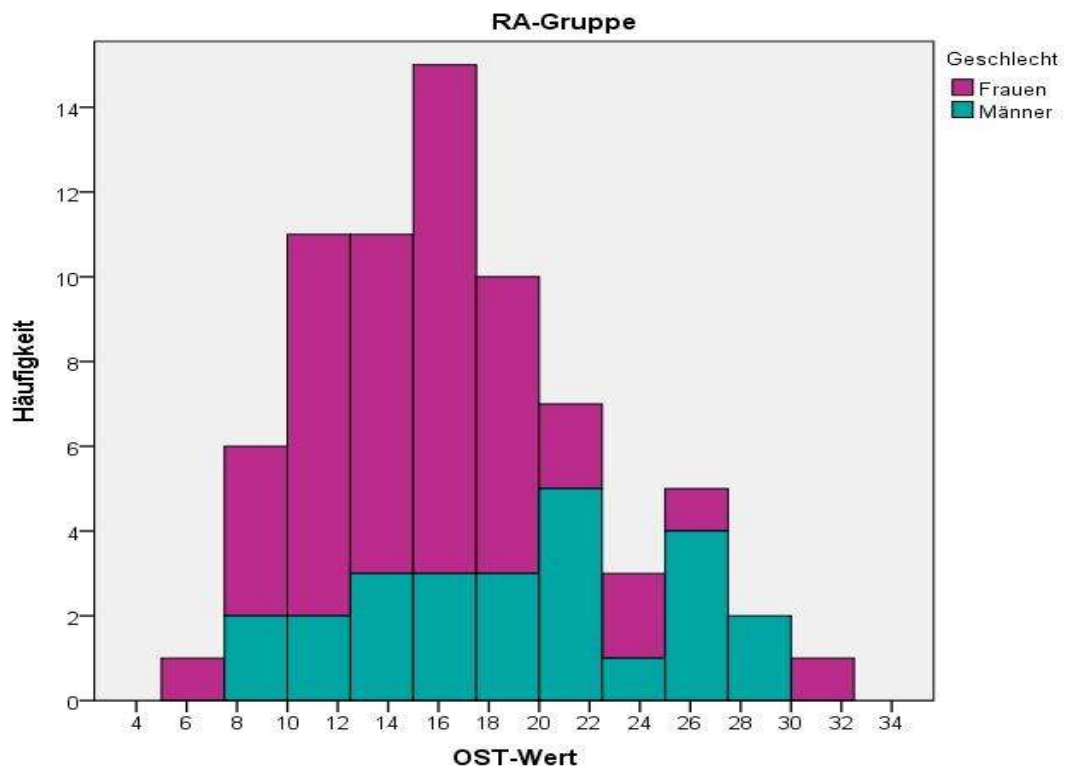


Abbildung 22: Histogramm des OST-Werts in der RA-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.

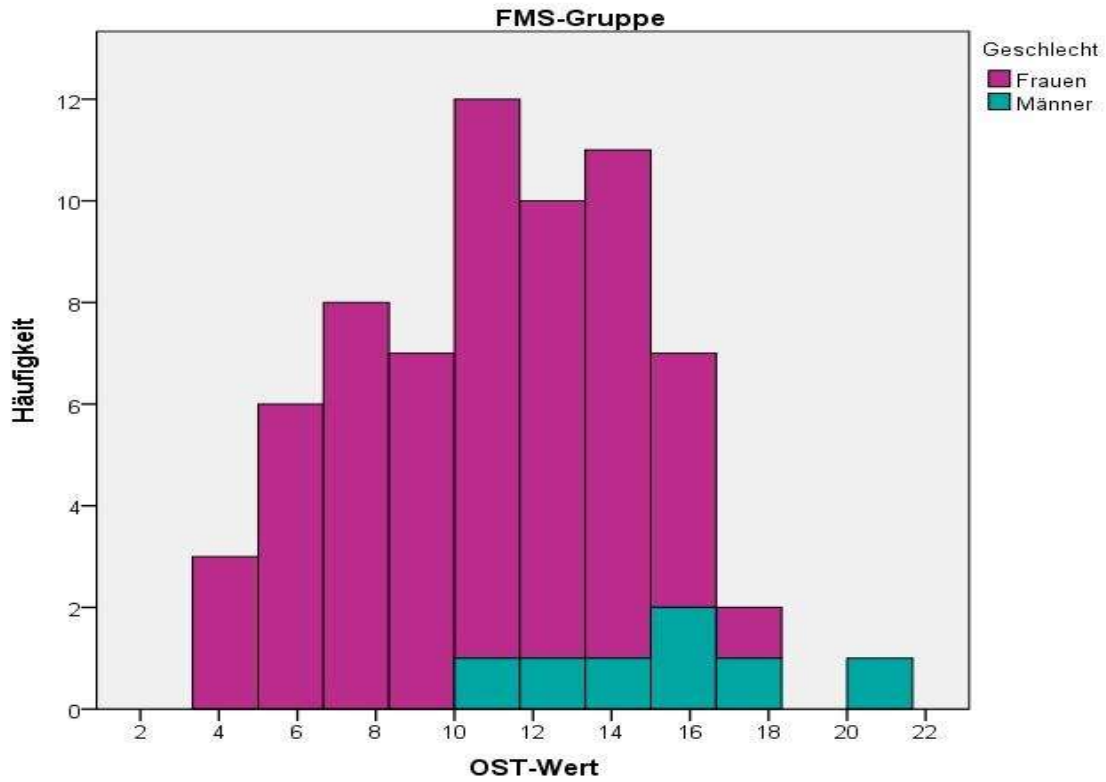


Abbildung 23: Histogramm des OST-Werts in der FMS-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.

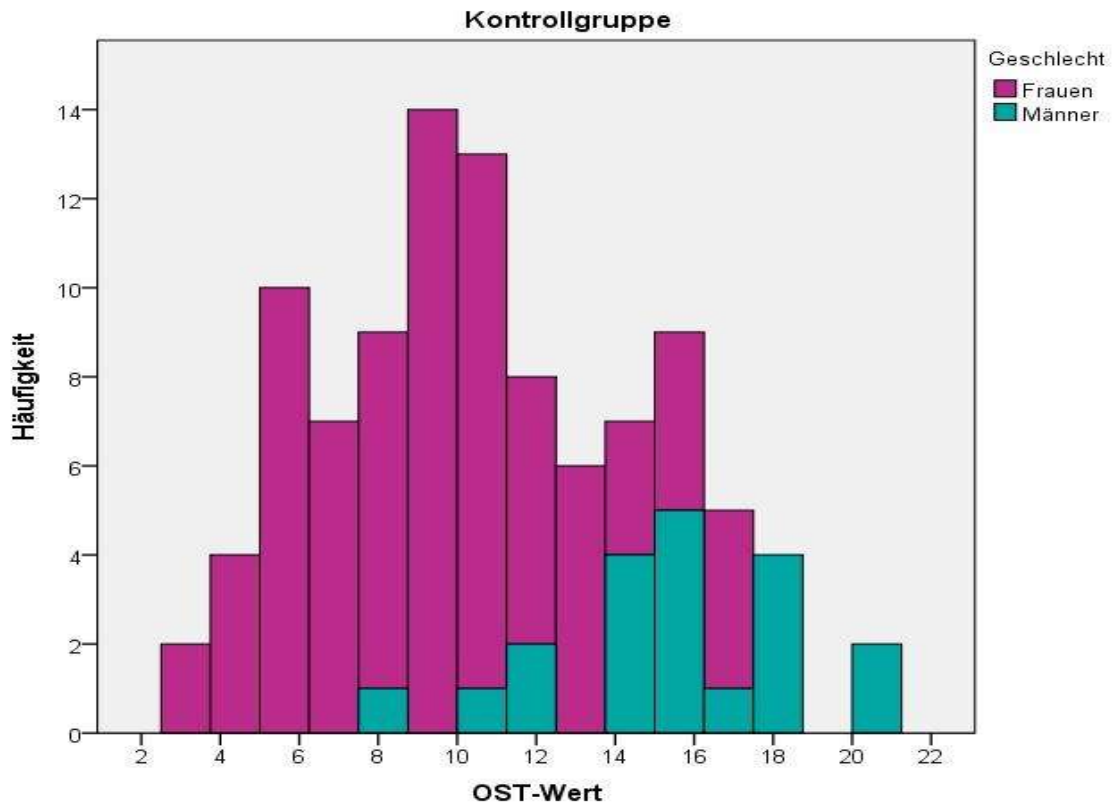


Abbildung 24: Histogramm des OST-Werts in Kontrollgruppe, differenziert nach Geschlecht.

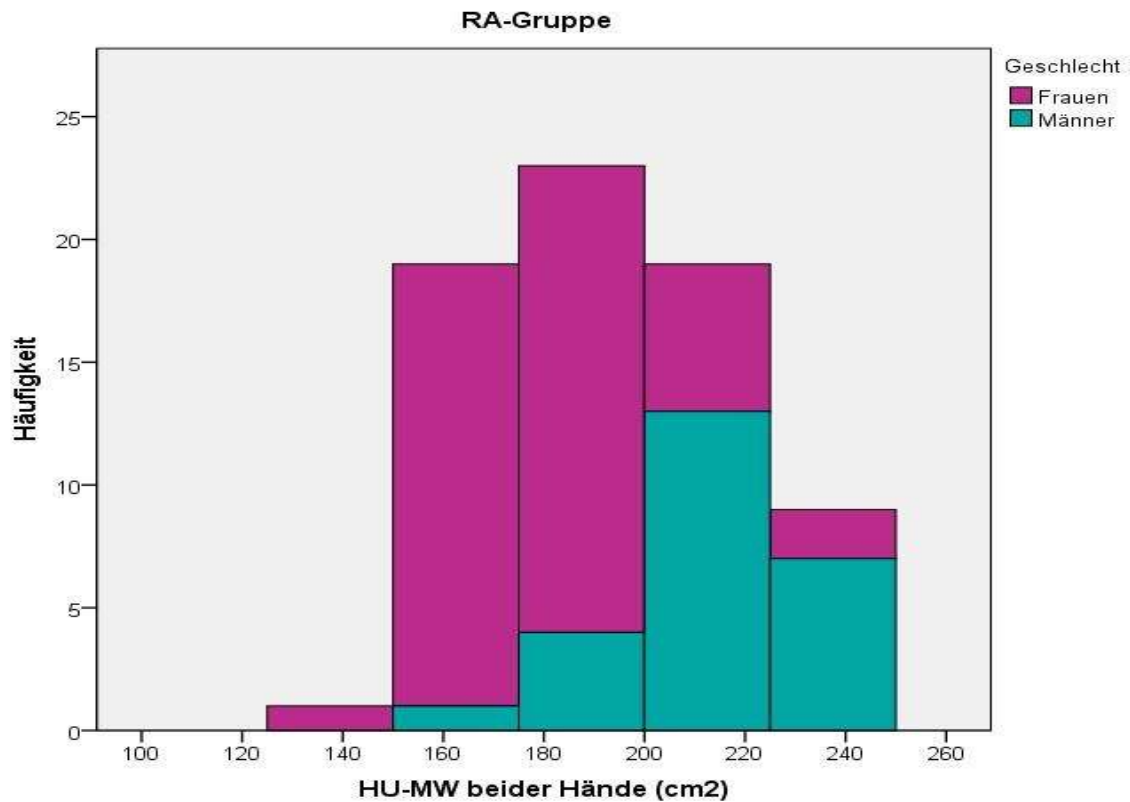


Abbildung 25: Histogramm des HW-MW beider Hände in der RA-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.

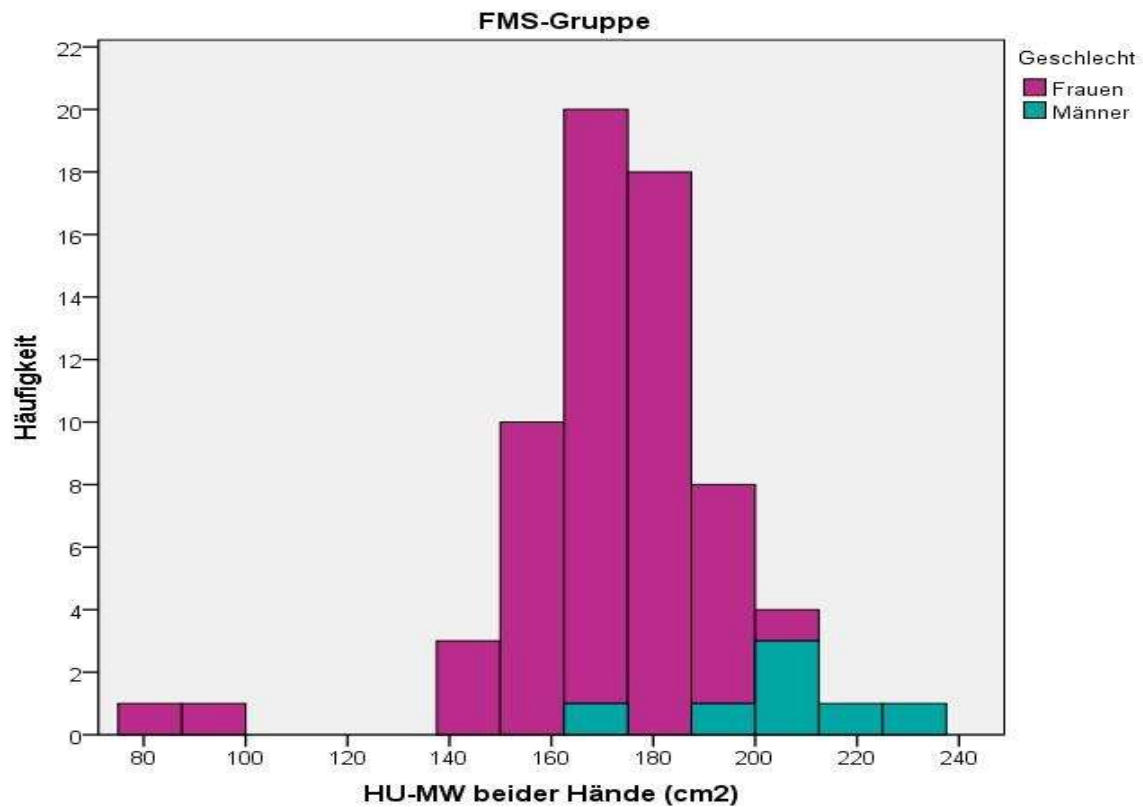


Abbildung 26: Histogramm des HW-MW in der FMS-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.

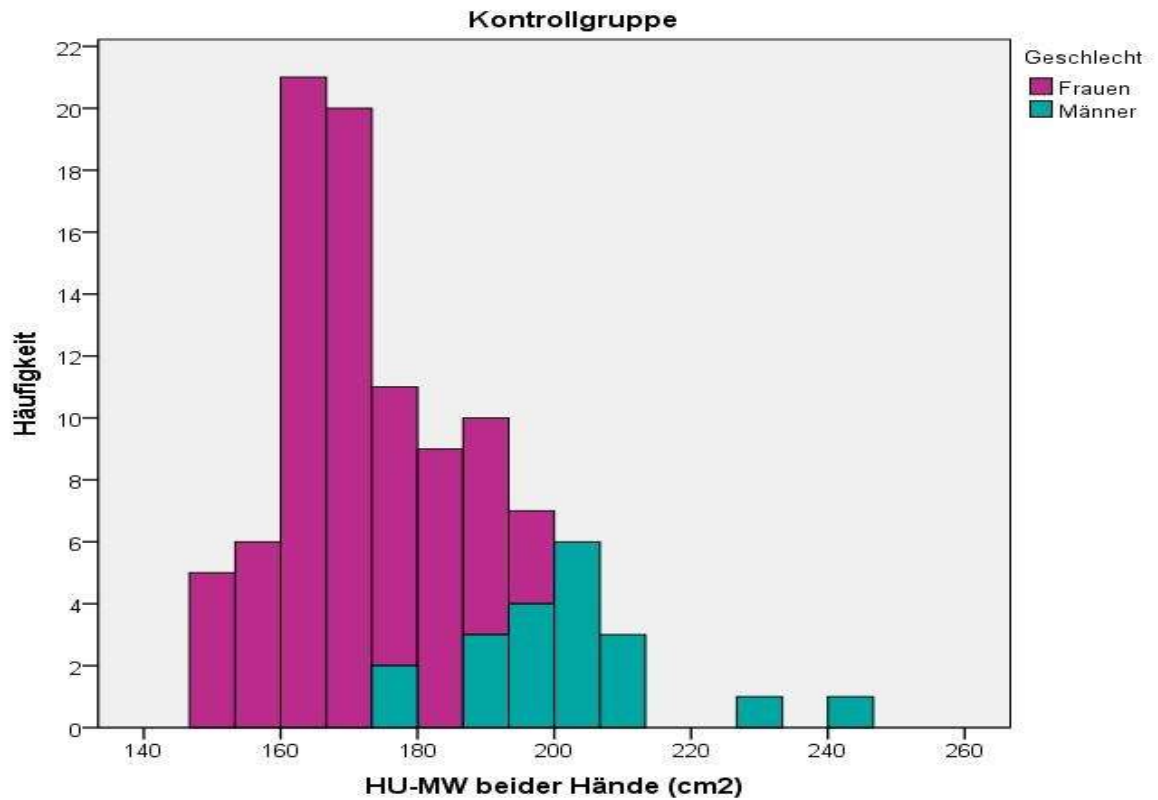


Abbildung 27: Histogramm des HW-MW in der Kontrollgruppe, differenziert nach Geschlecht.

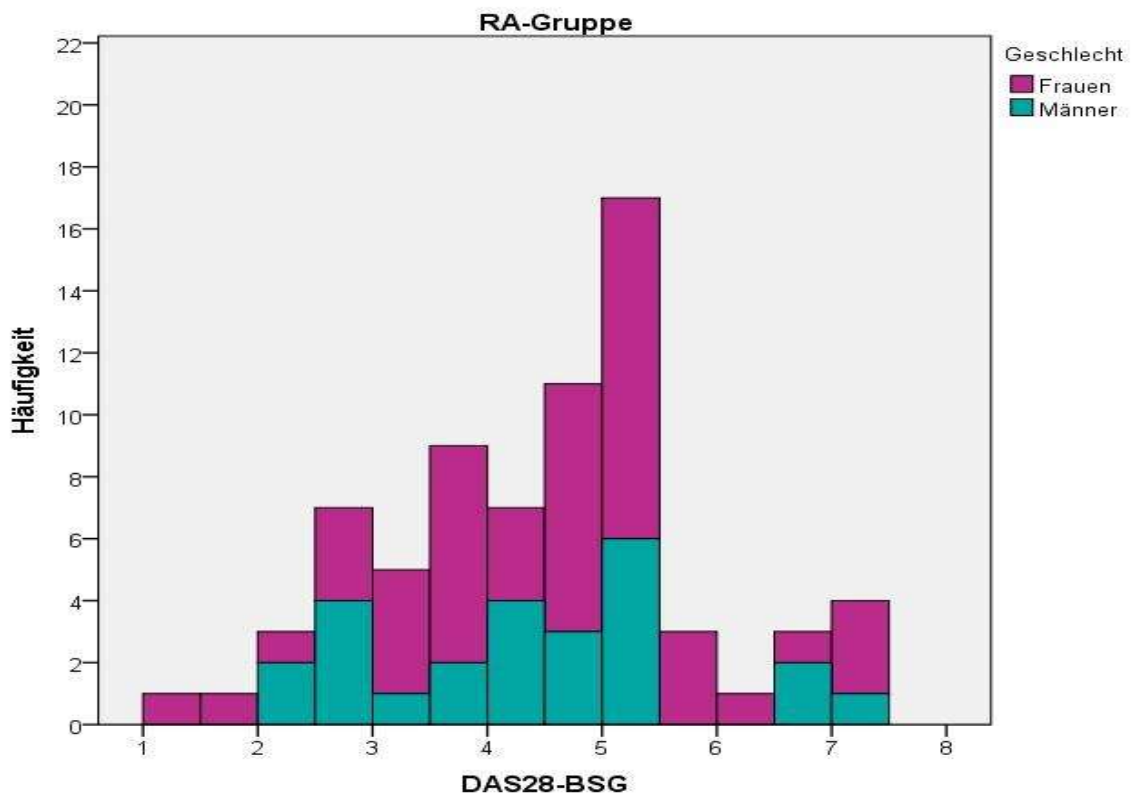


Abbildung 28: Histogramm der DAS28-BSG in der RA-Gruppe, differenziert nach Geschlecht.

3.2.2 Übersicht über die aufgenommenen metrischen Variablen

Die klinischen Parameter sind im Detail je nach Gruppe bei einer Stratifizierung nach Geschlecht in Tabelle 13 bis Tabelle 15 aufgelistet. In Tabellenanhang 1 ist die deskriptive Statistik ohne Stratifizierung dargestellt.

In Abbildungsanhängen 2-8 sind Alter, OST-Wert, HU-MW, DAS28-BSG, BMI, BSG und CRP zur weiterer Übersicht in Form eines Boxplots abgebildet.

Geschlecht	Parameter	Min.	Max.	MW (SE)	SD	Schiefe
Frauen (n = 47)	Alter (J)	18,0	84,0	59,53 (2,02)	13,84	-0,456
	BMI (kg/m ²)	21,0	55,0	27,9 (0,897)	6,15	2,02
	BSG (mm/h)	4,0	105,0	34,36 (3,74)	25,65	0,996
	CRP (mg/l)	0,26	117,2	15,36 (3,62)	24,82	3,11
	OST-Wert	7,21	30,12	15,64 (0,71)	4,86	0,78
	Gesch. Gel.	0	22,0	3,5 (0,67)	4,62	1,91
	Schmz. Gel.	0	28,0	6,6 (1,12)	7,64	1,64
	VAS	0	100	49,47 (4,22)	28,95	-0,36
	DAS28-BSG	1,40	7,23	4,5 (0,197)	1,35	-0,058
	HU-MW (cm ²)	0	249,9	178 (4,86)	33,33	-3,16
Männer (n = 25)	Alter (J)	26,0	80,0	58,4 (2,61)	13,06	-0,55
	BMI (kg/m ²)	18,0	40,0	27,4 (1,097)	5,49	0,44
	BSG (mm/h)	4,0	68,0	28,2 (3,67)	18,36	0,57
	CRP (mg/l)	0,10	73,98	11,76 (3,57)	17,85	2,45
	OST-Wert	7,92	28,59	19,098 (1,195)	5,98	-0,09
	Gesch. Gel.	0	16,0	3,48 (0,88)	4,398	1,57
	Schm. Gel.	0	28,0	5,96 (1,345)	6,72	1,7
	VAS	10,0	90,0	52,8 (4,36)	21,798	-0,14
	DAS28-BSG	2,04	7,45	4,396 (0,279)	1,395	0,206
	HU-MW (cm ²)	172,3	243,93	214,2 (3,31)	16,59	-0,78

Tabelle 13: Überblick über die deskriptive Statistik bei der RA-Gruppe. SE: Standardfehler des Mittelwerts, SD: Standardabweichung.

Geschlecht	Parameter	Min.	Max.	MW (SE)	SD	Schiefe
Frauen (n = 60)	Alter (J)	22,0	84,0	51,2 (1,50)	11,64	0,18
	BMI (kg/m ²)	17,5	46,4	27,8 (0,81)	6,29	0,73
	BSG (mm/h)	2,0	69,0	17,45 (1,69)	13,08	1,9
	CRP (mg/l)	0,10	24,5	3,16 (0,51)	3,93	3,3
	OST-Wert	3,37	17,4	10,696 (0,45)	3,46	-0,21
	Gesch. Gel.	0	0	0	0	-
	Schmz. Gel.	0	28,0	10,67 (1,11)	8,58	0,61
	VAS	10,0	90,0	59,9 (2,797)	21,67	-0,21
	HU-MW (cm ²)	79,24	210,0	169,98 (2,65)	20,53	0,10
Männer (n = 7)	Alter (J)	27,0	64,0	47,0 (4,82)	12,75	-0,51
	BMI (kg/m ²)	24,3	44,2	31,35 (2,43)	6,447	1,41
	BSG (mm/h)	2,0	35,0	15,71 (4,60)	12,18	0,51
	CRP (mg/l)	0,12	6,98	2,76 (0,9)	2,3	0,87
	OST-Wert	11,64	21,28	15,51 (1,28)	3,399	0,62
	Gesch. Gel.	0	0	0 (0)	0	-
	Schmz. Gel.	0	24,0	6,29 (3,329)	8,81	1,7
	VAS	0	75,0	40,0 (12,1)	32,02	-0,26
	HU-MW (cm ²)	168,7	234,2	204,2 (7,68)	20,33	-0,63

Tabelle 14: Überblick über die deskriptive Statistik bei der FMS-Gruppe. SE: Standardfehler des Mittelwerts; SD: Standardabweichung.

Geschlecht	Parameter	Min.	Max.	MW (SE)	SD	Schiefe
Frauen (n = 80)	Alter (J)	18,0	66,0	46,3 (1,395)	12,48	-0,498
	BMI (kg/m ²)	17,3	37,0	25,35 (0,53)	4,73	0,54
	OST-Wert	2,7	16,4	9,55 (0,383)	3,43	0,25
	HU-MW (cm ²)	146,9	196,8	171,1 (1,297)	11,60	0,195
Männer (n = 20)	Alter (J)	19,0	66,0	40,8 (3,04)	13,60	0,027
	BMI (kg/m ²)	18,0	32,9	25,99 (0,8)	3,71	0,15
	OST-Wert	8,4	20,5	15,31 (0,66)	2,97	-0,43
	HU-MW (cm ²)	174,3	241,59	202,3 (3,4)	15,27	0,44

Tabelle 15: Überblick über die deskriptive Statistik bei der Kontrollgruppe. SE: Standardfehler des Mittelwerts; SD: Standardabweichung.

3.3 Hypothesenanalyse

Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen p-Wert von $<0,001$ für die Überprüfung des Unterschieds im OST-Wert zwischen RA- und Kontrollgruppe. Dies bedeutet, dass H_0 verworfen werden konnte.

Damit konnte folgende Alternativhypothese angenommen werden: Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied im OST-Wert zwischen RA- und Kontrollgruppe bzw. es gibt einen Zusammenhang zwischen OST-Wert und RA.

3.4 ROC-Analyse der OST-Ergebnisse

Das Hauptziel dieser Studie war die Bestimmung des OST-Cut-Off-Werts zur Diagnose von RA. Bis zu dieser Dissertation gab es keine Daten darüber, ab welchem OST-Wert der Verdacht auf RA geäußert bzw. noch gezielter von der RA ausgegangen werden kann. Um auf diese Frage eine Antwort zu finden, wurden eine ROC-Analyse und eine *Cut-Off-Analyse* durchgeführt.

3.4.1 ROC-Analyse

Wie in Kapitel 2.6. erwähnt ist, wurde die ROC-Analyse dem OST-Wert nach Geschlecht stratifiziert. Dabei wurde das Ergebnis auf eine weibliche bzw. männliche Subgruppe referiert. Zur Darstellung der ROC-Kurven wurde der Datensatz aus *RA- und Kontrollgruppe* genutzt.

Abbildung 32 und Abbildung 33 sowie Tabelle 16 zeigen die ROC-Kurven der weiblichen und männlichen Subgruppen mit Berechnung der AUC. Dabei fällt eine klare Diskrepanz im Verlauf beider Kurven zwischen Frauen und Männern auf.

Darunter ist die ROC-Kurve der *gesamten Gruppe* ohne Stratifizierung durchgeführt mit dem AUC-Wert, wie in Abbildung 34 und Tabelle 17 zu sehen.

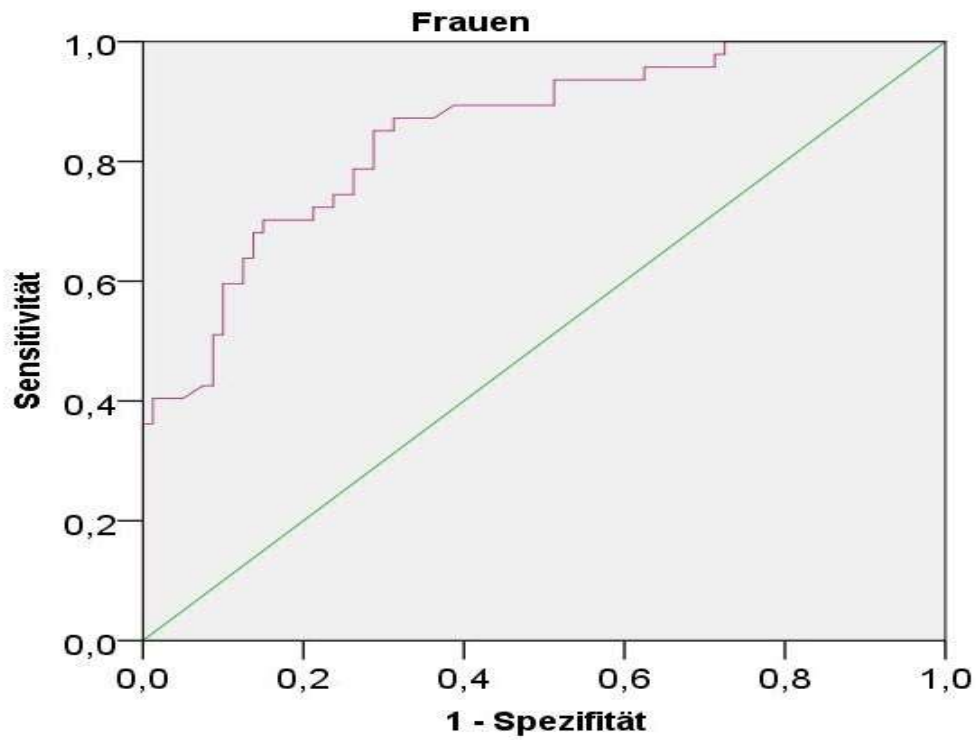


Abbildung 29: Die Fläche unter der Kurve von OST-Werten bei Frauen zwischen RA- und Kontrollgruppe liegt bei 0,85 (RA: $n = 47$; Gesunde: $n = 80$).

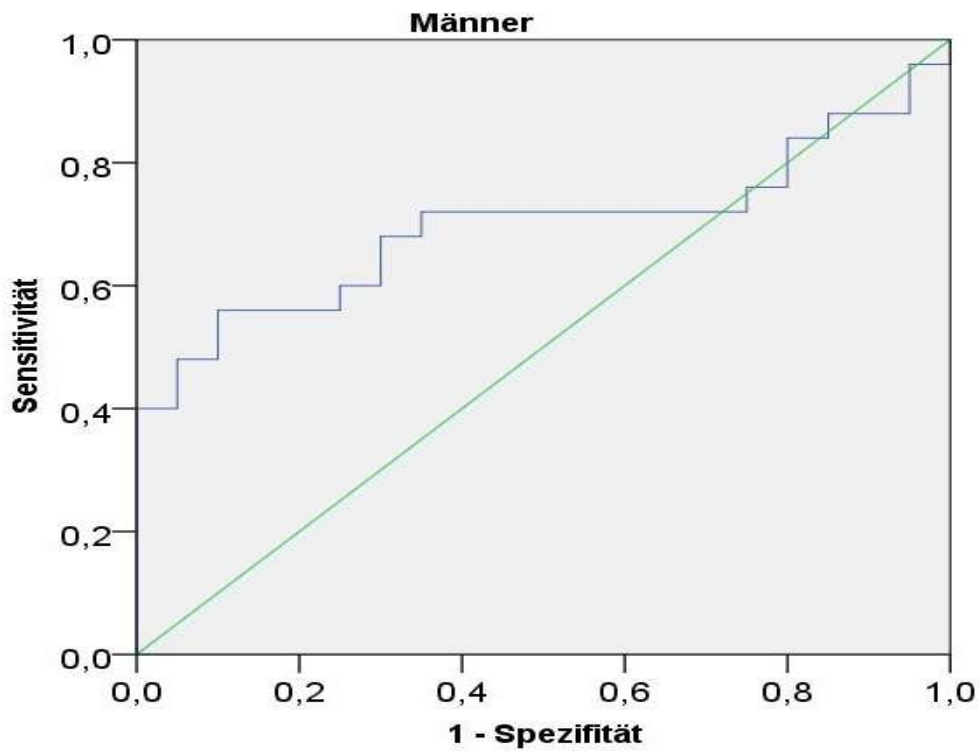


Abbildung 30: Die Fläche unter der Kurve von OST-Werten bei Männern zwischen RA- und Kontrollgruppe liegt bei 0,70 (RA: $n = 25$; Gesunde: $n = 20$).

Geschlecht	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptomatische Signifikanz	Asymptomatisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Frauen	0,848	0,035	< 0,0001	0,780	0,917
Männer	0,696	0,081	0,025	0,537	0,855

Tabelle 16: AUC-Werte der ROC-Kurve der weiblichen und männlichen Subgruppe mit statistischem Resultat.

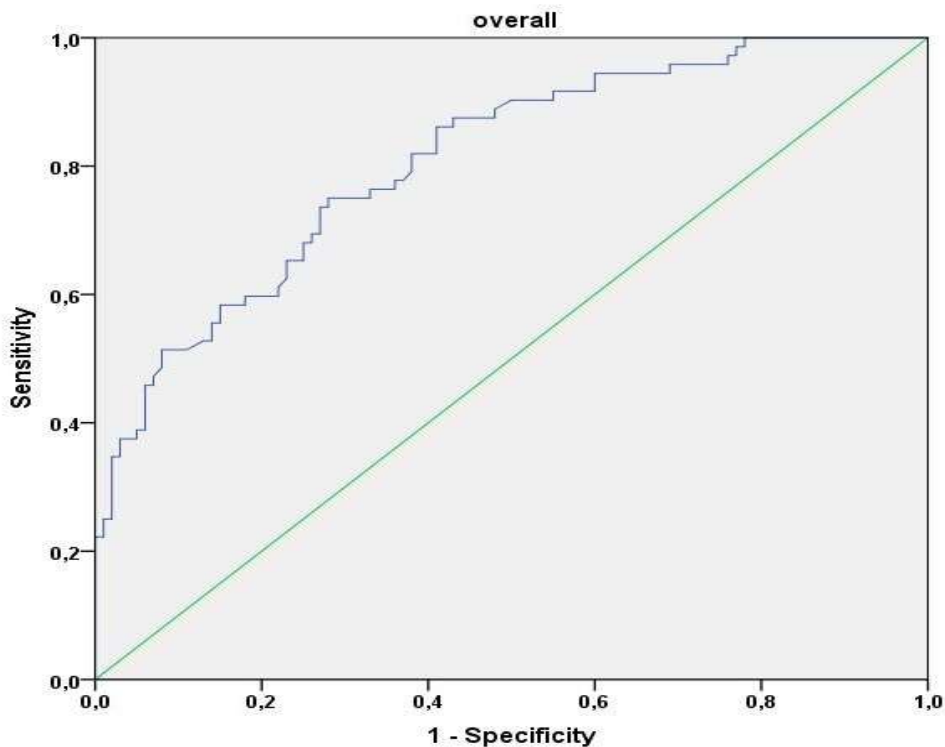


Abbildung 31: Die Fläche unter der Kurve von OST-Werten zwischen RA- und Kontrollgruppe bei Betrachtung beider Geschlechter liegt bei 0,81 (RA: n = 72; Gesunde: n = 100)

Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptomatische Signifikanz	Asymptomatisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
0,810	0,033	< 0,0001	0,746	0,873

Tabelle 17: AUC-Werte der ROC-Kurve der gesamten RA- und Kontrollgruppe mit statistischem Resultat.

3.4.2 Cut-Off-Analyse

Die Analyse wurde mit und ohne Stratifizierung nach Geschlecht durchgeführt. Dafür wurde der Datensatz mit *RA- und Kontrollgruppe* angewandt. Der beste Cut-Off-Wert wurde mittels des Youden-Indexes gewählt. Der Cut-Off-Wert wird der Diagnostik der RA dienen. Daher sollte einer angestrebt werden, bei dem v.a. eine höchstmögliche Sensitivität bei niedrigem Verlust an Spezifität zu finden ist.

Der bestmögliche Cut-Off-Wert des OST-Werts in der weiblichen Subgruppe lag bei 11,17 mit einer Sensitivität und Spezifität von 85,1 % und 71,2 % und in der männlichen Subgruppe bei 16,05 mit einer Sensitivität und Spezifität von 72 % und 65 %.

Ohne Stratifizierung nach Geschlecht lag der Cut-Off-Wert des OST-Wertes bei 13,46 mit einer Sensitivität und Spezifität von 73,6 % und 73 %.

Ein OST-Wert von 18,21 bei Männern hätte zwar einen höheren Youden-Index als der gewählte OST-Wert von 16,05, aber dieser würde sich durch die zu niedrige Sensitivität nicht als Cut-Off-Wert eignen.

In Tabelle 19 und Tabelle 20 sind Ausschnitte aus der statistischen Analyse der Sensitivität und Spezifität zu finden mit und ohne Stratifizierung nach Geschlecht zu finden.

Weibliche Subgruppe				Männliche Subgruppe			
OST-Wert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	OST-Wert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
10,25	0,894	0,612	0,506	14,205	0,76	0,25	0,01
10,89	0,872	0,687	0,559	15,55	0,72	0,60	0,32
11,05	0,851	0,70	0,551	16,05	0,72	0,65	0,37
11,17	0,851	0,712	0,563	16,55	0,68	0,65	0,33
11,265	0,83	0,712	0,542	16,705	0,68	0,70	0,38
12,17	0,745	0,762	0,507	17,535	0,60	0,75	0,35
13,04	0,702	0,85	0,552	18,21	0,56	0,90	0,46

Tabelle 18: Ausschnitt aus Cut-Off-Analyse der OST-Ergebnisse der weiblichen und männlichen Subgruppe.

RA- und Kontrollgruppe			
OST-Wert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
11,84	0,792	0,62	0,412
12,405	0,764	0,67	0,434
13,24	0,736	0,72	0,456
13,46	0,736	0,73	0,466
13,69	0,722	0,73	0,452
13,945	0,694	0,74	0,434
14,505	0,653	0,77	0,405
15,11	0,597	0,82	0,417

Tabelle 19: Ausschnitt aus der Cut-Off-Analyse der OST-Ergebnisse ohne Stratifizierung.

3.5 Multinominale Regression

Da die untersuchten drei Gruppen die abhängige Variable bilden, ließen sich die drei Kategorien (RA-, FMS und Kontrollgruppe) mit der multinominalen Regression untersuchen. Die Gruppe der gesunden Personen diente als Referenzkategorie. Daraus ergab sich für das gesamte Modell sowohl bei der weiblichen als auch bei der männlichen Subgruppe anhand des LR-Tests eine Signifikanz von $< 0,0001$. Beide Modelle waren damit statistisch signifikant.

OST-Wert ($p < 0,001$) und Alter ($p = 0,002$) konnten in der weiblichen Subgruppe RA statistisch signifikant erklären, während dies in der männlichen Subgruppe nur für Alter ($p = 0,028$) galt. In der männlichen Subgruppe zeigte der OST-Wert keine statistische Signifikanz ($p = 0,282$).

Laut des Ergebnisses erhöht jedes Altersjahr das Risiko für RA um den Faktor 1,07 bei Frauen und um 1,09 bei Männern. Das Risiko für RA stieg bei steigendem OST-Wert mit Odds Ratio von 1,43 bei Frauen und von 1,14 bei Männern.

Unter allen Variablen hatte Rauchen bei RA eine stark hohe Odds Ratio von 10,46 bei Männern ($p = 0,091$), dagegen lag sie in der weiblichen Subgruppe ($p = 0,931$) bei 1,05. Dies bedeutet, dass Raucher verglichen mit Nichtrauchern ein 10,46-fache höheres Risiko für RA haben, während dieses Risiko bei Frauen nur bei einem 1,05-Fachen liegt. Das Konfidenzintervall war in der männlichen Subgruppe aber sehr breit mit 95%, KI = [0,688;158,99]. Dies deutet darauf hin, dass die Schätzung der Odds Ratio hier sehr ungenau war.

Während eine Erhöhung bei Bluthochdruck und HU-MW in der männlichen Subgruppe ($p = 0,084$ und $p = 0,141$) das Risiko um den Faktor 13,91 und 1,04 für RA steigerte, sank das Risiko hingegen in der weiblichen Subgruppe ($p = 0,168$ und $p = 0,484$) um das 0,45- und 0,99-Fache.

Bluthochdruck in der männlichen RA-Gruppe wies auch mit einem sehr breiten Konfidenzintervall mit 95%, KI = [0,688; 158,99], auf eine ungenaue Schätzung der Odds Ratio hin.

Umgekehrt sank das Risiko für RA beim Anstieg des *BMI* um den Faktor 0,86 in der männlichen Subgruppe ($p = 0,227$), dagegen steigt es in der weiblichen Subgruppe ($p = 0,725$) um 1,02.

In der weiblichen Subgruppe hatte nur *Diabetes* ($p = 0,046$) einen statistisch signifikanten Effekt auf die FMS-Gruppe. Dabei erhöhte *Diabetes* beim Anstieg das Risiko für FMS um den Faktor 8,96. In der männlichen Subgruppe (mit 7 Probanden) zeigte vergleichsweise keine der erhobenen Variablen eine statistische Signifikanz.

Der OST-Wert ergab in der weiblichen Subgruppe ($p = 0,737$) eine Erhöhung des Risikos für FMS um das 1,02-Fache, während in der männlichen Subgruppe ($p = 0,457$) eine Abnahme des Risikos für FMS um den Faktor 0,901 zu beobachten war. Die Ergebnisse der multinominalen Regressionsanalyse sind in Tabellenanhang 3 dargestellt.

Das Modell konnte in der weiblichen Subgruppe in 64 % bei RA, in 84 % bei Gesunden und in 28 % bei FMS richtig klassifizieren, während in der männlichen Subgruppe die Schätzung für RA mit 76 %, für Gesunde mit 90 % und für FMS mit 14 % richtig lag. Der Prozentsatz der richtigen Vorhersage, die Log-Funktion sowie der p-Wert im LR-Test sind in Tabellenanhang 2 abgebildet.

3.6 Logistische Regression zur Ermittlung des Abschätzungsmodells

Mit der logistischen Regressionsanalyse wurden vier klinisch entworfene Modelle statistisch untersucht. Nach dem Omnibus-Test waren alle vier Modelle signifikant, $p < 0,0001$.

In Tabelle 21 sind die Modelle im Vergleich dargestellt. Entscheidend bei der Wahl war die –*2-Logit-Funktion*. Je näher deren Ergebnis an 0 ist, um so besser ist das Modell an die Daten angepasst. Zum Vergleich sind die Modelle mit einer Stratifizierung nach Geschlecht in Tabellenanhang 4 dargestellt.

Mit der Aufnahme des Raucherstatus verbesserte sich Modell 2 durch Abnahme in der –*2-Logit-Funktion* und Zunahme des *Prozentsatzes der richtigen Vorhersage* deutlich. Die Verbesserung war aber nur in der männlichen Subgruppe zu beobachten, siehe Tabellenanhang 6.

Bei Aufnahme des *HU-MW* in Modell 3 und des *BMI* in Modell 4 verbesserte sich die –*2-Logit-Funktion* leicht bei gleichbleibendem *Prozentsatz der richtigen Vorhersage*. Damit wäre Modell 4 nach der –*2-Log-Likelihood* am besten an die Daten angepasst.

Aus den Variablen des logistischen Modells wie in Tabelle 22 waren *Alter* ($p < 0,001$) und OST-Wert ($p < 0,001$) in der Lage, die RA signifikant zu erklären. Unter den Variablen hatte der OST-Wert die höchste Odds Ratio nach Rauchen. Bei Erhöhung des OST-Wertes stieg beispielsweise nach dem zweiten Modell das Risiko für RA um den Faktor 1,30.

In der logistischen Regressionsanalyse waren unter allen untersuchten Variablen nur *OST-Wert und Alter* signifikant, dies sprach für Modell 1. Zudem ergab der LR-Test beim Vergleich von Modell 2 mit Modell 1 einen Wert von 0,902, dieser lag unter dem kritischen Wert mit 3,841 einem Alpha-Level mit dem Freiheitsgrad von 0,05. Demnach lohnte es sich statistisch nicht, den zusätzlichen Parameter *Rauchen* in das erste Modell zu übernehmen. Der Wechsel zu Modell 3 und Modell 4 rechnete sich statistisch mit einem viel niedrigeren Likelihood-Quotienten von 0,042 und 1,188 als kritischer Wert auch nicht.

Bei einer Stratifizierung nach Geschlecht erwies sich *Rauchen im Modell 2* in der weiblichen und männlichen Subgruppen ($p=0,742$, $p=0,162$) als nicht signifikant, wie in Tabellenanhang 6 dargestellt. Der LR-Test ergab beim Vergleich zwischen Modell 2 und Modell 1 in der männlichen Subgruppe einen Wert von 2,344, während in der weiblichen Subgruppe nur 1,07, siehe Tabellenanhang 4.

In Tabelle 22 werden die Rechenformeln aus den vier Modellen vorgestellt. Anhand dieser könnte das Risiko für RA im klinischen Alltag abgeschätzt werden.

Beispielweise läge bei einer 60-jährigen Frau mit einem OST-Wert von 13 nach dem Modell 1 das Risiko für RA bei 52 %. Dies würde sich mit einem positivem Raucherstatus auf 57,1 % erhöhen.

Bei einer Berechnung des Risikos für RA nach dem Modell 4 beim gleichen Beispiel, also mit positivem Raucherstatus und mit z. B. *BMI und HU-MW* von jeweils 30 kg/m² und 178 cm² ergäbe sich ein Risiko von 57,2 %, was kaum eine Risikoerhöhung bedeutet.

Parallel dazu läge das Risiko für RA bei einem 60-jährigen Mann mit OST-Wert von 16,5 nach Modell 1 bei 74,1 %, dies würde bei positivem Raucherstatus auf 98 % steigen. Bei einer Betrachtung des dritten Modells mit HU-MW von 214 cm² würde das Risiko mit 96,6 % wenig sinken, dies verdeutlicht sich weiter im vierten Modell mit einem Risiko von 92,8 % bei einem BMI von 30 kg/m².

Wie beide Rechenbeispiele zeigen, senkt sich das Risiko für RA unabhängig von den Werten der Variablen *BMI und HU-MW*, was gegen Modell 3 und Modell 4 spricht.

Modelle	-2-Log-Likelihood	LR-Test	Ergebnis des LR-Tests	Gruppe	Prozentsatz der richtigen Vorhersage	Summe
Modell 1	155,304			RA	70,8	78,5
				Gesunde	84,0	
Modell 2	154,402	Δ-Modell 2 und 1	0,902	RA	73,6	80,2
				Gesunde	85,0	
Modell 3	154,360	Δ-Modell 3 und 2	0,042	RA	73,6	80,2
				Gesunde	85,0	
Modell 4	154,172	Δ-Modell 4 und 3	0,188	RA	73,6	80,2
				Gesunde	85,0	

Tabelle 20: Vergleich der vier klinisch entworfenen Modelle anhand der -2-Logit-Funktion und Prozentsatz der richtigen Vorhersage. Δ-Modell: Differenz zweier Modelle.

Zum Vergleich wurden beispielhaft die Rechenformeln aus den Modell 2 und Modell 4 bei einer Stratifizierung nach Geschlecht in Tabellenanhang 5 dargestellt.

Modelle	Rechenformeln
Modell 1	$P(Y) = \frac{e^{(-7,173+(-0,172xX_1)+(0,259xX_2)+(0,065xX_3)}}{1 + e^{(-7,173+(-0,172xX_1)+(0,259xX_2)+(0,065xX_3)}}$
Modell 2	$P(Y) = \frac{e^{(-7,440+(-0,158xX_1)+(0,263xX_2)+(0,068xX_3)+(0,486xX_4)}}{1 + e^{(-7,440+(-0,158xX_1)+(0,263xX_2)+(0,068xX_3)+(0,486xX_4)}}$
Modell 3	$P(Y) = \frac{e^{(-7,741+(-0,225xX_1)+(0,261xX_2)+(0,067xX_3)+(0,475xX_4)+(0,002xX_5)}}{1 + e^{(-7,741+(-0,225xX_1)+(0,261xX_2)+(0,067xX_3)+(0,475xX_4)+(0,002xX_5)}}$
Modell 4	$P(Y) = \frac{e^{(-8,048+(-0,184xX_1)+(0,255xX_2)+(0,067xX_3)+(0,491xX_4)+(0,002xX_5)+(0,017xX_6)}}{1 + e^{(-8,048+(-0,184xX_1)+(0,255xX_2)+(0,067xX_3)+(0,491xX_4)+(0,002xX_5)+(0,017xX_6)}}$

Referenzwerte, Geschlecht: Frau (0); Rauchen: Negativer Raucherstatus (0)

Tabelle 21: Rechenformel aus den vier Modellen. X_1 : Geschlecht; X_2 : OST-Wert; X_3 : Alter; X_4 : Rauchen; X_5 : HU-MW; X_6 : BMI.

Modell		B	SE	p-Wert	Exp B (Odds Ratio)	95 % KI Exp (B)	
						UW	OW
Modell1	Geschlecht	-0,172	0,502	0,732	0,842	0,315	2,253
	OST-Wert	0,259	0,055	< 0,001	1,296	1,163	1,444
	Alter	0,065	0,017	< 0,001	1,067	1,033	1,103
	Konstante	-7,173	1,131	< 0,001	0,001		
Modell2	Geschlecht	-0,158	0,505	0,754	0,834	0,317	2,296
	OST-Wert	0,263	0,056	< 0,001	1,300	1,164	1,452
	Alter	0,068	0,017	< 0,001	1,070	1,035	1,107
	Rauchen	0,486	0,511	0,342	1,625	0,597	4,422
	Konstante	-7,440	1,189	< 0,001	0,001		
Modell3	Geschlecht	-0,225	0,604	0,709	0,799	0,244	2,610
	OST-Wert	0,261	0,057	< 0,001	1,299	1,162	1,451
	Alter	0,067	0,018	< 0,001	1,069	1,032	1,107
	Rauchen	0,475	0,512	0,354	1,609	0,589	4,392
	HU-MW	0,002	0,011	0,841	1,002	0,982	1,023
	Konstante	-7,741	1,928	< 0,001	0,001		
Modell4	Geschlecht	-0,184	0,609	0,763	0,832	0,252	2,744
	OST-Wert	0,255	0,058	< 0,001	1,290	1,152	1,446
	Alter	0,067	0,018	< 0,001	1,069	1,032	1,107
	Rauchen	0,491	0,514	0,340	1,633	0,597	4,471
	HU-MW	0,002	0,010	0,876	1,002	0,981	1,022
	BMI	0,017	0,040	0,667	1,018	0,940	1,101
	Konstante	-8,048	2,046	< 0,001	0,001		

Referenzwerte, Geschlecht: Frau (0); Rauchen: Negativer Raucherstatus (0)

Tabelle 22: Analyseergebnis der logistischen Regression. B: Regressionskoeffizient;

Exp (B): Odds Ratio vom Regressionskoeffizienten; Kons. Term: konstanter Term;

95 % KI Exp(B): 95 % Konfidenzintervall Exp(B); SE: Standardfehler; p-Wert mit Signifikanz im Fettdruck.

3.7 Ergebnis der Mediations- und Moderationsanalyse

Mit der Mediations- und Moderationsanalyse wurde die Interaktion zwischen OST-Wert und den klinisch erhobenen Variablen *Alter*, *BMI* und *HU-MW* untersucht. Ausführliche Ergebnisse der Mediations- und Moderationsanalyse befinden sich in den Tabellenanhängen 7 bis 12.

3.7.1 Interaktion mit dem Alter

Ein Effekt vom Alter auf die Diagnose konnte festgestellt werden, $\text{Exp}(B) = 1,0123$, $p = 0,0002$, 95 % KI [0,0059; 0,0185].

Nachdem der OST-Wert als Mediator in das Modell aufgenommen wurde, konnte *Alter* den Mediator signifikant erklären, $\text{Exp}(B) = 1,143$, $p < 0,0001$, 95 % KI [0,084; 0,183], der die Diagnose aber statistisch nicht erklären konnte, $\text{Exp}(B) = 1,0031$, $p = 0,744$, 95 % KI [-0,0165; 0,0218]. Es ließ sich zudem nicht feststellen, dass das Verhältnis zwischen *Alter und Gruppe* vom OST-Wert mediiert wurde, indirekter Effekt ab 0,0004, 95 % KI [-0,0022; 0,0030].

Das Ergebnis konnte keinen Moderationseffekt vom Alter auf die Beziehung zwischen *OST-Wert und Gruppe* finden, Interaktionskoeffizient = 0,0061, $p = 0,1581$, 95%-KI [-0,0024; 0,0145].

Durch die hier aufgeführte Analyse konnte dargestellt werden, dass das Alter statistisch keinen Einfluss auf OST hat.

3.7.2 Interaktion mit dem BMI

Der BMI zeigte einen Effekt auf die Diagnose, $\text{Exp}(B) = 1,031$, $p = 0,0009$, 95 % KI [0,0127; 0,0485].

Der BMI konnte den in das Modell aufgenommenen Mediator signifikant erklären, $\text{Exp}(B) = 1,27$, $p < 0,0001$, 95 % KI [0,1307; 0,3441].

Der Mediator konnte aber die Diagnose nicht erklären, $\text{Exp}(B) = 1,0063$, $p = 0,463$, 95 % KI [-0,0107; 0,0233]. Auf der Beziehung zwischen „*BM* und *Diagnose*“ konnte kein Mediationseffekt durch OST-Wert gefunden werden, indirekter Effekt ab 0,0015, 95 % KI [-0,0026; 0,0059].

Der BMI zeigte bei der Analyse auch keinen Moderationseffekt auf die Beziehung zwischen *OST-Wert* und *Gruppe*, Interaktionskoeffizient = -0,0048, $p = 0,6021$, 95 % KI [-0,0227; 0,0132].

Die hier dargestellte Analyse zeigt, dass *BMI* statistisch keinen Einfluss auf OST hat.

3.7.3 Interaktion mit dem Handumfangmittelwert beider Hände

Der OST-Wert wurde in das Modell zur Prüfung des Mediationseffekts auf das Verhältnis zwischen *OST-Wert und Gruppe* aufgenommen. Der *HU-MW* hatte keinen Effekt auf die Diagnose, $\text{Exp}(B) = 0,999$, $p = 0,572$, 95 % KI $[-0,0044; 0,0024]$.

Der *HU-MW* konnte den Mediator erklären,

$\text{Exp}(B) = 1,092$, $p = 0,0001$, 95 % KI $[0,0438; 0,1320]$, der wiederum die Diagnose erklären konnte, $\text{Exp}(B) = 0,021$, $p = 0,023$, 95 % KI $[0,0028; 0,0379]$.

Zwar kann der OST-Wert das Verhältnis zwischen *HU-MW und Diagnose* mediiieren, indirekter Effekt ab 0,0018, 95 % KI $[0,0003; 0,0039]$. Der Effekt stellte sich aber nur als zu gering dar. Die Odds-Ratio der einzelnen Effekte zeigte kein einheitliches Verhältnis und erlaubt insgesamt keine Beurteilung. Es ist zu vermuten, dass der Effekt zufällig entstanden ist.

Der *HU-MW* wies bei der Analyse keinen Moderationseffekt auf die Beziehung zwischen *OST-Wert und Gruppe* auf, Interaktionskoeffizient = 0,0001, $p = 0,9522$, 95 % KI $[-0,0038; 0,0040]$.

Mit der hier durchgeführten Analyse ist zu erkennen, dass *HU-MW* statistisch keinen Effekt auf OST hat.

3.8 Korrelation mit dem OST-Wert

Es wurde eine Korrelation nach Pearson mit zweiseitigem Signifikanztest durchgeführt. In den Tabellenanhängen 13 bis 15 ist weiter die Pearson-Korrelation der RA-, FMS- und Kontrollgruppe mit Stratifizierung nach Geschlecht dargestellt.

3.8.1 OST-Korrelation in der RA-Gruppe

Unter den Variablen hatten *Alter* ($r = 0,385$, $p = 0,001$), *geschwollene Gelenke* ($r = 0,355$, $p = 0,02$), *HU-MW* ($r = 0,267$, $p = 0,023$), *VAS* ($r = 0,383$, $p = 0,001$) und *DAS28-BSG* ($r = 0,361$, $p = 0,002$) eine schwache signifikante Korrelation mit dem OST-Wert, siehe Tabelle 23.

Bei der Stratifizierung nach Geschlecht zeigte der *HU-MW* in weiblicher und männlicher Subgruppen keine signifikante Korrelation mehr mit dem OST-Wert ($r = 0,121$, $p = 0,418$; $r = 0,038$, $p = 0,858$), damit handelt es sich um eine scheinbare Beziehung.

Während in der weiblichen Subgruppe die Korrelation zwischen *Alter und OST-Wert* schwach ($r = 0,3$, $p = 0,04$) war, ergab diese sich in der männlichen Subgruppe als signifikant moderat ($r = 0,579$, $p = 0,002$). Dagegen zeigt *DAS28-BSG* nach Stratifizierung weiter eine schwache signifikante Korrelation bei männlicher und weiblicher Subgruppen ($r = 0,38$, $p = 0,008$ und $r =$

0,395, $p = 0,05$). Ferner zeigte sich in der männlichen Subgruppe VAS ($r = 0,383$, $p = 0,143$) als nicht signifikant in der Korrelation mit dem OST-Wert, dagegen war diese in der weiblichen Subgruppe bei beiden Variablen schwach signifikant.

Zum Vergleich ist eine Korrelation nach Stratifizierung in Tabellenanhang 13 dargestellt.

Variablen	r mit OST-Wert n = 72	p-Wert
Alter	0,385	0,001
BMI	0,204	0,086
Bluthochdruck	0,169	0,155
Diabetes	0,038	0,749
Raynaud	-0,194	0,103
Rauchen	-0,114	0,339
HU-MW	0,267	0,023
BSG	0,124	0,300
CRP	0,093	0,440
Geschwollene Gelenke	0,355	0,002
Schmerzhafte Gelenke	0,198	0,095
VAS	0,383	0,001
DAS28-BSG	0,361	0,002

Tabelle 23: Spearman-Korrelation in der RA-Gruppe zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen. r: Korrelationskoeffizient; p-Wert < 0,05 im Fettdruck.

3.8.2 Korrelation in der FMS-Gruppe

Alter ($r = 0,269$, $p = 0,028$), BMI ($r = 0,380$, $p = 0,002$), Bluthochdruck ($r = 0,274$, $p = 0,025$) und Diabetes ($r = 0,244$, $p = 0,047$) hatten eine signifikante schwache, HU-MW ($r = 0,546$, $p < 0,0001$) dagegen eine moderate Korrelation mit dem OST-Wert. In Tabelle 25 sind die Ergebnisse abgebildet. Zum Vergleich ist die Korrelation nach Stratifizierung in Tabellenanhang 14 zu finden.

Bei Stratifizierung nach Geschlecht blieben Alter ($r = 0,326$, $p = 0,011$), BMI ($r = 0,326$, $p = 0,011$), und Diabetes ($r = 0,261$, $p = 0,044$) in der weiblichen Subgruppe in schwacher, HU-MW ($r = 0,514$, $p < 0,0001$) in moderater signifikanter Korrelation mit dem OST-Wert. Bei der männlichen Subgruppe ergab sich dabei keine Signifikanz. Nur Bluthochdruck wies in der männlichen Subgruppe eine starke signifikante Korrelation ($r = 0,866$, $p = 0,012$) auf, die in der weiblichen Subgruppe nicht signifikant war.

Variablen	r mit OST-Wert n = 67	p-Wert
Alter	0,269	0,028
BMI	0,380	0,002
Bluthochdruck	0,274	0,025
Diabetes	0,244	0,047
Raynaud	0,025	0,841
Rauchen	0,085	0,492
HU-MW	0,545	< 0,0001
BSG	0,068	0,585
CRP	0,058	0,640
Geschwollene Gelenke	-	-
Schmerzhafte Gelenke	0,059	0,633
VAS	-0,003	0,978

Tabelle 24: Spearman-Korrelation in der FMS-Gruppe zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen. r: Korrelationskoeffizient; p-Wert < 0,05 im Fettdruck.

3.8.3 Korrelation in der Kontrollgruppe

Bei Gesunden standen *BMI* ($r = 0,258$, $p = 0,01$) und *HU-MW* ($r = 0,465$, $p < 0,001$) in schwacher Korrelation mit dem OST-Wert, siehe Tabelle 26.

Bei Stratifizierung der Variablen nach Geschlecht ergab sich für *BMI* ($r = 0,268$, $p = 0,016$) nur in der weiblichen Subgruppe eine signifikante schwache Korrelation mit dem OST-Wert. Zum Vergleich ist die Korrelation nach der Stratifizierung nach Geschlecht in Tabellenanhang 15 dargestellt.

Variablen	r mit OST-Wert n = 80	p-Wert
Alter	0,033	0,742
BMI	0,258	0,010
Bluthochdruck	-0,057	0,571
Diabetes	0,168	0,094
Rauchen	0,028	0,780
HU-MW	0,465	< 0,0001

Tabelle 25: Spearman-Korrelation in der Kontrollgruppe zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen. r: Korrelationskoeffizient; p-Wert < 0,05 im Fettdruck.

3.9 Entzündungsaktivitäten der einzelnen Handgelenke im Vergleich

Zuletzt wurden die OST-Mittelwerte der einzelnen Gelenken untersucht. Ziel war dabei, die OST-Mittelwerte der einzelnen Gelenke sowohl untereinander als auch die Ergebnisse im Vergleich zwischen den RA- FMS- und Kontrollgruppe zu vergleichen.

Die Tabelle 27 zeigt die OST-Werte der einzelnen Gelenke der beiden Hände im Vergleich in den drei *Gruppen*. Die OST-Mittelwerte waren in allen Gelenken der RA-Gruppe höher als in der FMS- oder Kontrollgruppe.

Während die OST-Mittelwerte der MCP-Gelenke in der FMS-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe waren, waren die der PIP-Gelenke in der FMS-Gruppe höher.

Die beiden Diagramme in den Abbildung 32 und Abbildung 33 zeigen, dass zwischen den drei *Gruppen* sich ein ähnliches Verlaufsmuster im Liniendiagramm unter *MCP- und PIP-Gelenken* ergab.

Der mittlere Finger mit *MCP3* sowie *PIP3* hatte in RA-, FMS- und Kontrollgruppe im Vergleich zu allen Gelenken den niedrigsten OST-Mittelwert. Danach folgte der Zeigefinger mit *MCP2* und *PIP2*. Dagegen wies der Daumen mit *MCP1* und *PIP1* unter allen Gelenken den höchsten Wert auf, darunter auch die Handgelenke.

Außerdem verringerte sich durch Entzündungsaktivitäten die Differenz zwischen den einzelnen Gelenken, wie dies bei der RA-Gruppe in den Abbildung 32 und Abbildung 33 erkennbar ist.

Das Ergebnis des Kruskal -Wallis-Tests zeigt im unteren Bereich der Tabelle 27, dass nur das *MCP1* beider Hände nicht signifikant war. Der OST-Mittelwert in *MCP2-5*, *PIP1-5* und *Handgelenke beider Hände* unterschied sich signifikant zwischen den drei *Gruppen*. Das *MCP1*-Gelenk eignet sich damit nicht zur Differenzierung zwischen an RA Erkrankten und Gesunden.

Es war zu erkennen, dass die meisten Gelenke in der RA-Gruppe höhere OST-Mittelwerte in der linken als in der rechten Hand aufwiesen. Der OST-Mittelwert lag bei der linken Hand mit 17,1 höher als bei der rechten Hand mit 16,28. Dagegen zeigten die FMS- und die Kontrollgruppe einen höheren OST-Mittelwert bei der rechten Hand mit 11,67 und 10,9 als bei der linken Hand mit 10,78 und 10,57, siehe Abbildungsanhang 9.

In den Abbildungsanhängen 10 bis 13 ist die Verteilung der einzelnen Gelenke je nach Hand und Gelenkposition in Form eines Boxplots zwischen RA-, FMS- und Kontrollgruppe verglichen.

Gruppe	OST-Werte der linken Hand (MW ± SE) und p-Wert					OST-Werte der rechten Hand (MW ± SE) und p-Wert				
Arthritis Rheumatoide	PIP1	PIP2	PIP3	PIP4	PIP5	PIP1	PIP2	PIP3	PIP4	PIP5
	0,94 ± 0,049	0,71 ± 0,054	0,49 ± 0,054	0,73 ± 0,047	0,731 ±0,047	0,86 ± 0,036	0,59 ± 0,052	0,42 ± 0,042	0,75 ± 0,05	0,71 ± 0,043
	MCP1	MCP2	MCP3	MCP4	MCP5	MCP1	MCP2	MCP3	MCP4	MCP5
	0,90 ± 0,069	0,75 ± 0,07	0,63 ± 0,063	0,798 ± 0,07	0,92 ± 0,068	0,95 ± 0,061	0,71 ± 0,05	0,58 ± 0,046	0,77 ± 0,06	0,94 ± 0,057
	Handgelenk		Gesamte Hand			Handgelenk		Gesamte Hand		
	0,892 ± 0,071		17,11 ± 0,75			0,795 ± 0,06		16,28 ± 0,66		
Syndrom Fibromyalgie-	PIP1	PIP2	PIP3	PIP4	PIP5	PIP1	PIP2	PIP3	PIP4	PIP5
	0,76 ± 0,051	0,42 ± 0,038	0,25 ± 0,0330	0,51 ± 0,038	0,58 ± 0,43	0,71 ± 0,046	0,31 ± 0,034	0,29 ± 0,0331	0,67 ± 0,049	0,60 ± 0,044
	MCP1	MCP2	MCP3	MCP4	MCP5	MCP1	MCP2	MCP3	MCP4	MCP5
	0,88 ± 0,058	0,375 ± 0,0396	0,23 ± 0,032	0,38 ± 0,043	0,46 ± 0,042	0,90 ± 0,048	0,382 ± 0,038	0,28 ± 0,030	0,48 ± 0,048	0,64 ± 0,048
	Handgelenk		Gesamte Hand			Handgelenk		Gesamte Hand		
	0,539 ± 0,052		10,78 ± 0,63			0,538 ± 0,051		11,67 ± 0,54		
Kontrollgruppe	PIP1	PIP2	PIP3	PIP4	PIP5	PIP1	PIP2	PIP3	PIP4	PIP5
	0,70 ± 0,042	0,31 ± 0,028	0,18 ± 0,023	0,47 ± 0,035	0,52 ± 0,031	0,63 ± 0,034	0,19 ± 0,024	0,23 ± 0,024	0,57 ± 0,037	0,50 ± 0,036
	MCP1	MCP2	MCP3	MCP4	MCP5	MCP1	MCP2	MCP3	MCP4	MCP5
	0,93 ± 0,043	0,37 ± 0,033	0,27 ± 0,026	0,47 ± 0,036	0,56 ± 0,043	0,926 ± 0,043	0,42 ± 0,03	0,34 ± 0,028	0,50 ± 0,0357	0,62 ± 0,035
	Handgelenk		Gesamte Hand			Handgelenk		Gesamte Hand		
	0,55 ± 0,040		10,57 ± 0,45			0,53 ± 0,039		10,9 ± 0,43		
Kruskal-Wallis-Test	PIP1	PIP2	PIP3	PIP4	PIP5	PIP1	PIP2	PIP3	PIP4	PIP5
	0,002	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,003	< 0,001	< 0,001	0,001	0,014	0,002
	MCP1	MCP2	MCP3	MCP4	MCP5	MCP1	MCP2	MCP3	MCP4	MCP5
	0,584	< 0,001	< 0,001	< 0,001	<0,001	0,786	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	Handgelenk					Handgelenk				
	<0,001					<0,001				

Tabelle 26: Übersicht über die OST-Mittelwerte der einzelnen Gelenke im Vergleich zwischen RA-, FMS- und Kontrollgruppe mit einem Kruskal-Wallis-Test. MW: Mittelwert, SE: Standardfehler; p-Wert <0,05 im Fettdruck.

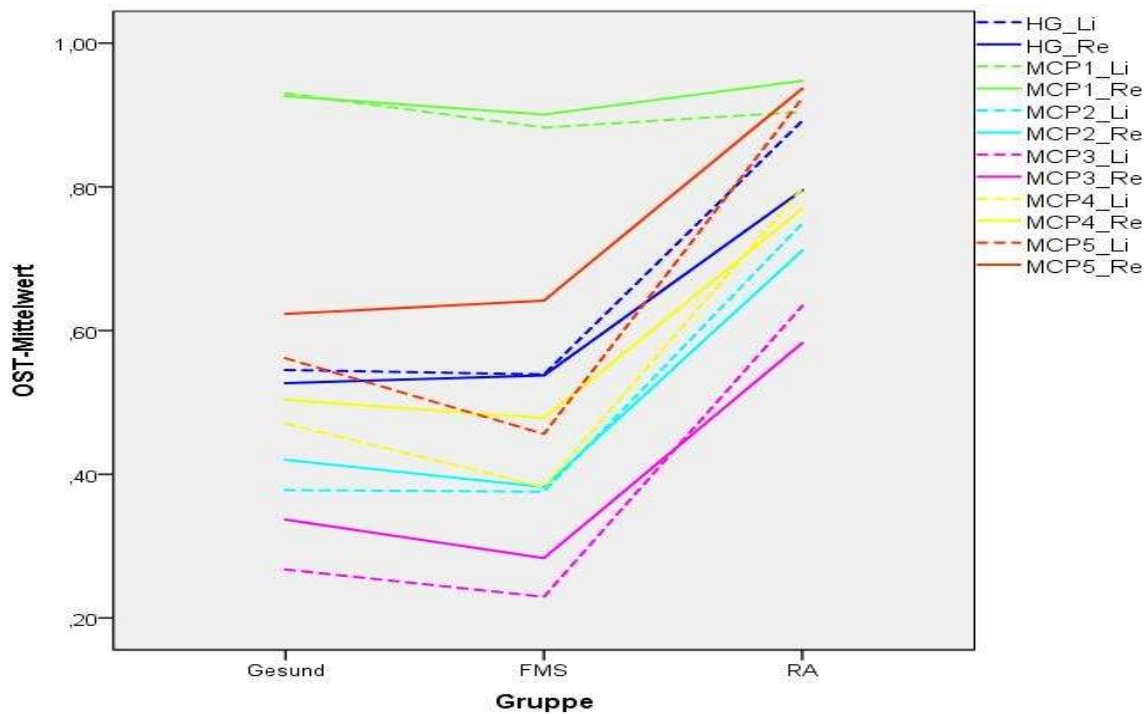


Abbildung 32: Liniendiagramm mit OST-Mittelwerten der einzelnen MCP- und Handgelenke im Vergleich der drei Gruppen, dabei stehen die gestrichelten Linien für Gelenke der linken Hand und die Farbe für das jeweilige Gelenk.

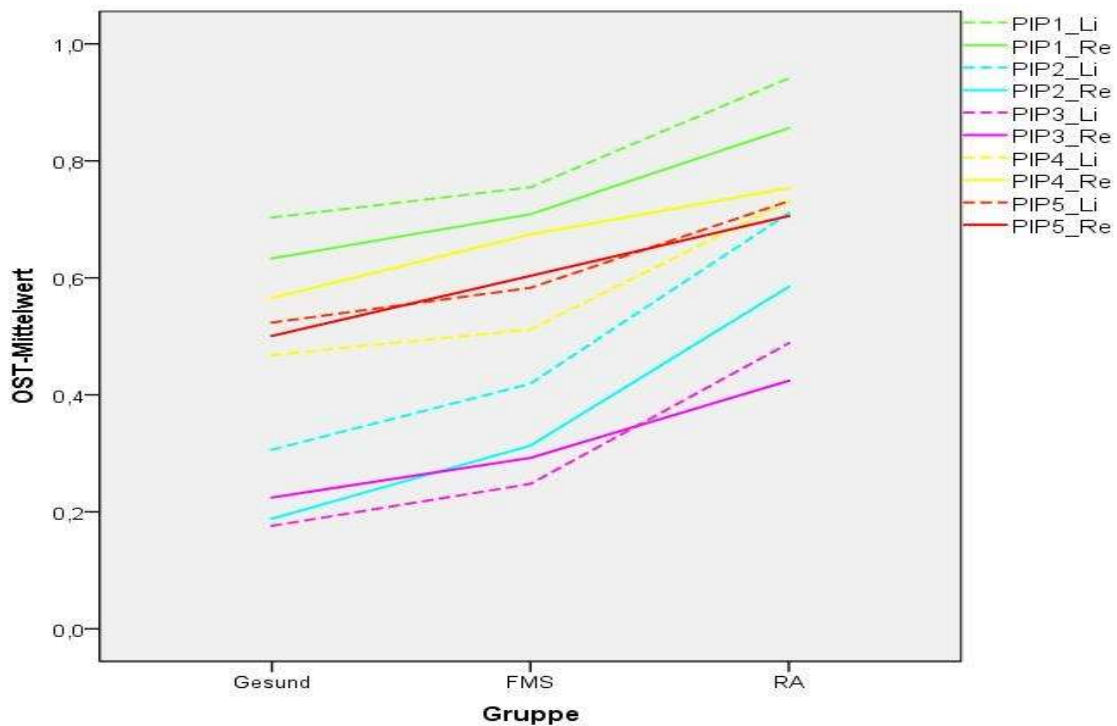


Abbildung 33: Liniendiagramm mit OST-Mittelwerten der einzelnen PIP-Gelenke im Vergleich der drei Gruppen, dabei stehen die gestrichelten Linien für Gelenke der linken Hand und die Farbe für das jeweilige Gelenk.

4 Diskussion

4.1 Kritik an der Datenqualität

Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte, indem Patienten ambulant und stationär bei Verdacht auf RA oder FMS bzw. bei bekannter FMS zur Teilnahme befragt wurden. Dieses Vorgehen sollte das Risiko für Bias minimieren. Trotzdem ist auf folgende Punkte im Rahmen der Datenerhebung hinzuweisen, die der Versorgungsstruktur der Rheumapatienten geschuldet sind und einen Einfluss auf die Ergebnisse haben können.

4.1.1 Vortherapie bedingte den Ausschluss aus der Studie

Es wurden 22 % der in die Studie aufgenommenen RA-Patienten ausgeschlossen, da die überweisenden Ärzte schon mit der Therapie (v. a. Cortison) begonnen hatten. Eine immunsuppressive Medikation reduziert die Entzündungsaktivitäten und verpflichtet zum Ausschluss aus der Studie. Die langen Wartezeiten bis zur Aufnahme waren eine mögliche und von einigen Patienten angeführte Begründung der Vortherapie. Ein Grund für die eilige Therapie der Hausärzte könnte aber auch der Schweregrad gewesen sein. Dies würde dann für eine Verzerrung der Ergebnisse sprechen.

4.1.2 Ausschluss vieler Patienten

In Anbetracht der zu erwartenden langen Zeitspanne zwischen den ersten Symptomen und der HandScan-Untersuchung sowie wegen der oft schwer zu differenzierenden Fälle wurde mit den bewusst einfach gestalteten Aufnahmebedingungen möglichst jeder potenzielle Patient untersucht. Dies erklärt die hohe Zahl der von der Studie ausgeschlossenen Patienten.

Beispielweise wurden viele Patienten mit starken Schmerzen in den Händen mit bekannter bzw. mit Verdacht auf FMS in die Studie aufgenommen, bei denen später Arthrose als einzige oder zusätzliche Diagnose festgestellt wurde. Diese Patienten wurden bei vorhandener Arthrose von der Studie ausgeschlossen und in der *Gruppe Arthrose* aufgeführt, dargestellt in Tabelle 7. Parallel dazu wurden zur Vermeidung der Datenverzerrung jene Patienten ausgeschlossen, die in diese Studie mit Verdacht auf FMS aufgenommen, aber später mit Kollagenose und Polymyalgia rheumatica diagnostiziert wurden.

Patienten mit später diagnostizierter Psoriasisarthritis und axialer Spondylarthritis mit Verdacht auf RA in die Studie aufgenommen, da oft die Symptome bei der Aufnahme nicht deutlich waren.

4.2 Ergebnis der Arbeit

4.2.1 Zusammenhang zwischen RA und OST

Mit der Hypothesenanalyse wurde gezeigt, dass ein statistisch signifikanter moderater Zusammenhang zwischen RA und OST-Wert existiert. Da es noch keine Daten zum HandScan bei Patienten mit neudiagnostizierter RA gibt, bildet dieses Ergebnis die Grundlage zur Suche nach dem Cut-Off-Wert und zur Entwicklung eines Abschätzungsmodells.

4.2.2 Geschlecht und OST

Die Arbeit von Triantafylis et al. zeigte schon zum ersten Mal, dass OST bei Männern signifikant höher als bei Frauen ist (58). Die Analyse von Verhoeven et al. bestätigte den signifikanten OST-Unterschied im Geschlecht mit einem Mittelwertunterschied des OST von 3,08, 95 % KI= [-6,52; 0,36] zwischen Männern und Frauen (68).

Mit der Studie dieser Arbeit ließ sich diese Signifikanz noch verdeutlichen; Der OST-Mittelwert bei Männern lag mit $19,1 \pm 5,98$ viel höher als bei Frauen mit $15,46 \pm 4,86$.

Es lässt sich vermuten, dass der Unterschied auf die Größe der Hände und die Durchblutung zurückzuführen ist. Männer haben mit $214 \pm 16,6$ deutliche einen höheren Handumfangmittelwert als Frauen mit $178 \pm 33,3$. Es bestand eine schwache signifikante Korrelation des OST mit dem HU-MW ($r = 0,267$, $p = 0,023$). Dass die Korrelation sich nach Stratifizierung nicht verifizieren ließ, lag möglicherweise mit 47 weiblichen und 25 männlichen Probanden an der Größe der Stichprobe.

4.2.3 Alterseffekt auf OST

Die Arbeit von Bender, AD zeigte, dass der Blutfluss sich im Alter vermindert. Bei 59-Jährigen sinkt dieser auf die Hälfte des Blutflusses eines 25-Jährigen (70).

Die Studie dieser Arbeit zeigte, dass *Alter* einen signifikanten Einfluss mit einer Odds Ratio von 1,967 auf die Diagnose RA ($p < 0,001$) hat.

In der Arbeit von Triantafylis et al. wurde eine schwache signifikante Korrelation zwischen *Alter* und OST demonstriert ($r = 0,276$, $p < 0,001$) (58).

Es konnte herausgefunden werden, dass das *Alter* signifikant schwach mit OST in der RA-Gruppe und FMS-Gruppe korrelierte ($r = 0,385$, $p = 0,001$ vs. $r = 0,269$, $p = 0,028$).

Da zwischen Alter und OST eine Interaktion möglich ist, haben wir eine Mediations- und Moderationsanalyse untersucht. Es ergab sich dabei statistisch keine Interaktion (Mediation: 0,0004, 95 % KI [-0,0022; 0,003], Moderation; $p = 0,1581$, 95 % KI [-0,0024; 0,0145]).

4.2.4 Mögliche Einflussfaktoren in RA und OST

4.2.4.1 Nikotin

Triantafylis et al. fanden statisch keine signifikante Korrelation zwischen Nikotinkonsum und OST in der RA-Gruppe ($p = 0,584$) (58).

Die Studie dieser Arbeit ergab statistisch ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen OST und Nikotinkonsum (RA; $p = 0,339$; FMS: $p = 0,492$, Kontrollgruppe: $p = 0,780$). Außerdem stellte sich Rauchen als starker Risikofaktor für RA bei Männern verglichen mit Frauen dar (Odds Ratio = 10,46, $p = 0,091$ vs. Odds Ratio = 1,05, $p = 0,93$). Die stark hohe Odds Ratio für *Rauchen* bei Männern in der RA-Gruppe kann auch auf die geringe männliche Patientenzahl zurückgeführt werden. Tabelle 8 zeigte eine große Differenz in der Verteilung der Zahl der Raucher beim Vergleich von RA- und FMS-Gruppe mit der Kontrollgruppe.

4.2.4.2 Bluthochdruck und Diabetes

Die Arbeit von Triantafylis et al. zeigte, dass in RA- und Kontrollgruppe OST keine signifikante Korrelation mit Bluthochdruck ($p = 0,053$ und $p = 0,576$) bzw. Diabetes ($p = 0,056$ und $p = 0,104$) vorlag (58).

In der Studie dieser Arbeit wurde in der RA-Gruppe auch keine statistische Korrelation zwischen OST und Bluthochdruck ($r = 0,169$, $p = 0,0155$) bzw. OST und Diabetes ($r = 0,038$, $p = 0,749$) festgestellt, dagegen ließ sich in der FMS-Gruppe eine schwache signifikante Korrelation zwischen OST und Bluthochdruck ($r = 0,274$, $p = 0,025$) sowie OST und Diabetes ($r = 0,244$, $p = 0,047$) beobachten.

4.2.4.3 Der Body-Mass-Index (BMI)

Triantafylis et al. demonstrierten, dass der BMI signifikant mit OST in der RA- sowie in der Kontrollgruppe korrelierte ($r = 0,316$, $p < 0,001$ vs. $r = 0,24$, $p = 0,015$) (58).

Zwischen BMI und OST konnte die Studie dieser Arbeit zwar in der RA-Gruppe keine signifikante Korrelation ($r = 0,204$, $p = 0,086$) finden, jedoch war dies bei der FMS- und der Kontrollgruppe schwach signifikant (FMS; $r = 0,380$, $p = 0,002$, Kontrollgruppe; $r = 0,258$, $p = 0,01$).

Da der BMI ein potenzieller Einflussfaktor auf OST ist, wurde eine Mediations- und Moderationsanalyse durchgeführt. Diese ergaben aber keine signifikante Interaktion zwischen OST und BMI (Mediation: 0,0015, 95%-KI [-0,0026; 0,0059]; Moderation: $p = 0,6021$, 95 % KI [-0,0227; 0,0132]).

4.2.4.4 Handumfang

In der Arbeit von Triantafyllis et al. wurde dargestellt, dass der Handumfang mit OST in der RA- und Kontrollgruppe signifikant korrelierte ($r = 0,462$, $p < 0,001$ vs. $r = 0,477$, $p < 0,001$) (58).

Nach den Daten der Studie dieser Arbeit ließ sich eine schwache signifikante Korrelation in RA- und Kontrollgruppe zwischen *HU-MW* und OST (RA: $r = 0,267$, $p = 0,023$; Kontrollgruppe: $r = 0,465$, $p < 0,0001$) feststellen, die in der FMS-Gruppe moderat signifikant war (FMS: $r = 0,545$, $p < 0,0001$).

Da der *HU-MW* ein potenzieller Einflussfaktor ist, wurden Mediations- und Moderationsanalyse durchgeführt. Es zeigten sich ein signifikanter, aber zu geringer und eher zufällig entstandener Mediationseffekt (Mediation: 0,0018, 95 % KI [0,0003; 0,0039]). Dagegen lag kein signifikanter Moderationseffekt vor (Moderation: $p = 0,6021$, 95 % KI [-0,0227; 0,0132]).

4.2.4.5 DAS28-BSG

Da OST v. a. zum Einsatz als Krankheitsaktivitätsindex entwickelt wurde, wurde dessen Ergebnis mit DAS28 verglichen. Die Arbeit von van Onna et al. ergab eine schwache signifikante Korrelation bei RA zwischen DAS28-BSG und OST ($r = 0,42$, $p = 0,001$) (50).

Triantafyllis et al. fanden in der RA-Gruppe heraus, dass der OST sowohl mit DAS28-BSG als auch mit DAS28-CRP schwach signifikant korrelierte ($r = 0,313$, $p < 0,001$ vs. $r = 0,364$, $p < 0,001$) (58).

In der Studie dieser Arbeit stellte sich eine schwache signifikante Korrelation zwischen DAS28-BSG und OST in der RA-Gruppe heraus ($r = 0,361$, $p = 0,002$).

4.2.5 Modell zur Abschätzung des RA-Risikos

Es gab zum Zeitpunkt dieser Dissertation keine Daten zur Nutzung von OST in einem Risikoabschätzungsmodell für RA. Verhoeven et al. untersuchten, ob der OST den drei- bis sechsmonatigen Verlauf der RA parallel zu DAS28 vorhersagen kann. Der OST konnte den Therapieverlauf nicht vorhersagen (59). In dieser Arbeit wurde auf der Suche nach einem Modell zur RA-Risikoabschätzung bewusst nicht statistisch vorgegangen. Stattdessen wurden potenzielle Modelle basierend auf klinischer Theorie entwickelt, die dann anhand der logistischen Regression analysiert wurden. Dadurch sollte es vermieden werden, dass rein durch statistische Überlegung bzw. Analyse bestimmte Variablen ausgeschlossen würden.

Mittels Logit-Funktion, LR-Test und Prozentsatz der richtigen Vorhersage konnte zwischen den vier Modellen differenziert werden. Den größten Effekt bei der Abschätzung der RA unter den Variablen hatte dabei der OST-Wert mit einem Koeffizienten von 0,255.

Zwar zeigte Modell 2 eine Besserung der richtigen Vorhersage verglichen mit Modell 1 und das RA-Risiko steigt beim Zufügen von Rauchen deutlich, bleibt aber dessen Schätzung ungenau, da das Rauchen ein sehr hohes 95% Konfidenzintervall bei Männern, wie im Tabellenanhang 6 dargestellt ist.

Auch wenn Modell 3 sich mittels der Logit-Funktion als das am besten an die Daten angepasste Modell darstellte, eignet es sich nicht zur Abschätzung des Risikos von RA. Der Prozentsatz der richtigen Vorhersage besserte sich ab dem zweiten Modell nicht mehr und das abgeschätzte Risiko sank paradoxerweise beim Hinzufügen von *HU-MW* und *BMI* im dritten und vierten Modell. Zusätzlich zeigte LR-Test bei dem Modell ohne Stratifizierung noch wie in der Tabelle 20, dass die Wahl von Modell 2 und umso weniger von Modell 3 und Modell 4 sich statistisch nicht lohnt.

Auch nach einer Stratifizierung nach Geschlecht, wie der Tabellenanhang 6 zeigt, sind nur die Variablen vom Model 1 signifikant. Darum eignet es sich unter den 4 Modellen am besten zur Abschätzung das RA-Risikos bei Frauen und Männern, die Rechenformel dafür befindet sich im Tabellenanhang 5.

Zur besseren Bewertung der vorgestellten Modelle bedarf es aber weiterer Untersuchungen mit Erprobung der Modelle. Damit könnten diese anhand deren Ergebnisse über die Abschätzungsgenauigkeit und Praktikabilität im klinischen Alltag besser beurteilt werden.

4.2.6 OST-Werte in einzelnen Gelenken

Dem Wissenschaftsstand dieser Arbeit nach gab es noch keine Daten, die auf die Variierung der OST-Werte zwischen den einzelnen Gelenken eingingen.

Mittels Kruskal-Wallis-Test konnten gezeigt werden, dass die untersuchten Gelenke bis auf MCP1 beider Hände sich signifikant zwischen der RA-, FMS- und Kontrollgruppe unterscheiden.

Diese Studie stellte fest, dass die OST-Ergebnisse in Gelenken desselben Fingers im Liniendiagramm ein ähnliches Verlaufsmuster haben, wie in Abbildung 35 und Abbildung 36 dargestellt. Dagegen war eine starke Diskrepanz der OST-Werte zwischen den Fingern zu erkennen. Dies lag daran, dass der Daumen und der kleine Finger beim Spreizen der Hand bzw. der richtigen Handposition für die Untersuchung mehr Abstand zu anderen Fingern hatten, damit gelangte mehr Licht an den beiden Fingern vorbei. Dadurch kam es zu höheren OST-Werten. Dagegen hatte der Mittelfinger vergleichsweise einen niedrigen OST-Wert, da dieser von Zeige- und Ringfinger umgeben war.

Die Summe der Differenz zwischen dem Gelenk mit dem höchsten OST-Mittelwert der MCP1 bzw. PIP1, und den restlichen Gelenken war am kleinsten in der RA-Gruppe. Dies könnte durch die systemische Entzündung der Gelenke erklärt werden.

4.4 OST-Bildgebung vs. andere neue Messverfahren

Das FOI- Verfahren (Rheumascan©) und das lichteoptische bildgebende Verfahren, auch Lichtscan oder POI, haben mit dem OST-Verfahren gemeinsam, dass dies alles neue und innovative Techniken mit einem gemeinsamen Ziel sind: die Diagnostik der RA für Patienten zu unterstützen.

Die drei Messverfahren unterscheiden sich in deren Funktion und Entwicklung voneinander, siehe Kapitel 1.6.7. Dies bringt Vor- und Nachteile mit sich.

Für eine bessere Übersicht werden im Folgenden die beiden anderen Messverfahren einzeln jeweils mit OST-Bildgebung verglichen.

4.4.1 OST-Verfahren vs. fluoreszenzoptisches Verfahren

Das FOI-Verfahren wurde in Studien mit MRT verglichen, während das OST-Verfahren gegen die Arthrosonographie getestet wurde. Der Vergleich der Ergebnisse beider Verfahren war nicht äquivalent.

FOI hat den Vorteil, dass die gesamte Hand und nicht nur die Gelenke der Hand wie bei OST auf entzündliche Aktivitäten untersucht wird.

Aber im Vergleich zu OST ergeben sich folgende Nachteile beim FOI-Verfahren:

1. Eine intravenöse Injektion mit dem Fluoreszenzfarbstoff ICG macht diese invasiv.
2. Einige Patientengruppen, wie Schwangere und Patienten mit Hyperthyreose oder Allergie gegen Jod bzw. den Farbstoff ICG können mit dem Rheumascan nicht untersucht werden (32).
3. Einige zusätzliche Limitationen bei der Untersuchung sind feststellbar:
 - Eine über dem Daumensattelgelenk gelegene Tendosynovitis sowohl am Handgelenk als auch am MCP stellt sich vermutlich durch die Dicke des Weichteilgewebes nicht dar.
 - Eine stark pigmentierte und tätowierte Haut sowie lackierte Nägel erschweren die Untersuchung (31, 75).
4. Eine anatomische Zuordnung der aktiven Stellen ist durch die Art der Ergebnisdarstellung erschwert (31).
5. Eine (zeitnahe) Wiederholung der Untersuchung stellt sich durch die Invasivität und den großen Aufwand problematisch dar.

4.4.2 OST-Verfahren vs. lichtoptisches bildgebendes Verfahren

Der Lichtscan basiert wie der HandScan auf einem Laserlicht. Jedoch wird der Lichtscan über mit drei verschiedenen Wellenlängen strahlende Laserquellen aufgenommen und die leichten grauen Farbstufen werden in eine Falschfarbendarstellung umgewandelt. Dagegen wird beim OST-Verfahren das durch das Gelenk gelangte Laserlicht mithilfe einer venösen Stauung weiter differenziert und mit dem der Referenzpunkte verglichen. Je nach Größe der Differenz ergibt sich das Ergebnis (49, 50, 76).

Der Lichtscan zeigte mit Ultraschall als Referenz bessere Sensitivität und Spezifität mit 74 % und 93 % im Vergleich zum OST-Verfahren mit 60 % bis 72 % und 71 % bis 89 % je nach Studie. Auch bei ausschließlicher Betrachtung der PIP-Gelenke vom HandScan ergab sich eine AUC von 0,83 im Vergleich zu einer AUC von 0,879 beim Lichtscan (39, 55, 58).

Das lichteoptische bildgebende Verfahren ist aber noch nicht reif für einen breiteren Einsatz und steht vor folgende Herausforderungen:

1. Es ermöglicht bis auf PIP-Gelenke keine Untersuchung weiterer Gelenke.
2. Die Messung ist aufwendiger und dauert mit mindestens 8 Minuten länger.
3. Leicht entstehende Artefakte durch Fingerbewegung und Lichtschwankungen können das Ergebnis beeinflussen.
4. Ein weiterer Einsatz dieser Technik in Studien fehlt.

Gemeinsam haben die beiden Verfahren die Limitation, dass Entzündungen um das Gelenk wie Tendinitis mit Gelenkentzündungen verwechselt werden können.

4.5 Limitationen

Bei der OST müssen weitere Studien erfolgen, damit sich die Grenzen dieser Technik erkennbarer werden. Es gibt beispielsweise noch keine Daten, ob zwischen zwei rheumatisch entzündlichen Erkrankungen das OST-Verfahren anhand der Entzündungsaktivitäten differenzieren kann.

Aktuell sind folgende Limitationen festzustellen:

- Die OST-Bildgebung beruht auf der Transmission des roten und nahinfraroten Laserlichts durch das zu untersuchende Gelenk. Auch wenn das Laserlicht auf das Gelenk gerichtet wird, kann das durchdringende Licht nicht zwischen Sehnen- und Gelenkentzündung differenzieren, v.a. im Handgelenk (55).
- Gelenke außerhalb des Handbereichs können mit dem Messverfahren nicht abgedeckt werden, dadurch sind mit der Untersuchung nur die Hände zu beurteilen.
- Arthrotische Veränderungen könnten die Aussagekraft der OST-Bildgebung bei Beurteilung der entzündlichen Aktivitäten insofern limitieren, als durch eine arthrotisch bedingte Gelenkspaltverengung weniger Licht durchgelangt. Somit steigt damit die Zahl der falschnegativen und falschpositiven Ergebnisse (55).
- Bei kleinen und dünnen Händen – dies betrifft fast ausschließlich Frauen – war die Untersuchung mit dem HandScan nicht möglich, denn durch weniger Gewebe bei vergleichsweise starker Lichtkonzentration konnten Knochen und Gelenk nicht auseinandergehalten werden. Dies würde auch für Kinder und Jugendliche gelten.

4.6 Ausblick

Eine aktuell laufende multizentrische randomisierte kontrollierte Studie mit einer Beobachtungszeit von 18 Monaten prüft, wie gut das HandScan sich als Instrument in einer strengen Therapieführung – tight control treatment – bei RA im Vergleich zu dem von ACR/EULAR empfohlenen Instrument *Boolean Remission* darstellt (56).

Diese Arbeit konzentrierte sich auf die neudiagnostizierten RA-Patienten und offenbarte, dass mehr Forschungsarbeiten zum Einsatz von OST in RA-Diagnostik notwendig sind.

Die Arbeit von Besselink et al. zeigte, dass OST auch bei Arthrosepatienten eingesetzt werden kann (54). Dafür müssen DIP-Gelenke miterfasst werden. Dies ist mit dem HandScan schon möglich. Es sind aber weitere Studien notwendig, um das diagnostische Potenzial von OST bei Arthrose zu prüfen.

Vom Funktionsprinzip könnte das HandScan auch bei anderen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, wie Psoriasisarthritis und Kristallarthropathie eingesetzt werden, dafür fehlen aber Studiendaten. Damit ist das diagnostische Potenzial des OST-Verfahrens bei weitem nicht ausgeschöpft.

Mit dieser Studie ließ sich bestätigen, dass das Geschlecht einen wichtigen Einflußfaktor für die Messung darstellt. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, die potenziellen Störvariablen herauszuarbeiten.

5 Zusammenfassung

In dieser explorativen klinischen Studie wurde das diagnostische Potenzial der OST-Bildgebung mittels des HandScans bei der RA untersucht. OST ist ein nichtinvasives und strahlungsarmes Messverfahren mit dem roten und nahinfraroten Laserlicht zur Bestimmung der Entzündungsaktivitäten in den Gelenken der Hand.

Mit dem signifikanten Zusammenhang zwischen OST-Wert und RA konnte anhand der ROC-Kurve-Analyse der Cut-Off-Wert für RA bestimmt werden. Ein OST-Wert bei Patientinnen ab 11,17 und bei Patienten ab 16,05 spricht mit Sensitivität und Spezifität von 85,1 % und 71,2 % bei Frauen sowie 72 % und 65 % bei Männern für RA. Dieses Ergebnis zeigte eine deutliche Diskrepanz beim Geschlecht.

Für einen besseren Vergleich wurde neben Gesunden auch eine Patientengruppe mit FMS analysiert, die wie Gesunde keine entzündlichen Aktivitäten hatten, aber klinisch mehr vergleichbare Parameter mit RA aufwiesen.

Mit der logistischen Regressionsanalyse konnten zwei der vier klinisch entworfenen Modelle das Risiko für RA gut abschätzen. *Unter allen untersuchten Variablen stellten sich statistisch nur OST-Wert und Alter* als signifikant dar und waren anhand der Stratifizierung nach Geschlecht insgesamt als schlankeres Modell klinisch einfacher einzusetzen. Rauchen zeigte statistisch bei Männern mit der sehr hohen 95% Konfidenzintervall als ungenau zur Risikoabschätzung, während der Einsatz von *BMI* und *HU-MW* zusätzlich in dem Modell paradoxerweise zur Abnahme des RA-Risikos führt.

Anhand der Mediations- und Moderationsanalyse ergab sich zwischen OST-Wert und den potenziell beeinflussenden Variablen, *Alter, BMI und HU-MW* keine Interaktion.

Alle untersuchten Gelenke bis auf MCP1 beider Hände zeigten sich in RA-, FMS-Patienten und Gesunden statistisch unterschiedlich signifikant.

OST-Mittelwerte der MCP- und PIP-Gelenke desselben Fingers hatten im Liniendiagramm ein ähnliches Verlaufsmuster in der RA-, FMS- und Kontrollgruppe. Diese Diskrepanz zwischen einzelnen Gelenken mit höchsten OST-Werten in MCP1 bzw. PIP1 und niedrigsten in MCP3 bzw. PIP3 könnte auf die unterschiedliche Gelenkspaltbreite zurückgeführt werden.

Als erste Daten für eine frühe RA-Diagnostik sind weitere Arbeiten zur besseren Interpretation der gefundenen Ergebnisse notwendig.

6 Literaturverzeichnis

1. Fiehn C. Rheumatoide Arthritis Berlin: Springer Medizin; 2021 [09.2021].
2. MacGregor A, Ollier W, Thomson W, Jawaheer D, Silman A. HLA-DRB1*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *J Rheumatol* 1995;22(6):1032-6.
3. Carlens C, Hergens M-P, Grunewald J, Ekblom A, Eklund A, Höglund CO, et al. Smoking, Use of Moist Snuff, and Risk of Chronic Inflammatory Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;181(11):1217-22.
4. Källberg H, Padyukov L, Plenge RM, Rönnelid J, Gregersen PK, van der Helm-van Mil AHM, et al. Gene-Gene and Gene-Environment Interactions Involving HLA-DRB1, PTPN22, and Smoking in Two Subsets of Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Human Genetics* 2007;80(5):867-75.
5. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine* 2007;146(11):797-808.
6. Rheumatologie DGf. Rheuma in Zahlen, Betroffene Menschen in Deutschland [02.2022]. Available from: <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html>.
7. Zink A, Albrecht K. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Zeitschrift für Rheumatologie* 2016;75(4):346-53.
8. Puchner R. *Rheumatologie aus der Praxis*. 3 ed. Berlin: Springer; 2017.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580-8.
10. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):491-6.
11. van Steenbergen HW, Mangnus L, Reijniere M, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(10):1824-30.
12. ten Brinck RM, Boeters DM, van Steenbergen HW, van der Helm-van Mil AHM. Improvement of symptoms in clinically suspect arthralgia and resolution of subclinical joint inflammation: a longitudinal study in patients that did not progress to clinical arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2020;22(1):11.
13. Herold G. *Rheumatologie. Innere Medizin*. Köln 2018. p. 660-8.
14. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39(suppl_1):24-9.
15. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48(10):2741-9.

16. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(2):357-65.
17. Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis 2019 [10.2021]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Fruehe_Rheumatoide-Arthritis-Management_2019-12_01.pdf.
18. Prevoo MLL, Van'T Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1995;38(1):44-8.
19. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1221-6.
20. Greenmyer JR, Stacy JM, Sahnoun AE, Beal JR, Diri E. DAS28-CRP Cutoffs for High Disease Activity and Remission Are Lower Than DAS28-ESR in Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatology* 2020;2(9):507-11.
21. Radovits BJ, Fransen J, van Riel PLCM, Laan RFJM. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1127-31.
22. Kommission Bildgebende Verfahren. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie. Darmstadt: Steinkopf 2007.
23. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, et al. Arthritis of the finger joints: A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42(6):1232-45.
24. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: A comparison with conventional radiography. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43(12):2762-70.
25. Sanmartí R, Gómez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Viñas O, Vazquez I, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clinical Rheumatology* 2007;26(7):1111-8.
26. Herold G. Innere Medizin. 2021 ed. Köln: Herold, Gerd; 2021. p. 660-8.
27. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48(7):1814-27.
28. Benton N, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McQueen FM. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):555-61.

29. Narváez J, Sirvent E, Narváez JA, Bas J, Gómez-Vaquero C, Reina D, et al. Usefulness of Magnetic Resonance Imaging of the Hand versus Anticyclic Citrullinated Peptide Antibody Testing to Confirm the Diagnosis of Clinically Suspected Early Rheumatoid Arthritis in the Absence of Rheumatoid Factor and Radiographic Erosions. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2008;38(2):101-9.
30. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):948-59.
31. Werner S, Langer HE. Fluoreszenzoptische Bildgebung. *Fluorescence Optical Imaging De Aktuelle Rheumatologie* 2017;42(05):423-31.
32. Werner SG, Langer H-E, Schott P, Bahner M, Schwenke C, Lind-Albrecht G, et al. Indocyanine Green–Enhanced Fluorescence Optical Imaging in Patients With Early and Very Early Arthritis: A Comparative Study With Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65(12):3036-44.
33. Ohrndorf S, Krohn M, Werner SG, Bahner M, Schirner M, Reiche BE, et al. AB1298 Comparison of ICG-enhanced optical imaging to low-field MRI and musculoskeletal ultrasound in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;71(Suppl 3):712-.
34. Werner SG, Langer H-E, Spiecker F, Mettler S, Lind-Albrecht G, Hermsen C, et al. AB1304 Semiquantitative assessment of inflammation in arthritis patients with indocyanine green enhanced optical imaging using for monitoring of treatment response. *Ann Rheum Dis* 2013;71(Suppl 3):712-.
35. Meier R, Thuermel K, Noël PB, Moog P, Sievert M, Ahari C, et al. Synovitis in Patients with Early Inflammatory Arthritis Monitored with Quantitative Analysis of Dynamic Contrast-enhanced Optical Imaging and MR Imaging. *Radiology* 2014;270(1):176-85.
36. Kawashiri Sy, Nishino A, Shimizu T, Takatani A, Umeda M, Koga T, et al. Fluorescence optical imaging in patients with active rheumatoid arthritis: a comparison with ultrasound and an association with biomarkers. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2021;50(2):95-103.
37. Thuermel K, Neumann J, Jungmann PM, Schäffeler C, Waldt S, Heinze A, et al. Fluorescence optical imaging and 3T-MRI for detection of synovitis in patients with rheumatoid arthritis in comparison to a composite standard of reference. *European Journal of Radiology* 2017;90:6-13.
38. Scheel AK, Krause A, Rheinbaben IM-v, Metzger G, Rost H, Tresp V, et al. Assessment of proximal finger joint inflammation in patients with rheumatoid arthritis, using a novel laser-based imaging technique. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(5):1177-84.
39. Amitai I, Werner S, Schicke B, Burmester G-R, Minet O, Zabaryło U, et al. Comparison of Photo Optical Imaging with Musculoskeletal Ultrasound and Clinical Examination in the Assessment of Inflammatory Activity in Proximal Interphalangeal Joints in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *J Rheumatol* 2015;42(9):1595-602.
40. Jiang LJ, Ng EYK, Yeo ACB, Wu S, Pan F, Yau WY, et al. A perspective on medical infrared imaging. *Journal of Medical Engineering & Technology* 2005;29(6):257-67.
41. Collins AJ, Cosh JA, Ring EF. Quantitative infrared studies of inflammation in rheumatoid arthritis. *eng British journal of pharmacology* 1970;39(1):251P-2P.
42. Collins AJ, Ring EF, Cosh JA, Bacon PA. Quantitation of thermography in arthritis using multi-isothermal analysis. I. The thermographic index. *Ann Rheum Dis* 1974;33(2):113-5.

43. DARTON K, BLACK CM. PYROELECTRIC VIDICON THERMOGRAPHY AND COLD CHALLENGE QUANTIFY THE SEVERITY OF RAYNAUD'S PHENOMENON. *Rheumatology* 1991;30(3):190-5.
44. Beuthan J. IR-diaphanoscopy in medicine: SPIE; 1993.
45. Prapavat V, Mans J, Schuetz R, Regling G, Beuthan J, Mueller G. In-vivo investigations on the detection of chronic polyarthritis (c.P.) using a cw-transillumination method at interphalangeal joints: SPIE; 1995.
46. Lasker J, Fong C, Ginat D, Dwyer E, Hielscher A. Dynamic optical imaging of vascular and metabolic reactivity in rheumatoid joints. *J Biomed Opt* 2007;12(5):052001.
47. Scheel AK, Backhaus M, Klose AD, Moa-Anderson B, Netz UJ, Hermann K-GA, et al. First clinical evaluation of sagittal laser optical tomography for detection of synovitis in arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):239-45.
48. Beuthan J, Zabarylo U, Krause A, Taupitz M, Minet O. RA diagnostics using laser-optical images and conventional X-rays (fused imaging). *Medical Laser Application* 2007;22(2):127-33.
49. Meier AJL, Rensen W, de Bokx P, de Nijs R. Potential of optical spectral transmission measurements for joint inflammation measurements in rheumatoid arthritis patients. *J Biomed Opt* 2012;17(8):081420.
50. van Onna M, Ten Cate DF, Tsoi KL, Meier AJL, Jacobs JWG, Westgeest AAA, et al. Assessment of disease activity in patients with rheumatoid arthritis using optical spectral transmission measurements, a non-invasive imaging technique. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):511-8.
51. Demcon. HandScan User Manual. 8 ed. Enschede (Netherlands): hemics by Demcon; 2020.
52. Sinex JE. Pulse oximetry: Principles and limitations. *The American Journal of Emergency Medicine* 1999;17(1):59-66.
53. Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Delva P, Lechi A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *Journal of Hypertension* 2007;25(6):1273-8.
54. Besselink NJ, Jacobs JWG, Westgeest AAA, van der Meijde P, Welsing PMJ, Marijnissen ACA, et al. Can optical spectral transmission assess ultrasound-detected synovitis in hand osteoarthritis? *PLoS One* 2019;14(2):e0209761.
55. Besselink NJ, van der Meijde P, Rensen WHJ, Meijer PBL, Marijnissen ACA, van Laar JM, et al. Optical spectral transmission to assess inflammation in hand and wrist joints of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2018;57(5):865-72.
56. Besselink NJ, Westgeest AAA, Klaasen R, Gamala M, van Woerkom JM, Tekstra J, et al. Novel optical spectral transmission (OST)-guided versus conventionally disease activity-guided treatment: study protocol of a randomized clinical trial on guidance of a treat-to-target strategy for early rheumatoid arthritis. *Trials* 2019;20(1):226.

57. Krabbe S, Ammitzbøll-Danielsen M, Østergaard M, Giard M-C, Terslev L. Sensitivity and specificity of optical spectral transmission imaging in detecting joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):632-3.
58. Triantafyllias K, Heller C, de Blasi M, Galle PR, Schwarting A. Diagnostic Value of Optical Spectral Transmission in Rheumatoid Arthritis: Associations with Clinical Characteristics and Comparison with Joint Ultrasonography. *J Rheumatol* 2020;47(9):1314-22.
59. Verhoeven MMA, Tekstra J, Marijnissen ACA, Meier AJL, Westgeest AAA, Lafeber FPJG, et al. Utility of the HandScan in monitoring disease activity and prediction of clinical response in rheumatoid arthritis patients: an explorative study. *eng Rheumatology advances in practice* 2021;5(1):rkab004-rkab.
60. Verhoeven MMA, Westgeest AAA, Schwarting A, Jacobs JWG, Heller C, van Laar JM, et al. Development and validation of rheumatoid arthritis disease activity indices including HandScan (optical spectral transmission) scores. *Arthritis Care Res* 2022;74(9):1493-9.
61. Zink A, Schmidt RE, Edelmann E. Versorgungsforschung in der Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2019;78(8):701-2.
62. van der Linden MPM, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TWJ, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62(12):3537-46.
63. Deutsche Rheuma-Liga. Umfrage der Deutschen Rheuma-Liga: Es gibt noch viel zu tun 2017 [10.2021]. Available from: <https://www.rheuma-liga.de/aktuelles/detailansicht/umfrage-der-deutschen-rheuma-liga-es-gibt-noch-viel-zu-tun>.
64. Deutsches Ärzteblatt. Zahl der Rheumapatienten steigt 2020 [09.2021]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/117754/Zahl-der-Rheumapatienten-steigt>.
65. Deutsche Schmerzgesellschaft. Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms: Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017 [10.2021]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-004.html>.
66. Braun A, Saracbası E, Grifka J, Schnitker J, Braun J. Identifying patients with axial spondyloarthritis in primary care: how useful are items indicative of inflammatory back pain? *Ann Rheum Dis* 2011;70(10):1782-7.
67. Omair MA, Akhavan P, Naraghi A, Mittoo S, Xiong J, Weber D, et al. The Dorsal 4-finger Technique: A Novel Method to Examine Metacarpophalangeal Joints in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2018;45(3):329-34.
68. Verhoeven MMA, Westgeest AAA, Jacobs JWG. A Sex Difference in HandScan Scores in Rheumatoid Arthritis Patients and Controls? An Ongoing Analysis of the Sex Difference and Other Potential Confounders. *J Rheumatol* 2021;48(6):950-1.
69. Ring GC, Kurbatov T, Shannon GJ. Changes In Central Pulse And Finger Plethysmography During Aging. *Journal of Gerontology* 1959;14(2):189-91.

70. Bender AD. THE EFFECT OF INCREASING AGE ON THE DISTRIBUTION OF PERIPHERAL BLOOD FLOW IN MAN. *Journal of the American Geriatrics Society* 1965;13(3):192-8.
71. Akishima S, Matsushita S, Sato F, Hyodo K, Imazuru T, Enomoto Y, et al. Cigarette-Smoke-Induced Vasoconstriction of Peripheral Arteries Evaluation by Synchrotron Radiation Microangiography. *Circulation Journal* 2007;71(3):418-22.
72. Sarin CL, Austin JC, Nickel WO. Effects of Smoking on Digital Blood-Flow Velocity. *JAMA* 1974;229(10):1327-8.
73. Logistische Regression[10.2021]. Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Logistische_Regression.
74. F. Hayes A. The PROCESS macro for SPSS, SAS, and R 2021 [11.2021]. Available from: <https://www.processmacro.org/download.html>.
75. Schäfer VS, Hartung W, Ehrenstein B, Hoffstetter P, Müller M, Fleck M. A novel arthritis in vivo fluorescence optical imaging technology pushed to the limits. *Rheumatology* 2012;52(6):1144-5.
76. Minet O, Scheibe P, Zabarylo UJ. Diagnosis of rheumatoid arthritis using light: correction of motion artefacts and color visualization of multispectral images. *Journal of Biophotonics* 2010;3(3):130-7.

7 Anhang

Studienproband Datum.....

Name..... ID

Geb.Dat..... Alter.....

Größecm Gewicht.....kg BMI.....

Raynaud Syndrom ja nein

Diabetes ja nein

Bluthochdruck ja nein falls ja: in Behandlung ja nein

Bekannte Erkrankungen:

Raucher ja nein Jahre: Anzahl.....Pack Years.....

Ehemaliger Raucher ja nein

Medikation:

Kortison ja nein

Sonstige:

.....

Umfang HG
re li

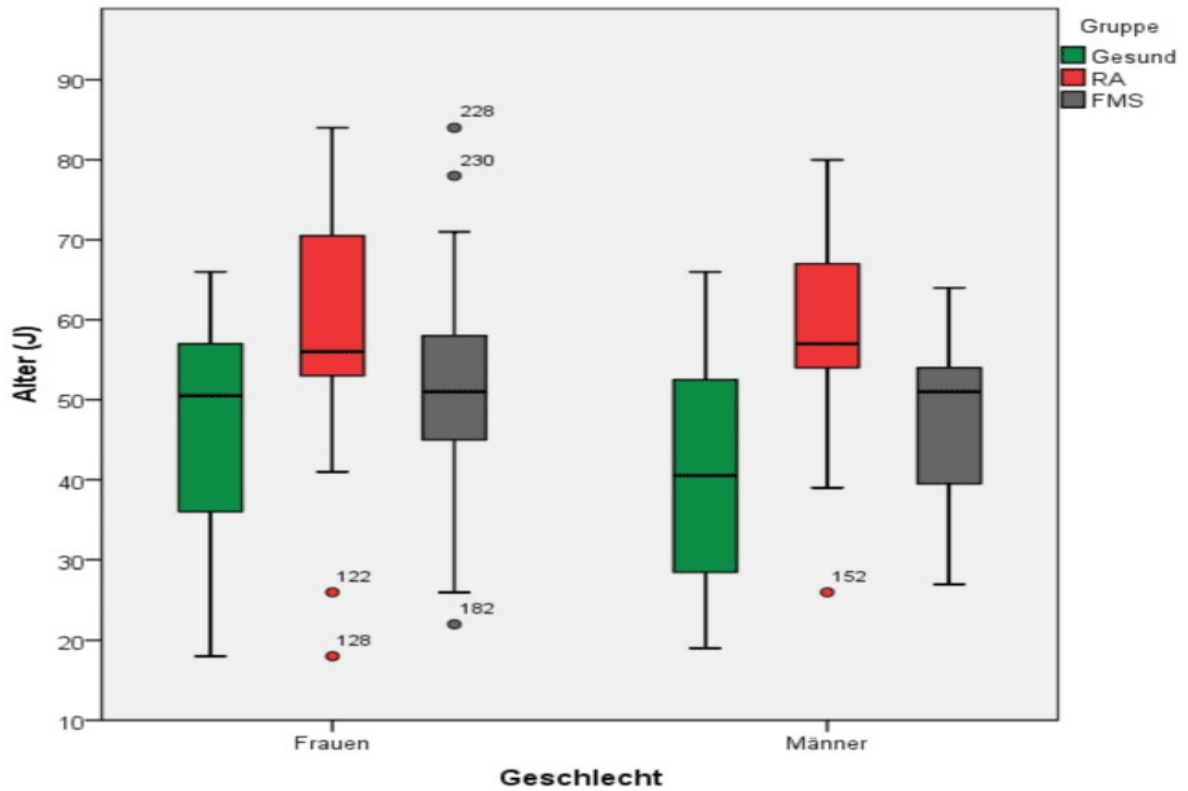
Schmerzen /100

Optical Score Gesamt: Links..... Rechts.....

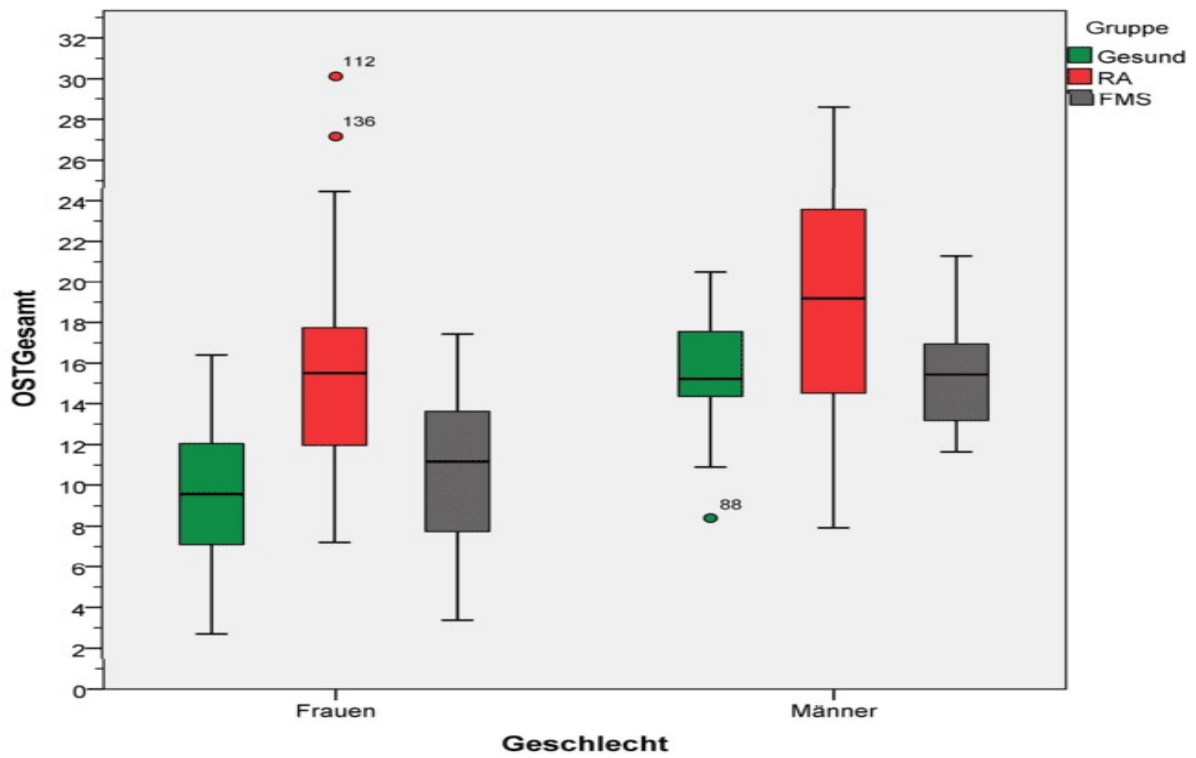
Abbildungsanhang 1: Fragebogen für Gesunde.

Geschlecht	Parameter	Min.	Max.	MW (SE)	SD	Schiefe
RA (72)	Alter (J)	18,0	84,0	59,15 (1,59)	13,49	-0,467
	BMI (kg/m ²)	18,0	55,0	27,73 (0,695)	5,89	1,595
	BSG (mm/h)	4	105	32,22 (2,76)	23,43	1,029
	CRP (mg/l)	0,10	117,2	14,11 (2,66)	22,58	3,085
	OST-Wert	7,21	30,12	Yoz (0,65)	5,49	0,488
	Geschw. Gel.	0	22,0	3,50 (0,53)	4,51	1,773
	Schmh. Gel.	0	28,0	6,4 (0,86)	7,296	1,642
	VAS	0	100	50,63 (3,13)	26,58	-0,368
	DAS28-BSG	1,40	7,45	4,47 (0,16)	1,358	0,033
	HU-MW (cm ²)	0,0	249,9	190,73 (3,93)	33,3	-2,494
FMS (67)	Alter (J)	22,0	84,0	50,79 (1,43)	11,73	0,101
	BMI (kg/m ²)	17,5	46,4	28,2 (0,78)	6,35	0,732
	BSG (mm/h)	2,0	69,0	17,27 (1,58)	12,91	1,781
	CRP (mg/l)	0,1	24,5	3,12 (0,46)	3,78	3,287
	OST-Wert	3,37	21,3	11,1996 (0,45)	3,74	-0,006
	Geschw. Gel.	0,0	0,0	0,0 (0,0)	0,0	-
	Schmh. Gel.	0,0	28	10,21 (1,056)	8,64	0,648
	VAS	0,0	90,0	57,76 (2,87)	23,46	-0,712
	HU-MW (cm ²)	79,24	234,2	173,56 (2,80)	22,93	-1,239
Kontroll- gruppe (100)	Alter (J)	18,0	66,0	45,2 (1,28)	12,83	-0,394
	BMI (kg/m ²)	17,3	37,0	25,48 (0,45)	4,53	0,460
	OST-Wert	2,70	20,50	10,77 (0,40)	4,03	0,232
	HU-MW (cm ²)	146,89	241,59	177,33 (1,76)	17,597	0,937

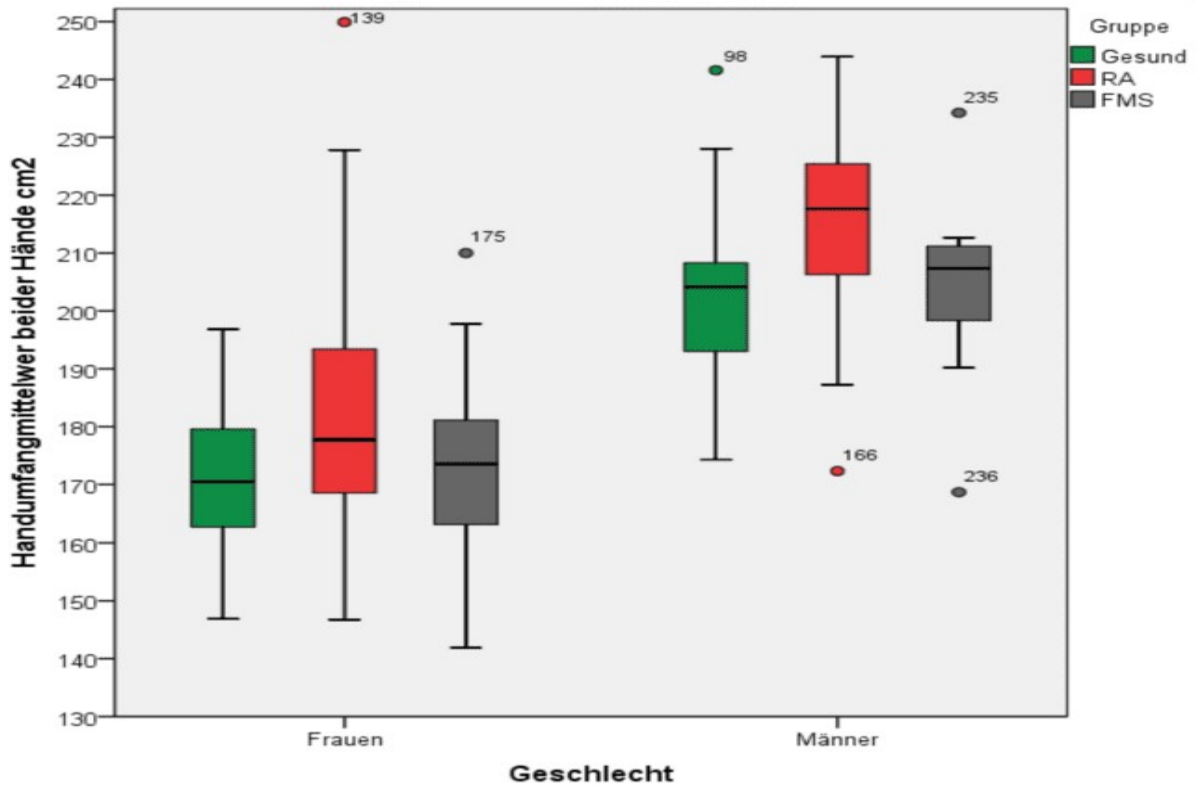
Tabellenanhang 1: Deskriptive Statistik der RA-, FMS- und Kontrollgruppe ohne Stratifizierung. SE: Standardfehler des Mittelwerts; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung



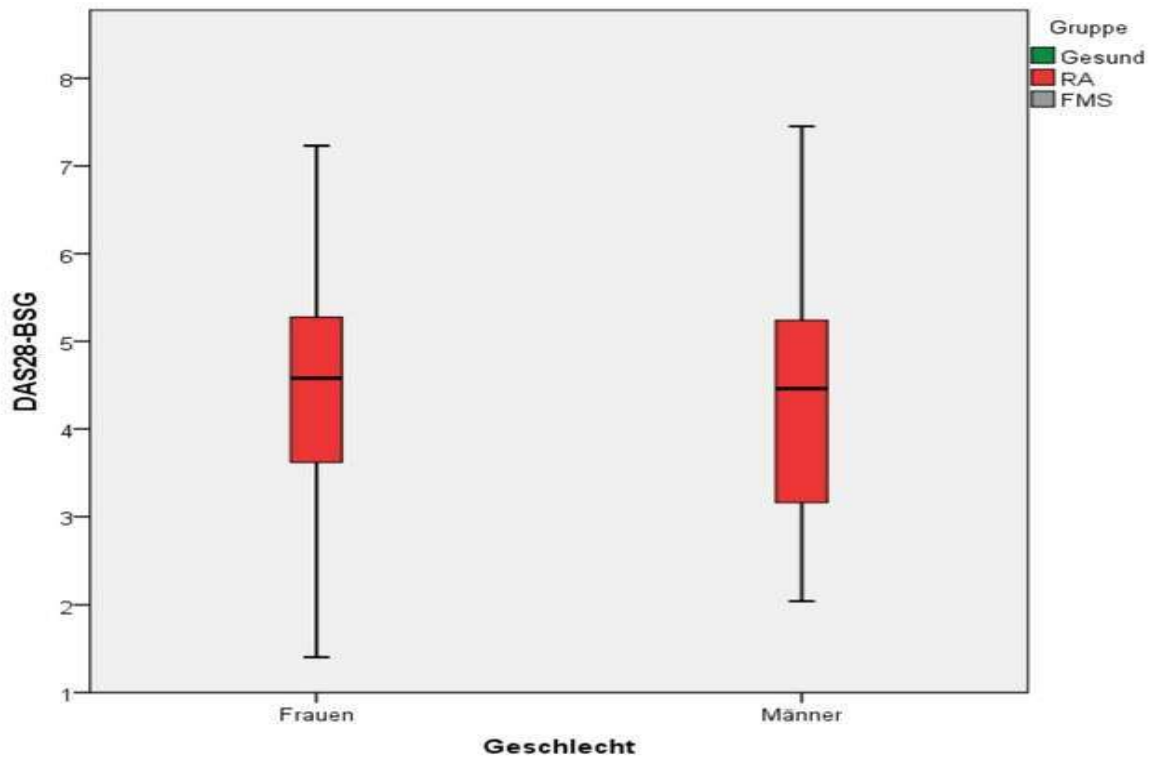
Abbildungsanhang 2: Boxplot des Alters im Vergleich zu den drei Gruppen mit Stratifizierung nach Geschlecht.



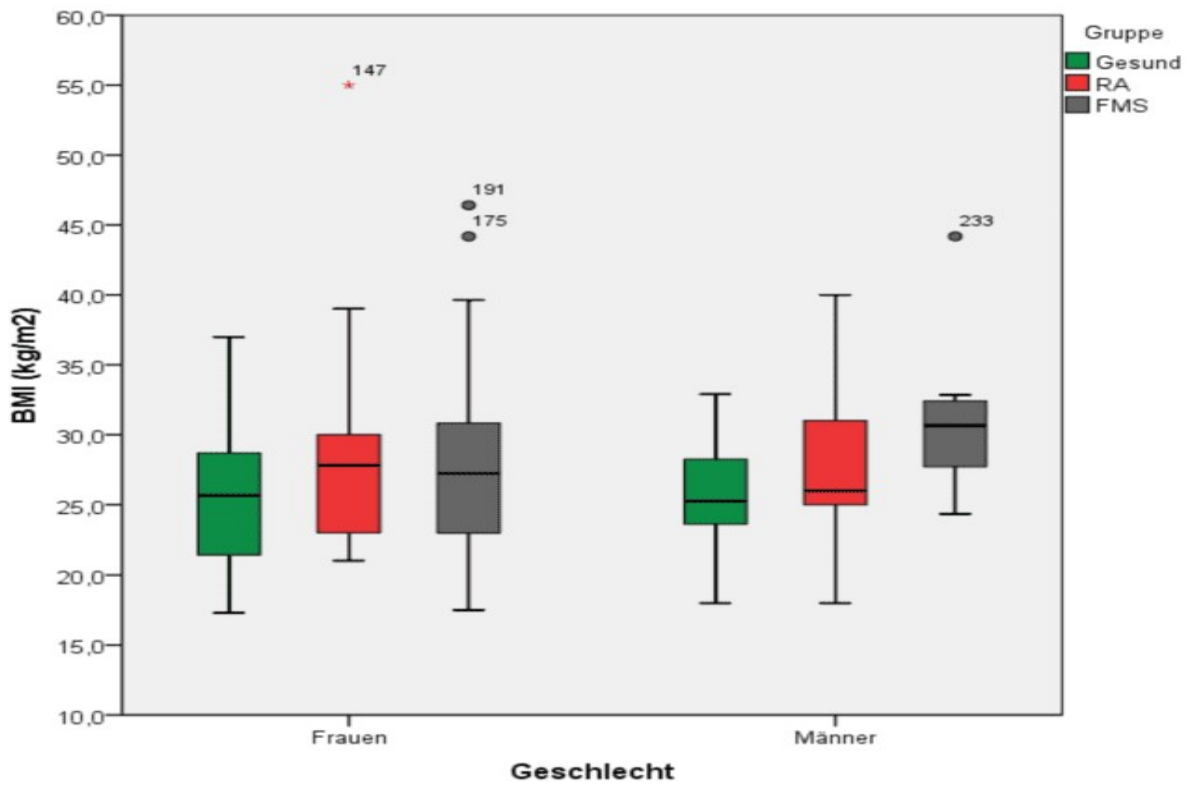
Abbildungsanhang 3: Boxplot des OST-Werts im Vergleich zu den drei Gruppen mit Stratifizierung nach Geschlecht.



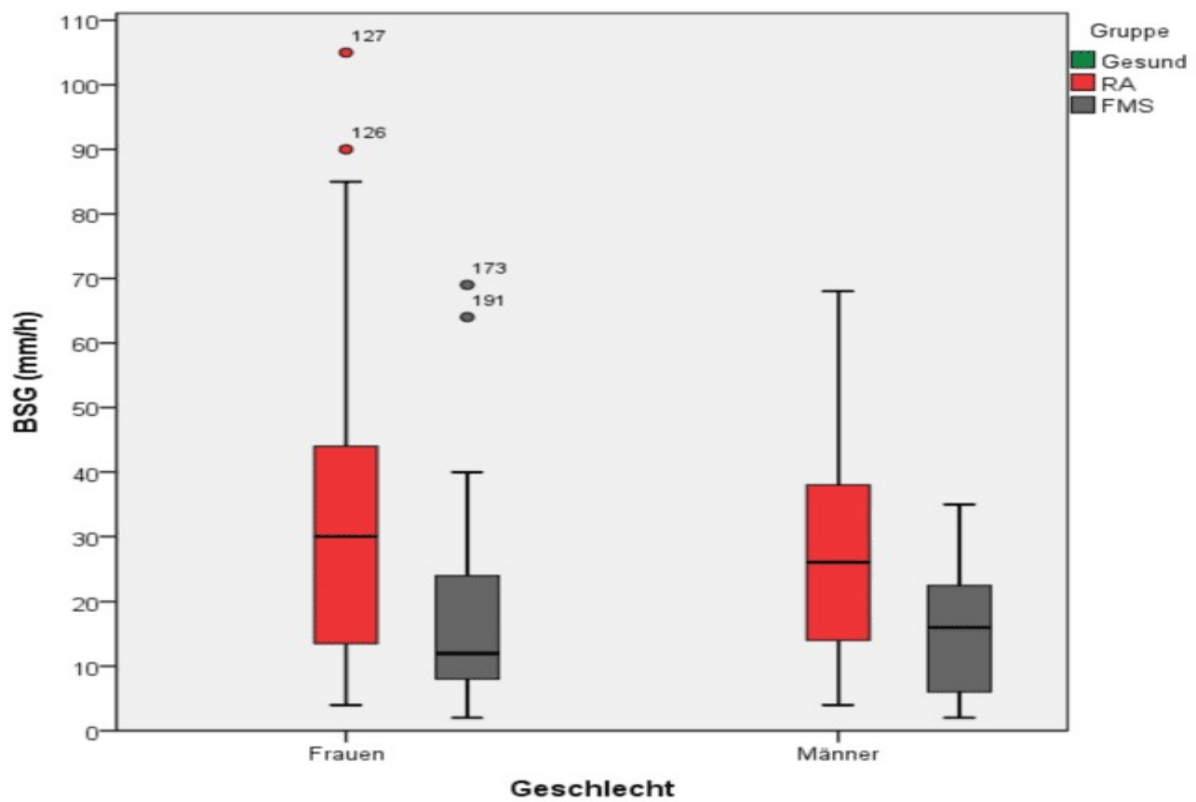
Abbildungsanhang 4: Boxplot des HU-MW im Vergleich zu den drei Gruppe mit einer Stratifizierung nach Geschlecht.



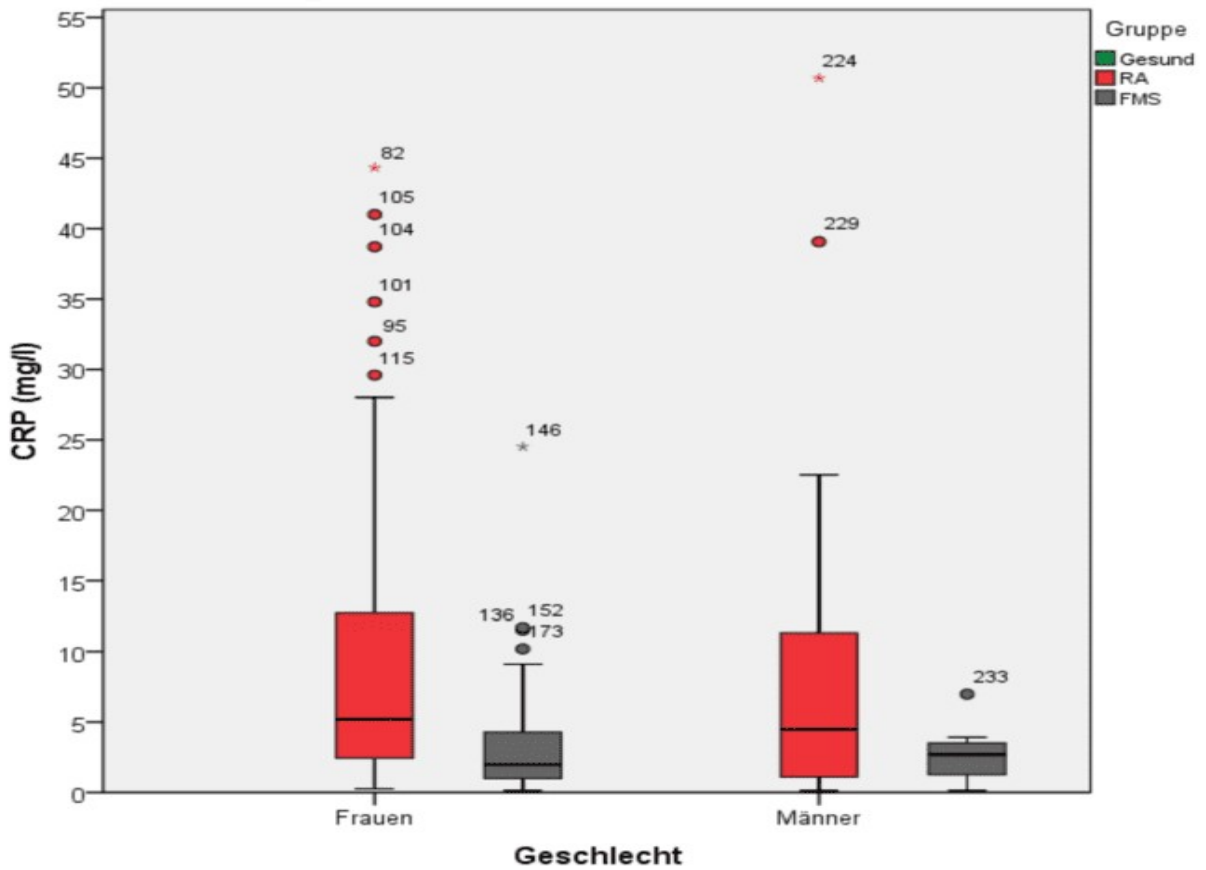
Abbildungsanhang 5: Boxplot vom DAS28-BSG in der RA-Gruppe mit Stratifizierung nach Geschlecht.



Abbildungsanhang 6: Boxplot des BMI im Vergleich zu den drei Gruppen mit Stratifizierung nach Geschlecht.



Abbildungsanhang 7: Boxplot vom BSG in der RA- und FMS-Gruppe mit Stratifizierung nach Geschlecht.



Abbildungsanhang 8: Boxplot vom CRP in der RA- und FMS-Gruppe mit Stratifizierung nach Geschlecht.

Geschlecht	-2Log-Likelihood (endgültig)	p-Wert im LR-Test	Gruppe	Prozentsatz der richtigen Vorhersage
Frauen	313,8	< 0,001	RA	64 %
			FMS	28 %
			Gesunde	84 %
			Summe	61 %
Männer	66,4	0,001	RA	76 %
			FMS	14 %
			Gesunde	90 %
			Summe	73 %

Tabellenanhang 2: Modellanpassung und Klassifikation der multinominalen Regressionsanalyse anhand -2-Log-Likelihood.

Gruppe	Variablen	B	SE	p-Wert	Exp B (Odds Ratio)	KI Exp (B)		
						UG	OG	
Frauen	RA*	Kon. Term	-7,20	2,34	0,002			
		Alter	0,065	0,021	0,002	1,07	1,024	1,113
		BMI	0,015	0,043	0,725	1,02	0,933	1,106
		RR	-0,80	0,58	0,168	0,45	0,143	1,402
		Diabetes	1,40	1,18	0,237	4,06	0,399	41,199
		Rauchen	0,05	0,58	0,931	1,05	0,339	3,259
		OST-Wert	0,36	0,074	< 0,001	1,43	1,237	1,656
		HU-MW	-0,009	0,012	0,484	0,99	0,968	1,015
	FMS*	Kon. Term	-1,79	1,71	0,296			
		Alter	0,26	0,17	0,123	1,03	0,993	1,062
		BMI	0,069	0,036	0,057	1,07	0,998	1,151
		RR	0,017	0,45	0,970	1,02	0,419	2,467
		Diabetes	2,19	1,099	0,046	8,96	1,040	77,286
		Rauchen	0,33	0,43	0,443	1,396	0,595	3,274
		OST-Wert	0,019	0,056	0,737	1,02	0,913	1,138
		HU-MW	-0,012	0,009	0,196	0,99	0,971	1,006
Männer	RA*	Kon. Term	-11,58	5,72	0,043			
		Alter	0,089	0,04	0,028	1,09	1,010	1,183
		BMI	-0,16	0,13	0,227	0,86	0,659	1,104
		RR	2,63	1,52	0,084	13,91	0,705	274,61
		Diabetes	0,43	1,52	0,776	1,54	0,079	29,981
		Rauchen	2,35	1,39	0,091	10,46	0,688	158,99
		OST-Wert	0,13	0,118	0,282	1,14	0,901	1,431
		HU-MW	0,042	0,028	0,141	1,04	0,986	1,102
	FMS*	Kon. Term	-4,84	6,74	0,473			
		Alter	0,023	0,049	0,638	1,023	0,930	1,126
		BMI	0,136	0,14	0,334	1,15	0,870	1,509
		RR	2,105	1,66	0,204	8,21	0,318	211,71
		Diabetes	-0,15	1,86	0,937	0,86	0,022	33,285
		Rauchen	0,44	1,60	0,782	1,56	0,067	35,993
		OST-Wert	-0,105	0,14	0,457	0,901	0,684	1,187
		HU-MW	0	0,030	0,988	1,0	0,943	1,062

*Kontrollgruppe als Referenzgruppe

Tabellenanhang 3: Analyseergebnis der multinominalen Regression.

B: Regressionskoeffizient; Exp (B): Odds Ratio vom Regressionskoeffizienten,

Kon. Term: konstanter Term, RR: Bluthochdruck, KI: Konfidenzintervall,

UG und OG: Unter- Obergrenze.

Geschlecht	Modelle	-2-Log-Likelihood	LR-Test	Ergebnis (LR-Test)	Gruppe	Prozentsatz der richtigen Vorhersage	Summe
Frauen	Modell 1	104,911			RA	70,2	81,9
					Gesunde	88,8	
	Modell 2	104,804	Δ -Modell 2 und 1	0,107	RA	70,2	81,9
					Gesunde	88,8	
	Modell 3	104,671	Δ -Modell 3 und 2	0,133	RA	70,2	81,9
					Gesunde	88,8	
	Modell 4	104,647	Δ Modell 4 und 3	0,024	RA	70,2	81,9
					Gesunde	88,8	
Männer	Modell 1	44,815			RA	84,0	73,3
					Gesunde	60,0	
	Modell 2	42,481	Δ -Modell 2 und 1	2,334	RA	80,0	75,6
					Gesunde	70,0	
	Modell 3	41,818	Δ -Modell 3 und 2	0,663	RA	80,0	73,3
					Gesunde	65,0	
	Modell 4	41,692	Δ -Modell 4 und 3	0,126	RA	80,0	75,6
					Gesunde	70,0	

Tabellenanhang 4: Vergleich der vier Abschätzungsmodelle anhand der -2-Logit-Funktion und Prozentsatz der richtigen Vorhersage.

Modelle	Rechenformeln	
Modell 1	Frauen	$P(Y) = \frac{e^{(-7,813+(0,344xX_1)+(0,057xX_2))}}{1 + e^{(-7,813+(0,344xX_1)+(0,057xX_2))}}$
	Männer	$P(Y) = \frac{e^{(-5,553+(0,087xX_1)+(0,084xX_2))}}{1 + e^{(-5,553+(0,087xX_1)+(0,084xX_2))}}$

Referenzwert bei Rauchen: Nichtraucher (0)

Tabellenanhang 5: Die Rechenformel bei einer Stratifizierung nach Geschlecht, exemplarisch ist das Modell 1 dargestellt. X_1 : OST-Wert; X_2 : Alter.

Modell		Variablen	B	SE	p-Wert	Exp B (Odds Ratio)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							UW	OW
Modell1	Frauen	OST-Wert	0,344	0,07	< 0,001	1,411	1,225	1,624
		Alter	0,057	0,012	< 0,001	1,059	1,018	1,101
		Konstante	-7,813	1,42	< 0,001	0,0004		
	Männer	OST-Wert	0,084	0,09	0,323	1,087	0,921	1,283
		Alter	0,087	0,03	0,005	1,091	1,027	1,160
		Konstante	-5,553	1,93	0,004	0,004		
Modell2	Frauen	OST-Wert	0,345	0,072	< 0,001	1,412	1,226	1,627
		Alter	0,059	0,021	0,004	1,060	1,019	1,104
		Rauchen	0,207	0,630	0,742	1,230	0,358	4,232
		Konstante	-7,944	1,491	< 0,001	0,001		
	Männer	OST-Wert	0,097	0,095	0,309	1,102	0,914	1,329
		Alter	0,109	0,038	0,004	1,115	1,035	1,202
		Rauchen	1,660	1,188	0,162	5,261	0,513	53,955
		Konstante	-5,727	1,989	0,004	0,003		
Modell3	Frauen	OST-Wert	0,349	0,073	< 0,001	1,418	1,228	1,636
		Alter	0,060	0,021	0,004	1,062	1,019	1,107
		Rauchen	0,221	0,634	0,727	1,248	0,360	4,323
		HU-MW	-0,004	0,010	0,707	0,996	0,976	1,017
		Konstante	-7,392	2,066	< 0,001	0,001		
	Männer	OST-Wert	0,049	0,095	0,609	1,050	0,871	1,266
		Alter	0,099	0,040	0,014	1,104	1,021	1,194
		Rauchen	1,584	1,215	0,192	4,875	0,450	52,772
		HU-MW	0,020	0,025	0,423	1,017	0,972	1,070
		Konstante	-9,257	4,933	0,061	0,00004		
Frauen	OST-Wert	0,346	0,075	< 0,001	1,414	1,220	1,639	
	Alter	0,060	0,021	0,004	1,062	1,019	1,107	
	Rauchen	0,230	0,637	0,718	1,259	0,361	4,383	
	HU-MW	-0,004	0,010	0,701	0,996	0,976	1,016	
	BMI	0,007	0,047	0,878	1,007	0,919	1,104	
	Konstante	-7,538	2,274	0,001	0,001			

Modell4	Männer	OST-Wert	0,044	0,095	0,648	1,045	0,866	1,259
		Alter (J)	0,088	0,036	0,015	1,091	1,017	1,171
		Rauchen	1,618	1,222	0,185	5,044	0,460	55,269
		HU-MW	0,018	0,025	0,470	1,018	0,969	1,070
		BMI	0,030	0,084	0,723	1,030	0,874	1,214
		Konstante	-9,815	5,111	0,057	0,0006		

Tabellenanhang 6: Analyseergebnis der logistischen Regression mit Stratifizierung nach Geschlecht. B: Regressionskoeffizient; Exp B: Odds Ratio von dem Regressionskoeffizienten; SE: Standardfehler; Kons. Term für konstanter Term; UW, OW: Unterer und Oberer Wert.

Tabellenanhang 7: Mediationsanalyse vom Alter

***** PROCESS Procedure for SPSS Version 3.5.3 *****

Written by Andrew F. Hayes, Ph.D. www.afhayes.com
 Documentation available in Hayes (2018). www.guilford.com/p/hayes3

Model : 4
 Y : Gruppe
 X : Alter
 M : OST-Wert

Sample
 Size: 239

OUTCOME VARIABLE:
 OST-Wert

Model Summary

R	R-sq	MSE	F (HC3)	df1	df2	p
,3588	,1288	23,6270	28,1421	1,0000	237,0000	,0000

Model

	coeff	se (HC3)	t	p	LLCI	ULCI
constant	5,9178	1,2852	4,6046	,0000	3,3859	8,4497
Alter	,1335	,0252	5,3049	,0000	,0839	,1830

OUTCOME VARIABLE:
 Gruppe

Model Summary

R	R-sq	MSE	F (HC3)	df1	df2	p
,2065	,0426	,6590	7,5673	2,0000	236,0000	,0007

Model

	coeff	se (HC3)	t	p	LLCI	ULCI
constant	,2236	,1882	1,1879	,2361	-,1472	,5944
Alter	,0118	,0036	3,2479	,0013	,0046	,0189
OST-Wert	,0031	,0095	,3269	,7440	-,0156	,0218

***** TOTAL EFFECT MODEL *****

OUTCOME VARIABLE:
 Gruppe

Model Summary

R	R-sq	MSE	F (HC3)	df1	df2	p
,2057	,0423	,6564	14,5135	1,0000	237,0000	,0002

Model

	coeff	se (HC3)	t	p	LLCI	ULCI
constant	,2419	,1804	1,3409	,1812	-,1135	,5974
Alter	,0122	,0032	3,8097	,0002	,0059	,0185

***** TOTAL, DIRECT, AND INDIRECT EFFECTS OF X ON Y *****

Total effect of X on Y

Effect	se(HC3)	t	p	LLCI	ULCI	c_ps	c_cs
,0122	,0032	3,8097	,0002	,0059	,0185	,0147	,2057

Direct effect of X on Y

Effect	se(HC3)	t	p	LLCI	ULCI	c'_ps	c'_cs
,0118	,0036	3,2479	,0013	,0046	,0189	,0142	,1987

Indirect effect(s) of X on Y:

	Effect	BootSE	BootLLCI	BootULCI
OST-Wert	,0004	,0013	-,0022	,0030

Partially standardized indirect effect(s) of X on Y:

	Effect	BootSE	BootLLCI	BootULCI
OST-Wert	,0005	,0016	-,0026	,0037

Completely standardized indirect effect(s) of X on Y:

	Effect	BootSE	BootLLCI	BootULCI
OST-Wert	,0070	,0217	-,0366	,0511

***** BOOTSTRAP RESULTS FOR REGRESSION MODEL PARAMETERS *****

OUTCOME VARIABLE:

OST-Wert

	Coeff	BootMean	BootSE	BootLLCI	BootULCI
constant	5,9178	5,8987	1,3164	3,2713	8,4252
Alter	,1335	,1336	,0258	,0839	,1851

OUTCOME VARIABLE:

Gruppe

	Coeff	BootMean	BootSE	BootLLCI	BootULCI
constant	,2236	,2249	,1877	-,1267	,6125
Alter	,0118	,0117	,0036	,0043	,0186
OST-Wert	,0031	,0031	,0096	-,0159	,0219

***** ANALYSIS NOTES AND ERRORS *****

Level of confidence for all confidence intervals in output:

95,0000

Number of bootstrap samples for percentile bootstrap confidence intervals:

5000

NOTE: A heteroscedasticity consistent standard error and covariance matrix estimator was used.

----- END MATRIX -----

Tabellenanhang 8: Mediationsanalyse vom BMI

***** PROCESS Procedure for SPSS Version 3.5.3 *****

Written by Andrew F. Hayes, Ph.D. www.afhayes.com
 Documentation available in Hayes (2018). www.guilford.com/p/hayes3

Model : 4
 Y : Gruppe
 X : BMI
 M : OST-Wert

Sample
 Size: 239

OUTCOME VARIABLE:
 OST-Wert

Model Summary						
R	R-sq	MSE	F (HC3)	df1	df2	p
,2569	,0660	25,3285	19,2271	1,0000	237,0000	,0000

Model						
	coeff	se (HC3)	t	p	LLCI	ULCI
constant	6,3291	1,4786	4,2804	,0000	3,4162	9,2420
BMI	,2374	,0541	4,3849	,0000	,1307	,3441

OUTCOME VARIABLE:
 Gruppe

Model Summary						
R	R-sq	MSE	F (HC3)	df1	df2	p
,2118	,0449	,6574	5,9206	2,0000	236,0000	,0031

Model						
	coeff	se (HC3)	t	p	LLCI	ULCI
constant	-,0020	,2632	-,0077	,9939	-,5205	,5164
BMI	,0291	,0094	3,1040	,0021	,0106	,0476
OST-Wert	,0063	,0086	,7354	,4629	-,0107	,0233

***** TOTAL EFFECT MODEL *****

OUTCOME VARIABLE:
 Gruppe

Model Summary						
R	R-sq	MSE	F (HC3)	df1	df2	p
,2083	,0434	,6557	11,3028	1,0000	237,0000	,0009

Model						
	coeff	se (HC3)	t	p	LLCI	ULCI
constant	,0381	,2532	,1506	,8804	-,4606	,5368
BMI	,0306	,0091	3,3620	,0009	,0127	,0485

***** TOTAL, DIRECT, AND INDIRECT EFFECTS OF X ON Y *****

Total effect of X on Y

Effect	se(HC3)	t	p	LLCI	ULCI	c_ps	c_cs
,0306	,0091	3,3620	,0009	,0127	,0485	,0370	,2083

Direct effect of X on Y

Effect	se(HC3)	t	p	LLCI	ULCI	c'_ps	c'_cs
,0291	,0094	3,1040	,0021	,0106	,0476	,0352	,1980

Indirect effect(s) of X on Y:

	Effect	BootSE	BootLLCI	BootULCI
OST-Wert	,0015	,0021	-,0026	,0059

Partially standardized indirect effect(s) of X on Y:

	Effect	BootSE	BootLLCI	BootULCI
OST-Wert	,0018	,0026	-,0032	,0073

Completely standardized indirect effect(s) of X on Y:

	Effect	BootSE	BootLLCI	BootULCI
OST-Wert	,0103	,0144	-,0182	,0406

***** BOOTSTRAP RESULTS FOR REGRESSION MODEL PARAMETERS *****

OUTCOME VARIABLE:

OST-Wert

	Coeff	BootMean	BootSE	BootLLCI	BootULCI
constant	6,3291	6,2702	1,4747	3,2338	9,0562
BMI	,2374	,2397	,0540	,1403	,3498

OUTCOME VARIABLE:

Gruppe

	Coeff	BootMean	BootSE	BootLLCI	BootULCI
constant	-,0020	-,0025	,2592	-,4996	,5273
BMI	,0291	,0291	,0093	,0108	,0476
OST-Wert	,0063	,0064	,0087	-,0107	,0236

***** ANALYSIS NOTES AND ERRORS *****

Level of confidence for all confidence intervals in output:

95,0000

Number of bootstrap samples for percentile bootstrap confidence intervals:

5000

NOTE: A heteroscedasticity consistent standard error and covariance matrix estimator was used.

----- END MATRIX -----

Tabellenanhang 9: Mediationsanalyse vom HU-MW

***** PROCESS Procedure for SPSS Version 3.5.3 *****

Written by Andrew F. Hayes, Ph.D. www.afhayes.com
 Documentation available in Hayes (2018). www.guilford.com/p/hayes3

Model : 4
 Y : Gruppe
 X : HU-MW
 M : OST-Wert

Sample
 Size: 239

OUTCOME VARIABLE:
 OST-Wert

Model Summary						
R	R-sq	MSE	F (HC3)	df1	df2	p
,4331	,1875	22,0331	15,4288	1,0000	237,0000	,0001

Model						
	coeff	se (HC3)	t	p	LLCI	ULCI
constant	-3,1305	4,0851	-,7663	,4442	-11,1782	4,9173
HU-MW	,0879	,0224	3,9279	,0001	,0438	,1320

OUTCOME VARIABLE:
 Gruppe

Model Summary						
R	R-sq	MSE	F (HC3)	df1	df2	p
,1194	,0143	,6785	2,8399	2,0000	236,0000	,0604

Model						
	coeff	se (HC3)	t	p	LLCI	ULCI
constant	1,1035	,3354	3,2905	,0012	,4428	1,7642
HU-MW	-,0028	,0019	-1,4556	,1468	-,0065	,0010
OST-Wert	,0204	,0089	2,2830	,0233	,0028	,0379

***** TOTAL EFFECT MODEL *****

OUTCOME VARIABLE:
 Gruppe

Model Summary						
R	R-sq	MSE	F (HC3)	df1	df2	p
,0306	,0009	,6848	,3200	1,0000	237,0000	,5722

Model						
	coeff	se (HC3)	t	p	LLCI	ULCI
constant	1,0398	,3305	3,1463	,0019	,3887	1,6908
HU-MW	-,0010	,0017	-,5657	,5722	-,0044	,0024

***** TOTAL, DIRECT, AND INDIRECT EFFECTS OF X ON Y *****

Total effect of X on Y							
Effect	se(HC3)	t	p	LLCI	ULCI	c_ps	c_cs
-,0010	,0017	-,5657	,5722	-,0044	,0024	-,0012	-,0306

Direct effect of X on Y							
Effect	se(HC3)	t	p	LLCI	ULCI	c'_ps	c'_cs
-,0028	,0019	-1,4556	,1468	-,0065	,0010	-,0034	-,0860

Indirect effect(s) of X on Y:				
	Effect	BootSE	BootLLCI	BootULCI
OST-Wert	,0018	,0009	,0003	,0039

Partially standardized indirect effect(s) of X on Y:				
	Effect	BootSE	BootLLCI	BootULCI
OST-Wert	,0022	,0011	,0003	,0048

Completely standardized indirect effect(s) of X on Y:				
	Effect	BootSE	BootLLCI	BootULCI
OST-Wert	,0554	,0265	,0083	,1110

***** BOOTSTRAP RESULTS FOR REGRESSION MODEL PARAMETERS *****

OUTCOME VARIABLE:

OST-Wert

	Coeff	BootMean	BootSE	BootLLCI	BootULCI
constant	-3,1305	-3,6747	3,3658	-10,7356	2,1809
HU-MW	,0879	,0909	,0185	,0588	,1296

OUTCOME VARIABLE:

Gruppe

	Coeff	BootMean	BootSE	BootLLCI	BootULCI
constant	1,1035	1,1092	,3440	,4342	1,8212
HU-MW	-,0028	-,0028	,0020	-,0069	,0010
OST-Wert	,0204	,0205	,0090	,0031	,0384

***** ANALYSIS NOTES AND ERRORS *****

Level of confidence for all confidence intervals in output:

95,0000

Number of bootstrap samples for percentile bootstrap confidence intervals:

5000

NOTE: A heteroscedasticity consistent standard error and covariance matrix estimator was used.

----- END MATRIX -----

Tabellenanhang 10: Moderationsanalyse vom Alter

***** PROCESS Procedure for SPSS Version 3.5.3 *****

Written by Andrew F. Hayes, Ph.D. www.afhayes.com
 Documentation available in Hayes (2018). www.guilford.com/p/hayes3

Model : 1
 Y : Gruppe
 X : OST-Wert
 W : Alter

Sample
 Size: 172

OUTCOME VARIABLE:
 Gruppe

Coding of binary Y for logistic regression analysis:

Gruppe	Analysis
,00	,00
1,00	1,00

Model Summary

-2LL	ModelLL	df	p	McFadden	CoxSnell	Nagelkrk
153,3160	80,5481	3,0000	,0000	,3444	,3739	,5031

Model

	coeff	se	Z	p	LLCI	ULCI
constant	-2,9762	2,9686	-1,0025	,3161	-8,7946	2,8422
OST-Wert	-,0470	,2129	-,2208	,8253	-,4643	,3703
Alter	-,0185	,0599	-,3098	,7567	-,1359	,0988
Int_1	,0061	,0043	1,4115	,1581	-,0024	,0145

These results are expressed in a log-odds metric.

Product terms key:

Int_1 : OST-Wert x Alter

Likelihood ratio test(s) of highest order
 unconditional interactions(s):

	Chi-sq	df	p
X*W	2,1051	1,0000	,1468

Focal predict: OST-Wert (X)
 Mod var: Alter (W)

Data for visualizing the conditional effect of the focal predictor:
 Paste text below into a SPSS syntax window and execute to produce plot.


```

DATA LIST FREE/
  OST-Wert  Alter      Gruppe      prob      .
BEGIN DATA.
  7,7521    36,2579    -2,3097      ,0903
  13,3137   36,2579    -1,3493      ,2060
  18,8753   36,2579     -,3888      ,4040
  7,7521    51,0407    -1,8894      ,1313
  13,3137   51,0407     -,4308      ,3939
  18,8753   51,0407     1,0278      ,7365
  7,7521    65,8235    -1,4692      ,1871
  13,3137   65,8235     ,4877      ,6196
  18,8753   65,8235     2,4445      ,9202
END DATA.
GRAPH/SCATTERPLOT=
  OST-Wert WITH      Gruppe  BY      Alter      .
GRAPH/SCATTERPLOT=
  OST-Wert WITH      prob    BY      Alter      .

***** BOOTSTRAP RESULTS FOR REGRESSION MODEL PARAMETERS *****

OUTCOME VARIABLE:
  Gruppe

      Coeff   BootMean   BootSE   BootLLCI   BootULCI
constant  -2,9762   -2,6317   3,3726   -9,6778    3,4022
OST-Wert  -,0470   -,0983   ,2602   -,6171     ,3792
Alter     -,0185   -,0281   ,0645   -,1508     ,0995
Int_1     ,0061    ,0072   ,0050   -,0015     ,0174

***** ANALYSIS NOTES AND ERRORS *****

Level of confidence for all confidence intervals in output:
  95,0000

Number of bootstrap samples for percentile bootstrap confidence intervals:
  5000

NOTE: A heteroscedasticity consistent standard error and covariance matrix
estimator was used.

----- END MATRIX -----

```

Tabellenanhang 11: Moderationsanalyse vom BMI

***** PROCESS Procedure for SPSS Version 3.5.3 *****

Written by Andrew F. Hayes, Ph.D. www.afhayes.com
 Documentation available in Hayes (2018). www.guilford.com/p/hayes3

Model : 1
 Y : Gruppe
 X : OST-Wert
 W : BMI

Sample
 Size: 172

OUTCOME VARIABLE:
 Gruppe

Coding of binary Y for logistic regression analysis:
 Gruppe Analysis
 ,00 ,00
 1,00 1,00

Model Summary						
-2LL	ModelLL	df	p	McFadden	CoxSnell	Nagelkrk
174,7241	59,1400	3,0000	,0000	,2529	,2910	,3915

Model	coeff	se	Z	p	LLCI	ULCI
constant	-6,5701	3,7103	-1,7708	,0766	-13,8421	,7020
OST-Wert	,3956	,2502	1,5813	,1138	-,0947	,8859
BMI	,0988	,1385	,7135	,4755	-,1727	,3703
Int_1	-,0048	,0091	-,5214	,6021	-,0227	,0132

These results are expressed in a log-odds metric.

Product terms key:
 Int_1 : OST-Wert x BMI

Likelihood ratio test(s) of highest order unconditional interactions(s):

	Chi-sq	df	p
X*W	,2675	1,0000	,6050

Focal predict: OST-Wert (X)
 Mod var: BMI (W)

Data for visualizing the conditional effect of the focal predictor:
 Paste text below into a SPSS syntax window and execute to produce plot.

```

DATA LIST FREE/
  OST-Wert  BMI      Gruppe  prob  .
BEGIN DATA.
  7,7521    21,1732  -2,1935  ,1003
  13,3137   21,1732  -,5550   ,3647
  18,8753   21,1732  1,0835  ,7472
  7,7521    26,4233  -1,8687  ,1337
  13,3137   26,4233  -,3694   ,4087
  18,8753   26,4233  1,1299  ,7558
  7,7521    31,6733  -1,5439  ,1760
  13,3137   31,6733  -,1838   ,4542
  18,8753   31,6733  1,1763  ,7643
END DATA.
GRAPH/SCATTERPLOT=
  OST-Wert WITH  Gruppe  BY  BMI  .
GRAPH/SCATTERPLOT=
  OST-Wert WITH  prob  BY  BMI  .

***** BOOTSTRAP RESULTS FOR REGRESSION MODEL PARAMETERS *****

OUTCOME VARIABLE:
  Gruppe

      Coeff  BootMean  BootSE  BootLLCI  BootULCI
constant  -6,5701  -6,7348  2,9401  -12,6599  -1,1171
OST-Wert   ,3956   ,4099   ,1930   ,0358    ,7883
BMI        ,0988   ,1000   ,1144   -,1261    ,3275
Int_1     -,0048   -,0050   ,0073   -,0189    ,0098

***** ANALYSIS NOTES AND ERRORS *****

Level of confidence for all confidence intervals in output:
  95,0000

Number of bootstrap samples for percentile bootstrap confidence intervals:
  5000

NOTE: A heteroscedasticity consistent standard error and covariance matrix
estimator was used.

----- END MATRIX -----

```

Tabellenanhang 12: Moderationsanalyse vom HU-MW

***** PROCESS Procedure for SPSS Version 3.5.3 *****

Written by Andrew F. Hayes, Ph.D. www.afhayes.com
 Documentation available in Hayes (2018). www.guilford.com/p/hayes3

Model : 1
 Y : Gruppe
 X : OST-Wert
 W : HU-MW

Sample
 Size: 172

OUTCOME VARIABLE:

Gruppe

Coding of binary Y for logistic regression analysis:

Gruppe	Analysis
,00	,00
1,00	1,00

Model Summary

-2LL	ModelLL	df	p	McFadden	CoxSnell	Nagelkrk
175,4470	58,4172	3,0000	,0000	,2498	,2880	,3874

Model

	coeff	se	Z	p	LLCI	ULCI
constant	-4,3283	4,9855	-,8682	,3853	-14,0997	5,4431
OST-Wert	,2481	,3710	,6689	,5035	-,4789	,9752
HU-MW	,0019	,0273	,0686	,9453	-,0517	,0555
Int_1	,0001	,0020	,0599	,9522	-,0038	,0040

These results are expressed in a log-odds metric.

Product terms key:

Int_1 : OST-Wert x HU-MW

Likelihood ratio test(s) of highest order
 unconditional interactions(s):

X*W	Chi-sq	df	p
	,0036	1,0000	,9522

Focal predict: OST-Wert (X)
 Mod var: HU-MW (W)

Data for visualizing the conditional effect of the focal predictor:
 Paste text below into a SPSS syntax window and execute to produce plot.

DATA LIST FREE/

```

OST-Wert   HU-MW   Gruppe   prob      .
BEGIN DATA.
  7,7521   156,7749   -1,9659   ,1228
 13,3137   156,7749    -,4821   ,3818
 18,8753   156,7749    1,0018   ,7314
  7,7521   182,9352   -1,8927   ,1309
 13,3137   182,9352    -,3915   ,4033
 18,8753   182,9352    1,1096   ,7521
  7,7521   209,0954   -1,8195   ,1395
 13,3137   209,0954    -,3010   ,4253
 18,8753   209,0954    1,2175   ,7716

```

END DATA.

```

GRAPH/SCATTERPLOT=
OST-Wert WITH      Gruppe   BY      HU-MW .
GRAPH/SCATTERPLOT=
OST-Wert WITH      prob     BY      HU-MW .

```

***** BOOTSTRAP RESULTS FOR REGRESSION MODEL PARAMETERS *****

OUTCOME VARIABLE:

Gruppe

	Coeff	BootMean	BootSE	BootLLCI	BootULCI
constant	-4,3283	-6,6787	7,4792	-22,8636	4,9351
OST-Wert	,2481	,3687	,4542	-,4619	1,3412
HU-MW	,0019	,0138	,0412	-,0532	,1002
Int_1	,0001	-,0005	,0025	-,0056	,0041

***** ANALYSIS NOTES AND ERRORS *****

Level of confidence for all confidence intervals in output:
95,0000

Number of bootstrap samples for percentile bootstrap confidence intervals:
5000

NOTE: A heteroscedasticity consistent standard error and covariance matrix estimator was used.

----- END MATRIX -----

Variablen	r mit OST-Wert (p-Wert) bei Frauen n = 47	r mit OST-Wert (p-Wert) bei Männern n = 25
Alter	0,30 (0,040)	0,579 (0,002)
BMI	0,188 (0,207)	0,209 (0,317)
Bluthochdruck	0,096 (0,521)	0,204 (0,328)
Diabetes	0,086 (0,563)	-0,061 (0,774)
Raynaud	-0,110 (0,461)	-0,416 (0,039)
Rauchen	-0,104 (0,485)	-0,148 (0,479)
HU-MW	0,121 (0,418)	0,038 (0,858)
BSG	0,163 (0,273)	0,056 (0,792)
CRP	0,143 (0,339)	0,086 (0,682)
Geschwollene Gelenke	0,369 (0,011)	0,407 (0,044)
Schmerzhafte Gelenke	0,188 (0,206)	0,258 (0,212)
VAS	0,429 (0,003)	0,301 (0,143)
DAS28-BSG	0,380 (0,008)	0,395 (0,05)

Tabellenanhang 13: Spearman-Korrelation in der RA-Gruppe zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen je Geschlecht. r = Korrelationskoeffizient; p-Wert < 0,05 im Fettdruck.

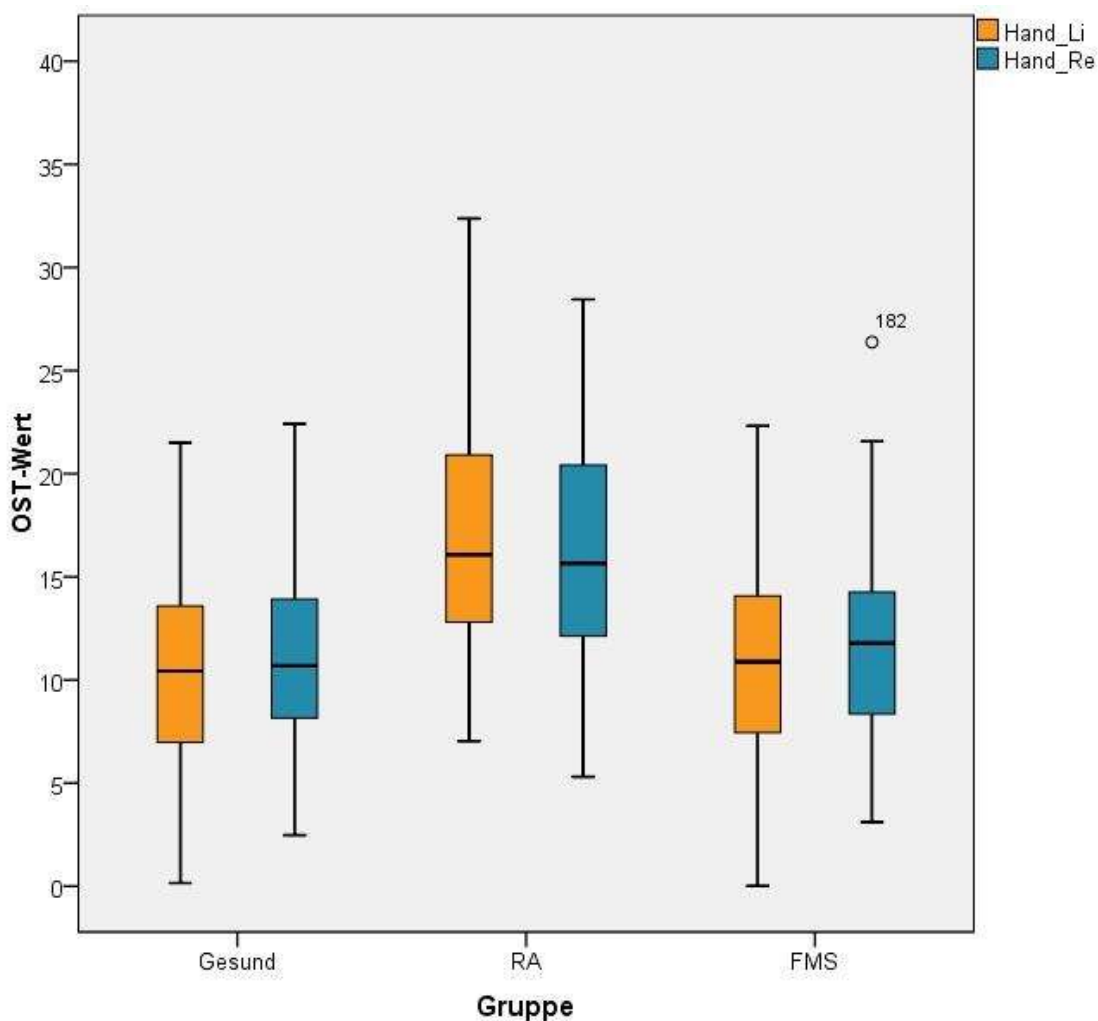
Variablen	r mit OST-Wert (p-Wert) bei Frauen n = 60	r mit OST-Wert (p-Wert) bei Männern n = 7
Alter	0,326 (0,011)	0,162 (0,728)
BMI	0,326 (0,011)	0,679 (0,094)
Bluthochdruck	0,235 (0,071)	0,866 (0,012)
Diabetes	0,261 (0,044)	0,612 (0,144)
Raynaud	-0,016 (0,901)	0,158 (0,735)
Rauchen	0,098 (0,457)	0,0 (1,0)
HU-MW	0,514 (<0,0001)	0,0 (1,0)
BSG	0,046 (0,728)	0,679 (0,094)
CRP	0,044 (0,738)	0,357 (0,432)
Schmerzhafte Gelenke	0,138 (0,294)	0,334 (0,465)
VAS	0,078 (0,552)	0,126 (0,788)

* Geschwollene Gelenke wurde durch den Wert *null* nicht mitbetrachtet

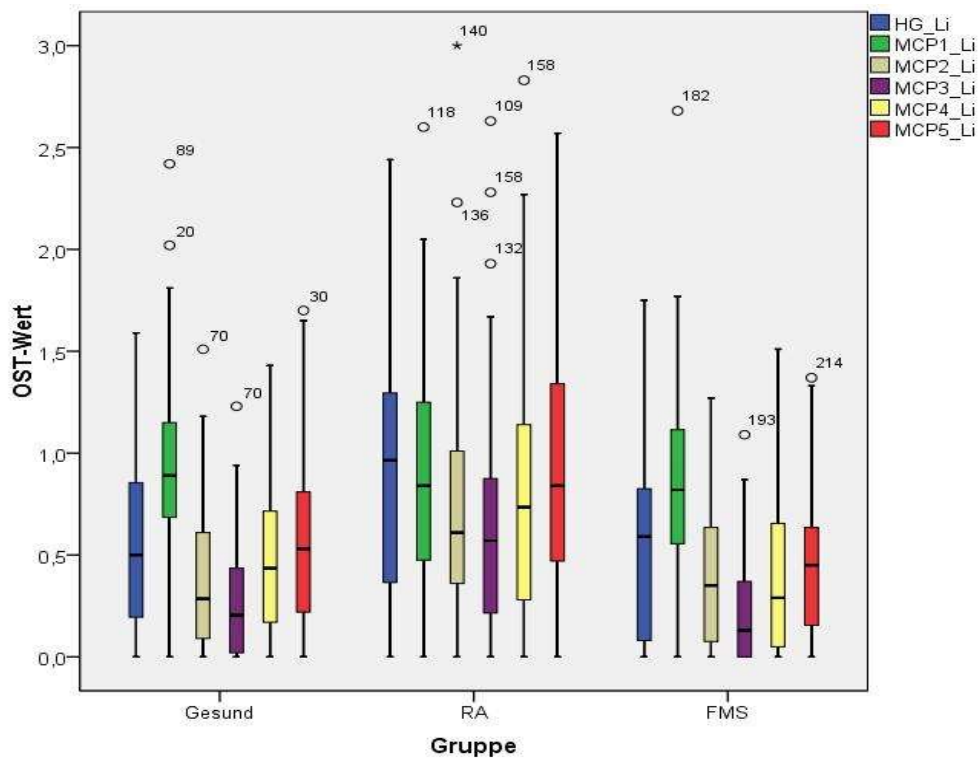
Tabellenanhang 14: Spearman-Korrelation in der FMS-Gruppe* zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen je Geschlecht. r = Korrelationskoeffizient; p-Wert < 0,05 im Fettdruck.

Variablen	r mit OST-Wert (p-Wert) bei Frauen n = 80	r mit OST-Wert (p-Wert) bei Männern n = 20
Alter	0,209 (0,063)	-0,087 (0,716)
BMI	0,268 (0,016)	0,097 (0,684)
Bluthochdruck	0,034 (0,767)	0,239 (0,310)
Diabetes	0,119 (0,291)	0,378 (0,1)
Rauchen	0,134 (0,235)	0,0 (1,0)
HU-MW	0,209 (0,063)	-0,268 (0,254)

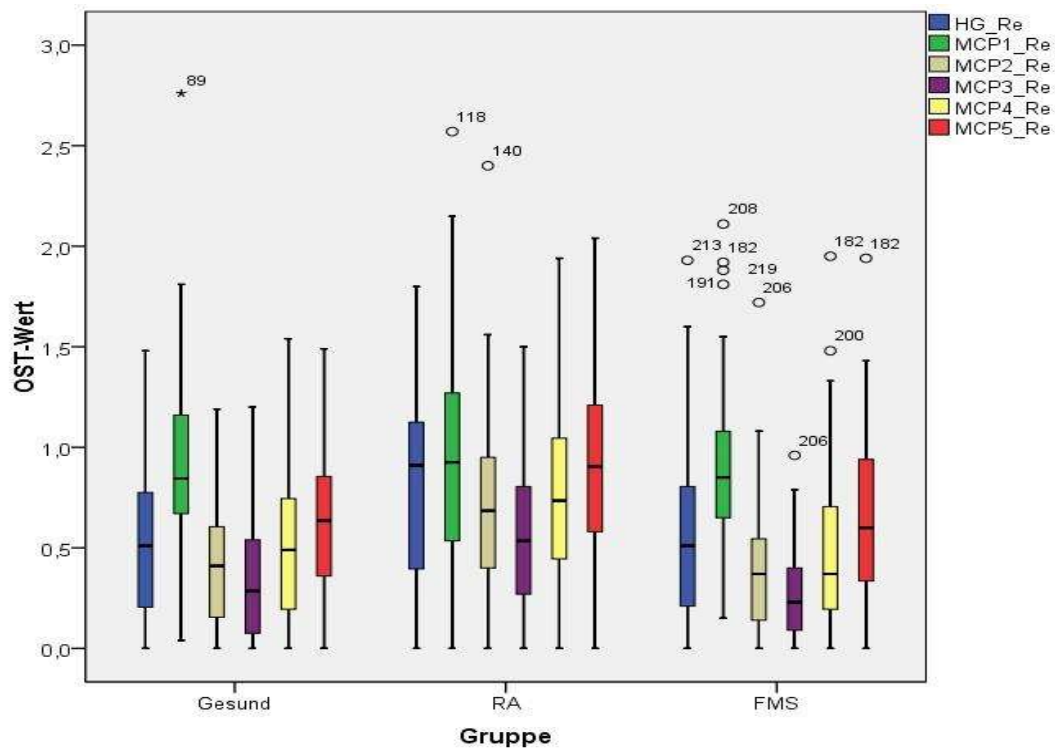
Tabellenanhang 15: Spearman-Korrelation in der Kontrollgruppe zwischen OST-Wert und erhobenen Variablen je Geschlecht. r = Korrelationskoeffizient; p-Wert < 0,05 im Fettdruck.



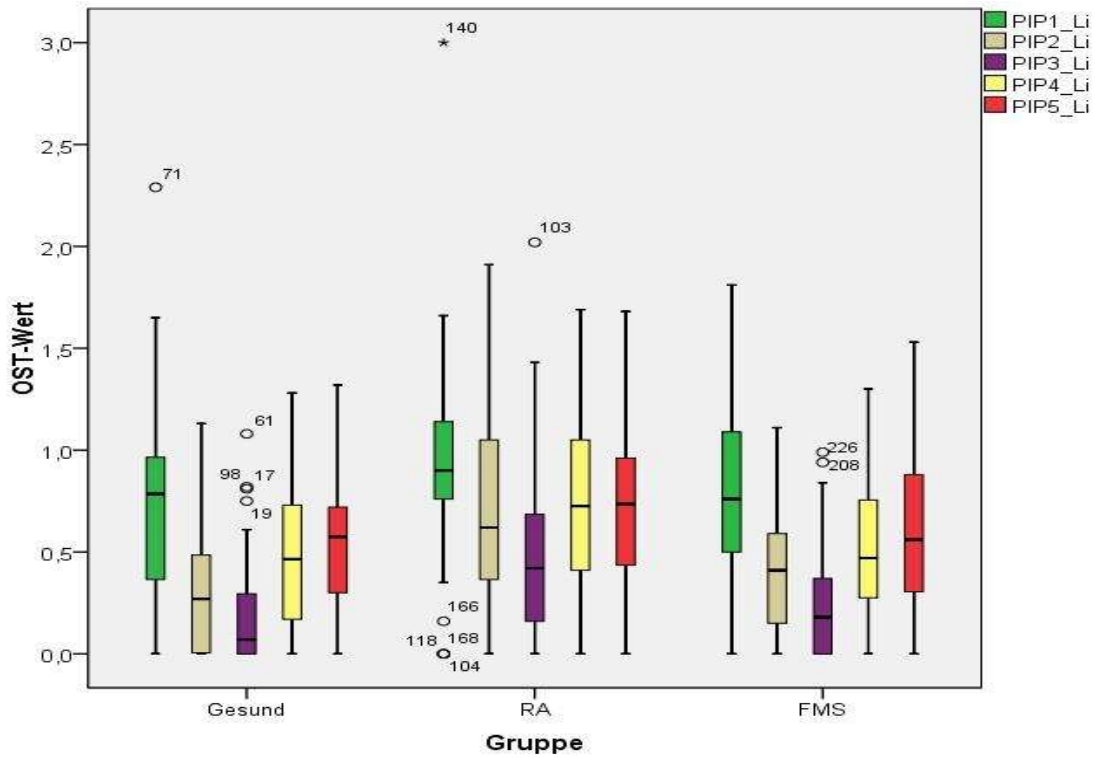
Abbildungsanhang 9: Boxplot des OST-Mittelwerts jeder Hand separat verglichen zwischen der RA-, FMS- und Kontrollgruppe. Hand_Li: linke Hand; Hand_Re: rechte Hand.



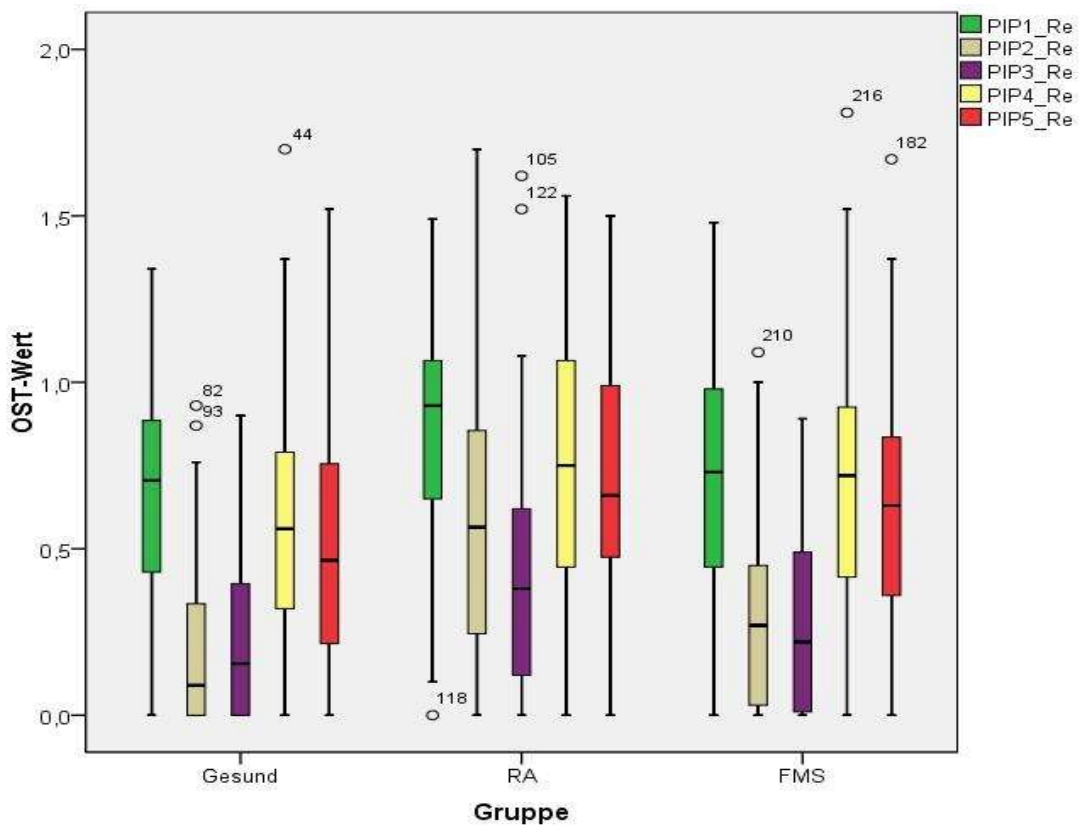
Abbildungsanhang 10: Boxplot des OST-Mittelwerts von Handgelenk und einzelnen MCP-Gelenken der **linken Hand** verglichen zwischen der RA-, FMS- und Kontrollgruppe.



Abbildungsanhang 11: Boxplot des OST-Mittelwerts von Handgelenk und einzelnen MCP-Gelenken der **rechten Hand** verglichen zwischen der RA-, FMS- und Kontrollgruppe.



Abbildungsanhang 12: Boxplot des OST-Mittelwerts der einzelnen PIP-Gelenke der linken Hand verglichen zwischen der RA-, FMS- und Kontrollgruppe.



Abbildungsanhang 13: Boxplot des OST-Mittelwerts der einzelnen PIP-Gelenke der rechten Hand verglichen zwischen der RA-, FMS- und Kontrollgruppe.

8 Danksagung

Ich möchte mich bei der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ausdrücklich bedanken, weil ich als ausländischer Student viel Unterstützung und immer einen freundlichen Umgang erleben durfte.