

Aus der I. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung zur diagnostischen Relevanz der optisch-spektralen
Transmissionsbildgebung bei rheumatoider Arthritis

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

Vorgelegt von

Caroline Luzia Heller
aus Nürnberg

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Andreas Schwarting
2. Gutachterin: Univ.-Prof. Dr. Miriam Wittmann

Tag der Promotion: 05. Dezember 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
1 Zielsetzung der Arbeit	1
2 Die rheumatoide Arthritis.....	1
2.1 Ätiologie und Pathogenese	1
2.2 Epidemiologie und Langzeitfolgen.....	3
2.3 Diagnosekriterien der rheumatoiden Arthritis	5
2.4 Serologie und Entzündungsparameter	8
2.5 Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität	10
2.6 Therapieansätze der rheumatoiden Arthritis.....	11
2.7 Fallstricke bei der Diagnosestellung und Therapiekontrolle.....	13
3 Stand der Wissenschaft.....	14
3.1 Bildgebende Standardmethoden bei der rheumatoiden Arthritis.....	14
3.2 Grundlagen der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung	19
3.3 Exkurs: Fluoreszenz Optical Imaging (FOI).....	21
3.4 Bisherige Erkenntnisse zur Wertigkeit der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung mithilfe des HandScans	25
4 Material und Methoden.....	30
4.1 Ablauf im Studienprotokoll.....	30
4.2 Auswahl der Patient*innengruppe	30
4.3 Auswahl der Kontrollgruppe	31
4.4 Datenerhebung anhand eines Gesprächs	32
4.5 Datenerhebung anhand klinischer Untersuchung	32
4.6 Datenerhebung anhand des HandScans.....	33
4.7 Datenerhebung anhand des Ultraschalls.....	36
4.8 Statistische Auswertung	41
4.9 Unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen.....	42
5 Ergebnisse	43

5.1	Ergebnisse auf Patient*innenebene	43
5.1.1	Auswertung des Gesamtkollektivs.....	43
5.1.1.1	OST-Messungen und anthropometrische Daten.....	43
5.1.1.2	OST-Messungen und Vorerkrankungen	48
5.1.1.3	OST- Messungen und RA kennzeichnende Parameter	49
5.1.1.4	OST-Messungen und RA-Therapie	58
5.1.1.5	Patient*innenkollektiv und Kontrollkollektiv im Vergleich.....	61
5.1.1.6	Störfaktorenanalyse.....	63
5.1.2	Auswertung des Subkollektivs der Ultraschallkohorte.....	67
5.1.2.1	Deskriptive Statistik	67
5.1.2.2	Ultraschallkollektiv und Kontrollkollektiv im Vergleich	72
5.1.2.3	Ultraschallkollektiv und RA-Kollektiv im Vergleich.....	74
5.1.2.4	OST-Messungen und Ultraschallscores.....	76
5.2	Ergebnisse auf Gelenkebene	81
5.2.1	Bewertung der Einzelgelenkmessungen des Gesamtkollektivs	81
5.2.2	Auswertung der Einzelgelenkmessungen im Ultraschallkollektiv	86
6	Diskussion.....	94
6.1	Bewertung der Ergebnisse aus dem Gesamtkollektiv.....	94
6.2	Bewertung der Ergebnisse aus der Ultraschallgruppe.....	99
6.3	Bewertung der Ergebnisse auf Gelenkebene	101
6.4	Limitationen	104
6.5	Fazit.....	106
7	Literaturverzeichnis	108
8	Anhang.....	114
8.1	Patient*innenfragebogen.....	114
8.2	Fragebogen Gesunde	115
9	Danksagung.....	117

Abkürzungsverzeichnis

ACPA:	Antikörper gegen citrullinierte Proteine
ACR:	American College of Rheumatology
Anti-ccP:	Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide
BMI:	Body-Mass-Index
BSG:	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP:	C-reaktives Protein
CMC:	Daumensattelgelenk
CDAI:	Clinical Disease Activity Index
DAS28:	Disease Activity Score 28
DIP:	distales Interphalangealgelenk
DMARD:	Disease Modifying Drug
EULAR:	European League Against Rheumatism
FOI:	Fluorescence Optical Imaging
HG:	Handgelenk
GSUS:	Greyscale-Ultraschall
ICG:	Indocyanogrün
IL-6:	Interleukin 6
IP:	Interphalangealgelenk
IQR:	Interquartilsabstand
JAK:	Januskinase
MCP:	Metakarpophalangealgelenk
MRT:	Magnetresonanztomographie
MTP:	Metatarsophalangealgelenk
OMERACT:	Outcome Measures in Rheumatology
OST:	optisch-spektrale Transmission
PIP:	proximales Interphalangealgelenk

PDUS:	Powerdopplerultraschall
PsA:	Psoriasisarthritis
RA:	rheumatoide Arthritis
RF:	Rheumafaktor
ROC:	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
SDAI:	Simple Disease Activity Index
SJC:	swollen joint count
SLE:	systemischer Lupus erythematoses
TJC:	tender joint count
TNF- α :	Tumornekrosefaktor α
VAS:	visuelle Analogskala

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ACR-Kriterien 1987.....	6
Tabelle 2: ACR/EULAR Kriterien 2010	7
Tabelle 3: Antikörper in der Diagnostik der RA	8
Tabelle 4: Einteilung der Krankheitsaktivität anhand des DAS28.....	11
Tabelle 5: Definitionen von Ultraschallpathologien	16
Tabelle 6: Gradeinteilung der Befunde aus dem PDUS	17
Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien.....	31
Tabelle 8: Gradeinteilung der PDUS-Befunde	38
Tabelle 9: Bewertung der Ultraschallergebnisse auf Patient*innenebene	39
Tabelle 10: Zusammenfassung der verschiedenen Ultraschallscores auf Patient*innenebene	40
Tabelle 11: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs	44
Tabelle 12: Korrelation zwischen den OST-Gesamtwerten und anthropometrischen Daten	45
Tabelle 13: Vorerkrankungen der Patient*innenkohorte und ihr Einfluss auf die OST-Messung.....	48
Tabelle 14: Korrelation zwischen den OST-Gesamtwerten und klinischen Parametern bzw. Entzündungswerten.....	51
Tabelle 15: Medianwerte der OST-Gesamtwerte aufgeteilt nach Krankheitsaktivität	55
Tabelle 16: Vergleich der OST-Werte bei verschiedener Krankheitsaktivität nach DAS28....	56
Tabelle 17: Vergleich der OST-Werte bei unterschiedlicher Therapie.....	60
Tabelle 18: Grenzwertberechnung der OST-Gesamtwerte	62
Tabelle 19: Ergebnisse der Regressionsanalyse	65
Tabelle 20: Geschlechterbezogene Grenzwertberechnung der OST-Gesamtwerte.....	66
Tabelle 21: Vergleich der OST-Werte bei verschiedener Krankheitsaktivität nach DAS28....	70
Tabelle 22: Deskriptive Statistik des Ultraschallkollektivs	72
Tabelle 23: Grenzwertberechnung der OST-Gesamtwerte im Ultraschall-Subkollektiv	73
Tabelle 24: Vergleich des Ultraschallkollektivs mit dem Gesamtkollektiv	75
Tabelle 25: Einzelne Ultraschallscores mit ihren Definitionen und Medianwerten	76
Tabelle 26: Korrelationen zwischen den einzelnen Ultraschallscores und dem OST-Gesamtwert.....	77
Tabelle 27: OST-Einzelwerte aller Gelenke und nach Gelenkgruppen	81
Tabelle 28: Grenzwertberechnung der OST-Einzelgelenkmessungen aller Gelenke und der Gelenkgruppen.....	85
Tabelle 29: Anzahl der untersuchten Gelenke mit den einzelnen Untersuchungsmodalitäten	86

Tabelle 30: Anzahl der auffälligen Gelenke in den einzelnen Untersuchungsmodalitäten	87
Tabelle 31: Korrelationen der OST-Einzelgelenkwerten mit der klinischen Untersuchung und den Ultraschallergebnissen	89
Tabelle 32: ROC-Analyse mit GSUS als Goldstandard.....	91
Tabelle 33: ROC-Analyse mit PDUS als Goldstandard.....	92
Tabelle 34: ROC-Analyse mit PDUS und gleichzeitig GSUS als Goldstandard.....	93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der 28 zu untersuchenden Gelenke für die Berechnung des DAS28	10
Abbildung 2: Absorptionsspektrum von oxygeniertem (HbO ₂) und nicht oxygeniertem Hämoglobin (Hb)	20
Abbildung 3: Schematischer Aufbau des FOI-Messgerätes	21
Abbildung 4: Fluoreszenzanreicherung beim Gesunden	22
Abbildung 5: Fluoreszenzanreicherung bei aktiver RA-Arthritis	23
Abbildung 6: Schematischer Aufbau der ersten OST	25
Abbildung 7: Positionierung der Hände im HandScan	33
Abbildung 8: Auswertungsanzeige des HandScan	35
Abbildung 9: Formel zur Berechnung der OST-Werte	35
Abbildung 10: Kalibrierungsbild des HandScans	36
Abbildung 11: Pathologie im Greyscale-Ultraschall	37
Abbildung 12: Pathologien im Powerdoppler-Ultraschall	38
Abbildung 13: Korrelationen der OST-Werte in der RA-Kohorte	46
Abbildung 14: Korrelationen der OST-Werte in der gesunden Kohorte	47
Abbildung 15: Graphische Darstellung der Anzahl der Anti-ccP-positiven bzw. RF-positiven Erkrankungen	49
Abbildung 16: Korrelationen zwischen den OST-Werten und klinischen Parametern	52
Abbildung 17: Korrelationen zwischen den OST-Werten und klinischen Parametern	53
Abbildung 18: Anzahl der Patient*innen mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität nach DAS28-BSG	54
Abbildung 19: Anzahl der Patient*innen mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP	55
Abbildung 20: Boxplots der OST-Gesamtwerte aufgeteilt nach Krankheitsaktivität	57
Abbildung 21: Anzahl der mit Kortison behandelten Patient*innen	58
Abbildung 22: Übersicht über eingenommene Therapeutika zum Untersuchungszeitpunkt ..	59
Abbildung 23: Boxplots der OST-Gesamtwerte unter unterschiedlichen Therapiestrategien ..	60
Abbildung 24: Boxplots der OST-Gesamtwerte bei der Patient*innen- und bei der gesunden Kohorte	61
Abbildung 25: ROC-Kurven der OST-Gesamtwerte beim Vergleich zwischen Gesunden und RA-Patient*innen	62
Abbildung 26: ROC-Kurven der OST-Gesamtwerte beim geschlechtergetrennten Vergleich zwischen Gesunden und RA-Patient*innen	64

Abbildung 27: Anzahl der Patient*innen mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität nach DAS28-BSG	68
Abbildung 28 Anzahl der Patient*innen mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP	68
Abbildung 29: Boxplots der OST-Gesamtwerte aufgeteilt nach Krankheitsaktivität	69
Abbildung 30: Anzahl der mit Kortison behandelten Patient*innen.....	71
Abbildung 31: Übersicht über eingenommene Therapeutika zum Untersuchungszeitpunkt ..	71
Abbildung 32: Boxplots der OST-Gesamtwerte von den Ultraschall-Patient*innen und von der gesunden Kohorte	73
Abbildung 33: Korrelationen zwischen den OST-Gesamtwerten und den einzelnen Ultraschallscores	78
Abbildung 34: Korrelationen zwischen den OST-Gesamtwerten und den einzelnen Ultraschallscores	79
Abbildung 35: Boxplots der OST-Werte der Patient*innen mit und ohne Tenosynovitis	80
Abbildung 36: Boxplots aller OST-Einzelwerte bei Gesunden und RA-Erkrankten.....	82
Abbildung 37: Boxplots der OST-Einzelwerte nach Gelenkregionen bei Gesunden und RA-Patient*innen.....	83
Abbildung 38: ROC-Kurven der OST-Einzelgelenkmessungen	84
Abbildung 39: Boxplot aller OST-Einzelwerte in der Ultraschallkohorte	87
Abbildung 40: Boxplot der OST-Einzelwerte nach Gelenkregionen in der Ultraschallkohorte	88

1 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer neuen Methode der Bildgebung, der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung (OST), die bei entzündlichen Gelenkveränderungen der Hände zum Einsatz kommt. Ziel dieser Arbeit ist es, die diagnostischen Möglichkeiten der OST mit Fokus auf die rheumatoide Arthritis zu bewerten. Dabei soll zum einen ein Vergleich zwischen einem Patient*innenkollektiv und einer gesunden Kontrollkohorte gezogen werden. Um die Performance der OST zum anderen mit einer etablierten Untersuchungsmethode zu bewerten, werden die Ergebnisse von Gelenkulterschalluntersuchungen an den Handgelenken der Patient*innen hinzugenommen. Auch der klinischen Untersuchung soll die OST gegenübergestellt werden, hier vor allem dem *Disease Activity Score 28*, der Anzahl an schmerzhaften und geschwollenen Gelenken sowie laborchemischen Entzündungsparametern. Als letztes soll der Frage nachgegangen werden, welche patient*inneneigenen Merkmale und epidemiologischen und anthropometrischen Charakteristika die Ergebnisse der OST beeinflussen können.

2 Die rheumatoide Arthritis

2.1 Ätiologie und Pathogenese

Bei dem landläufig häufig gebrauchtem Begriff „Rheuma“ handelt es sich um keine medizinische Diagnose an sich, sondern vielmehr um einen Überbegriff für Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates, die voneinander unabhängig in Pathogenese, Symptomatik und Ätiologie auftreten (1). Zu diesen gehört unter anderem auch die rheumatoide Arthritis (RA) als Häufigste unter den entzündlichen Gelenkerkrankungen (2, 3). Sie ist eine chronisch-destruierend verlaufende Autoimmunerkrankung (3), die symmetrisch und polyartikulär vor allem die kleinen Gelenke affektiert (4).

Die ersten Beschreibungen der rheumatoiden Arthritis stammen von Augustin Jacob Landré-Beauvais und von Sir Alfred Garrod. Während Landré-Beauvais 1853 in seiner Dissertation eine Erkrankung mit den typischen Merkmalen einer rheumatoiden Arthritis beschrieb (1), stammt die Benennung der Erkrankung von letztgenanntem in seiner Dissertationsschrift von 1859 (2). 1907 wurde schließlich der Unterschied zwischen der rheumatoiden Arthritis als autoimmuner entzündlicher Gelenkerkrankung und der Osteoarthritis als degenerativer Gelenkerkrankung erkannt (1) und 1948 wurde durch Harry Rose das Konzept der Autoimmunkrankheiten beschrieben (1).

2. Die rheumatoide Arthritis

Im Zuge einer Autoimmunerkrankung wird körpereigenes Gewebe fälschlicherweise als körperfremdes Antigen erkannt und damit ein entzündlicher Prozess ausgelöst. Durch die Persistenz des Antigens entsteht so ein permanenter Entzündungsreiz, der die Chronizität der entzündlichen Erkrankung begründet und schließlich in einer Zerstörung des Gewebes durch fibrotischen Umbau resultiert (5).

Im Rahmen des inflammatorischen Prozesses kommt es zu einer dauerhaften Erhöhung des Zytokinpiegels im Blut. Wichtige Treiber der destruktiven Prozesse bei der RA sind unter anderem die Zytokine Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6). Diese führen über eine Aktivierung von Metalloproteasen zur Hypertrophie der Synovia am Gelenkknorpel, zur Bildung von Pannus, also der aus Granulationsgewebe hypertrophierten Synovia, und schließlich zur Destruktion von Knorpel- und Knochengewebe (3, 6). Mit der Zeit geht der Gelenkknorpel durch die Inflammation gänzlich verloren (3, 4) und die Aktivierung von Osteoklasten führt schließlich zur Zerstörung des Knochengewebes und damit zu Erosionen (3). Je nach Aggressivität des Krankheitsverlaufs können die ersten Zeichen der irreversiblen Gelenkdestruktion bereits nach Monaten oder erst nach Jahren auftreten (3). Auch die umgebenden Strukturen der Gelenke wie Sehnen oder Bursen können von der Entzündung mitbetroffen sein, was sich beispielsweise in Tenosynovitiden äußert (3).

Das Einwandern von Entzündungszellen in das betroffene Gewebe wird durch verschiedene Mechanismen erleichtert. Zum einen aktivieren die Zytokine Endothelzellen und fördern die Neovaskularisation, was zu einer erhöhten Durchblutung führt (4, 6). Zum anderen werden die Gefäße in den betroffenen Arealen durch den Entzündungsreiz dilatiert, was in einer verlangsamten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes resultiert, während die Gefäßpermeabilität gesteigert wird. Dies erleichtert den Entzündungszellen das Andocken an das Endothel und folglich den Übertritt in das Gewebe (5). Somit sind alle fünf Kardinalsymptome einer Entzündung (Calor (Überwärmung), Dolor (Schmerz), Rubor (Rötung), Tumor (Schwellung) und Functio laesa (Funktionseinschränkung)) durch die molekularen und zellulären Pathomechanismen erklärbar (5).

Dies lässt sich in histologischen Untersuchungen der Synovia nachempfinden. Hier finden sich nicht nur Hinweise auf Neovaskularisation sondern auch vermehrt eingewanderte Entzündungszellen wie Lymphozyten, Makrophagen und Mastzellen und eine Hyperplasie der Synovia als Hinweise für die chronische Entzündung (3). Auch Fibroblasten sind im Mikroskop sichtbar, da im Verlauf der Erkrankung die Entzündungsaktivität abnimmt und die Bildung von Granulationsgewebe und eine zunehmende Fibrosierung der Strukturen in den Vordergrund tritt (3).

2. Die rheumatoide Arthritis

Warum der Körper eigenes Gewebe als fremd erkennt und so die autoimmune Reaktion startet, ist noch weitgehend unklar, was die kausale Therapie der Erkrankung erschwert (5). Dennoch gibt es verschiedene Theorien zu den Triggern der Erkrankung. Eine genetische Disposition, die für bis zu 60% der Prädisposition verantwortlich gemacht wird (7) im Zusammenspiel mit exogenen Faktoren wie Rauchen, Adipositas, einer Virusinfektion oder Zell- oder Permeabilitätsstörungen kommen als Auslöser für die rheumatoide Arthritis in Frage (4, 6, 8, 9).

Die RA betrifft als symmetrische Polyarthritits vor allem die kleinen Gelenke, zu denen die Handgelenke (HG), die Metacarpophalangealgelenke (MCP), die proximalen Interphalangealgelenke (PIP) und die Metatarsophalangealgelenke (MTP) zählen (3, 9). Die distalen Interphalangealgelenke (DIP), das erste MTP sowie das Daumensattelgelenk (CMC) sind dabei selten betroffen und weisen bei Schmerzen eher auf das Vorliegen einer Arthrose hin (9, 10).

Der Erkrankungsbeginn ist meist schleichend über mehrere Wochen und manifestiert sich in Schmerzen und weichen Schwellungen in den betroffenen Gelenken sowie typischerweise in einer über 30 Minuten anhaltenden Morgensteifigkeit (3, 4).

Auch extraartikuläre Strukturen können affektiert sein. Dazu gehören beispielsweise die Haut an der sich Rheumaknoten zeigen können, die Lunge und das Herz (3). Die Nieren können durch eine sekundäre Amyloidose ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen werden (3, 11). Zudem entwickeln die Patient*innen fast immer eine Osteoporose. Grund dafür ist die RA als eigenständigen Risikofaktor, verstärkt durch die häufige Kortisontherapie und Immobilität durch Funktionsverluste (11).

2.2 Epidemiologie und Langzeitfolgen

Schätzungen der weltweiten Prävalenz der RA belaufen sich auf ca. 0,5-1% (4, 12, 13), sodass man zur Zeit von etwa 540.000 -550.000 Betroffenen in Deutschland ausgeht (14). Strittig ist jedoch, wie hoch die Inzidenz ist. Während einerseits von ca. 5-50 Patient*innen auf 100.000 im Jahr ausgegangen wird (8), finden sich in der Literatur auch durchaus höhere Angaben von 25.-50 auf 100.000 im Jahr (13). Ein Grund für die ungenauen Angaben bezüglich der Inzidenz könnte in Verzögerungen bei der Diagnosestellung begründet liegen (9). Wenn der oder die Patient*in beispielsweise erst spät beim Rheumatologen vorstellig wird, weil es lange Wartezeiten für einen Termin gibt, der Symptombeginn für die Inzidenz jedoch ausschlaggebend ist, kann es zu einem scheinbaren Absinken der Inzidenz durch die verspätete Diagnosestellung kommen (2).

Auch finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben bezüglich der Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz. Während auf der einen Seite die demographische Entwicklung mit einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung für eine Zunahme der Prävalenz verantwortlich gemacht wird (9, 14), finden sich auch Stimmen, die von einem Rückgang der Prävalenz ausgehen (2), vor allem der altersadjustierten Prävalenz (13). Ebenso ist die Dynamik der Inzidenz umstritten. Je nach Studie finden sich Bewertungen der Inzidenz als steigend, gleichbleibend oder sinkend, weltweit soll die Inzidenz jedoch eher steigen (13). Ein scheinbarer Rückgang der Inzidenz kann auch auf die seit 2010 geänderten ACR-Kriterien zurückgehen, die für die Diagnosestellung der RA grundlegend sind und eine akkuratere Unterscheidung zwischen verschiedenen Gelenkerkrankungen und damit eine bessere Diagnose erlauben (13).

Bekannt ist jedoch, dass der Erkrankungsgipfel um das 6 Lebensjahrzehnt herum liegt. Dabei sind Frauen 2-3-mal häufiger betroffen als Männer (3, 4, 8), was zu einem Lebenszeitrisiko an RA zu erkranken von ca. 3,6% für Frauen führt (15). Männer erkranken dagegen oft erst im höheren Alter zwischen 65 und 75 Jahren (9) mit einem Lebenszeitrisiko von um die 1,7% (15). Im sehr hohen Alter gleicht sich die Prävalenz der beiden Geschlechter schließlich wieder an (16).

Insgesamt lassen sich einige Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf identifizieren wie ein hohes Alter bei Erkrankungsbeginn, Erkrankungen bei Frauen, aber auch eine Verzögerung im Beginn der Therapie nach Diagnosestellung (2, 9). Von einem ungünstigen Verlauf spricht man, wenn die Entzündung der Gelenke langfristig zu deren Zerstörung durch Subluxationen und Erosionen und damit zu Funktionseinschränkungen führt (9). Die meisten irreversiblen Schäden an den Gelenken treten innerhalb der ersten zwei Jahre auf (17). Ein mutilierender Verlauf an den Gelenken der Hand zeigt sich in den für die Erkrankung typischen Stigmata. Diese sind unter anderem die ulnare Deviation der MCP, die Knopflochdeformitäten (eine Überstreckung im distalen Fingergelenk bei gleichzeitiger Beugstellung im PIP), die Schwanenhalsdeformitäten (Überstreckung im PIP bei gleichzeitiger Beugstellung im DIP) oder die 90/90 Deformität des Daumens mit einer Beugstellung im ersten MCP und einer Überstreckung im IP (3, 18). All diese Veränderungen führen unter anderem zu erheblichen Funktionseinschränkungen der Hand, zum Beispiel beim Greifen (3, 18). Erosionen können jedoch auch an anderer Stelle wie beispielsweise dem Dens axis auftreten. Die dortige Beteiligung macht sich zu Beginn häufig nur durch Nackenschmerzen bemerkbar, kann später jedoch in einer Instabilität im atlanto-dentalen Gelenk münden, welche im schlimmsten Fall zu einer Beeinträchtigung des Rückenmarks auf Höhe von C1/C2 führt und in dem Bild eines hohen Querschnitts resultiert (3).

2. Die rheumatoide Arthritis

Zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität tragen jedoch auch extraartikuläre Ursachen bei (9). So zeigt sich das kardiovaskuläre Risiko von Patient*innen mit RA gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht, insbesondere bei extraartikulären Organmanifestationen (11). Das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist verdoppelt (9). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patient*innen mit RA (9). Bei sehr aggressiven Krankheitsverläufen ist die Lebenserwartung der Patient*innen insgesamt um ca. 10 Jahre verkürzt (3). Doch auch die körperliche Behinderung, die durch funktionseinschränkende Gelenkzerstörung verursacht wird, die bei 50% der Patient*innen bereits 10 Jahre nach Krankheitsverlauf auftreten (9), hat für die Patient*innen erhebliche Konsequenzen. Durch Arbeitsausfall, Arbeitsunfähigkeit oder Frühberentung, die nach zehnjährigem Krankheitsverlauf bei der Hälfte der Patient*innen eintritt (16) und den damit einhergehenden sozialen und ökonomischen Konsequenzen leiden die Patient*innen unter einer verminderten Lebensqualität (3, 4).

Glücklicherweise hat sich die Prognose der RA bei stadiengerechter Therapie verbessert. Obwohl die rheumatoide Arthritis eine unheilbare Erkrankung bleibt, ist eine Teilhabe bei guter Lebensqualität inzwischen möglich (4). Im Vergleich zu früher ist die Schwere der Erkrankung, das Ausmaß der Gelenkzerstörung und die später folgende Behinderung insgesamt zurückgegangen, wahrscheinlich aufgrund der heute möglichen frühen Diagnosestellung und dem damit einhergehenden aggressiveren und früheren Therapiebeginn (13). Auch das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patient*innen kann durch eine effiziente Therapie positiv beeinflusst werden (8). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich die regelmäßige Überprüfung der Krankheitsaktivität unabhängig von Symptomen und Beschwerden der Patient*innen positiv auf den Verlauf der Erkrankung auswirkt (13).

2.3 Diagnosekriterien der rheumatoiden Arthritis

Vom *American College of Rheumatology* (ACR) wurden 1987 Klassifikationskriterien zur Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis festgehalten, die sich etabliert hatten um die RA von anderen Arthritiden wie der Psoriasisarthritis (PsA) oder Gelenkentzündungen im Rahmen von systemischen Lupus erythematodes (SLE) abzugrenzen. Daher wurden von der Kommission vor allem diejenigen Kriterien herausgearbeitet, die als RA-typisch und definierend angesehen wurden (siehe Tabelle [1]) (19).

2. Die rheumatoide Arthritis

Kriterien	Definition
1. Morgensteifigkeit	mindestens eine Stunde anhaltend, bevor eine Besserung eintritt
2. Arthritis in 3 oder mehr Gelenkregionen	Es gibt vierzehn mögliche Gelenkregionen: PIP-, MCP- oder MTP- Gelenke, Handgelenke, Ellbogen, Knie oder Sprunggelenke; dabei soll die Arthritis als weiche Schwellung von einem Arzt festgehalten werden
3. Arthritis in den Gelenken der Hand	In mindestens einer der folgenden Gelenkregionen soll ein geschwollenes Gelenk sein: MCP-, PIP- oder Handgelenke
4. Symmetrische Arthritis	Gleichzeitiges Auftreten von Schwellungen in den Gelenkregionen beider Körperhälften
5. Rheumaknoten	Die Feststellung erfolgt durch einen Arzt
6. Rheumafaktornachweis	
7. Röntgenologische Veränderungen	Erosionen oder periartikuläre Osteopenie

Tabelle 1: ACR-Kriterien 1987 nach(20)

Für die Diagnosestellung der RA mussten Kriterium 1-4 mindestens 6 Wochen lang vorliegen; insgesamt mussten mindestens 4 aus den 7 genannten Kriterien für die Diagnosestellung vorliegen

Diese Kriterien zeigten im Laufe der Zeit und mit besserer Einsicht in die Pathomechanismen der Erkrankung jedoch einige Schwächen. Aus oben genannten Gründen wird mittlerweile ein möglichst früher Therapiebeginn angestrebt (19). Grundlegend dafür ist jedoch eine frühzeitige Diagnosestellung. Während das Vorliegen von radiologischen Veränderungen wie Erosionen in den damaligen Kriterienkatalog aufgenommen wurde, um eine Fehldiagnose und damit eine ineffektive oder gar schädliche Therapie zu vermeiden, ist heute jedoch bekannt, dass sich Erosionen auf röntgenologischen Aufnahmen erst im späteren Verlauf der Erkrankung abbilden lassen und man hofft mittlerweile, dass durch eine frühe Diagnose und einen damit einhergehenden Therapiebeginn immer weniger erosive Veränderungen an den Gelenken beobachtet werden (10, 19). Des Weiteren war bei Erstellung der Kriterien die Existenz der Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPAs) noch nicht bekannt, weswegen als serologischer Marker nur der Rheumafaktornachweis in die Beurteilung miteinflusste. Heute ist jedoch bekannt, dass vor allem Patient*innen mit einer ACPA-positiven RA einen aggressiveren und stärker destruierenderen Verlauf aufweisen. Dies unterstreicht die

2. Die rheumatoide Arthritis

Wichtigkeit der frühzeitigen Erkennung des Antikörperstatus, um die Therapie baldig zu initiieren (19).

Daher erfolgte 2010 eine Überarbeitung der Klassifikationskriterien, die den Fokus vor allem auf eine frühe Diagnose der Erkrankung richten und sich in den entwickelten *ACR/EULAR*-Kriterien von 2010 darstellen (9, 10, 15). Die Kriterien umfassen dabei anamnestische Angaben über den Zeitpunkt des Symptombeginns, klinische Befunde, sowie Laborergebnisse (siehe Tabelle [2]). Für die Vorselektion der Patient*innen, auf die diese Kriterien angewendet werden können, ist es wichtig, dass mindestens ein Gelenk die Klinik einer Synovitis aufweist und dass diese Synovitis nicht durch eine andere Diagnose wie beispielsweise systemischen Lupus erythematodes oder Gicht besser erklärbar ist (10). Wendet man auf eine so vorselektierte Patient*innengruppe die in Tabelle [2] aufgeführten Kriterien an und erhält 6 oder mehr Punkte, so kann die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis gestellt werden (10). Die Sensitivität dieser Kriterien bezüglich der Diagnose der RA liegt bei 82%, deren Spezifität bei 61%. (4). Eine sichere Diagnostik ist dahingehend wichtig, da die Therapie der RA in immunvermittelte Prozesse eingreift und daher nicht unnötig Medikamente verschrieben werden sollten (17).

Schwellung oder Druckschmerz	1 großes Gelenk	2-10 große Gelenke	1-3 kleine Gelenke *	4-10 kleine Gelenke	>10 Gelenke (mindestens 1 kleines Gelenk)
Serologie	RF und Anti- ccP negativ		RF oder Anti- ccP niedrig positiv	RF oder Anti- ccP hochpositiv	
Akute-Phase- Proteine	Normaler CRP- und BSG-Titer	Erhöhter CRP- oder BSG-Titer			
Symptombdauer	< 6 Wochen		≥ 6 Wochen		
Punktwert	0	1	2	3	5

*Tabelle 2: ACR/EULAR Kriterien 2010 nach (10); * mit oder ohne Beteiligung von großen Gelenken*

Die Kriterien teilen die betroffenen Gelenke in zwei verschiedene Gruppen ein: große und kleine Gelenke. Zu der Gruppe der großen Gelenke zählen hierbei die Schultern, die Ellbogen, die Hüftgelenke, die Knie und die Sprunggelenke, wohingegen die Handgelenke sowie die MCP, PIP, die MTP-Gelenke und die Interphalangealgelenke des Daumens zu den kleinen Gelenken gezählt werden (10). Von der klinischen Betrachtung ausgeschlossen

2. Die rheumatoide Arthritis

werden sollten die DIP-Gelenke sowie das CMC-Gelenk des Daumens und das erste MTP-Gelenk des Fußes. Das Verteilungsmuster der Gelenkbeteiligung wird anhand dieser Kriterien nicht mehr berücksichtigt. Jedoch steigt der Punktwert mit der Anzahl der betroffenen Gelenke und dies, so die Autoren, steigere die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein symmetrisches Verteilungsmuster ergibt (10). Während das Vorliegen von Erosionen aus dem Kriterienkatalog aus den oben genannten Gründen herausgefallen ist, so ist die Symptomdauer beziehungsweise der Symptombeginn neu hinzugekommen. Dieser muss aus der Anamnese der Patient*innen erhoben werden. Wichtig ist hierfür der Beginn der Schwellung oder der Schmerzen in einem oder mehreren Gelenken, die auch zum Zeitpunkt der Untersuchung betroffen sind (10). Durch Einsatz der neuen Kriterien hat sich weiterhin herausgestellt, dass nun auch vermehrt bei seronegativen Patient*innen, also bei denjenigen, die weder Rheumafaktor- noch ACPA-Titer aufweisen, die Diagnose der RA gestellt und die Therapie begonnen werden kann (15).

Zuletzt sollte nicht unerwähnt bleiben, dass die Anwendung dieser Kriterien in Studien die Vergleichbarkeit der Patient*innenkollektive in verschiedenen Arbeiten erleichtert (4).

2.4 Serologie und Entzündungsparameter

In der Untersuchung der Laborwerte sowie für die Klassifikationskriterien der RA spielen zum einen der Nachweis von Antikörpern zum anderen die Akuten-Phase-Proteine eine Rolle. Serologisch wichtige Antikörper sind vor allem der Rheumafaktor (RF) sowie Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPAs) (siehe Tabelle [3]).

Antikörper	Antigen	Häufigkeit	Spezifität
Rheumafaktor	Fc- Region von IgG	70-80%	80-95%
ACPA	Citrullinierte Proteine und Peptide	60-75%	92-98%

Tabelle 3: Antikörper in der Diagnostik der RA

*In der Frühphase der Erkrankung (ein Jahr nach Symptombeginn) zeigen nur etwa die Hälfte der Patient*innen positive Antikörpertiter; die Spezifität des Rheumafaktors erhöht sich bei hohen Titern und kann so eine ähnliche Spezifität wie die ACPAs erreichen (aus (21)).*

Der Rheumafaktor bezeichnet dabei einen Antikörper, der an den Fc-Teil von IgG-Autoantikörpern bindet (21). Er ist dabei jedoch nicht spezifisch für die rheumatoide Arthritis, sondern beispielsweise auch bei Infektionen oder verschiedenen Kollagenosen nachweisbar (21). Daher zeigt sich sein diagnostischer Wert nur im Zusammenspiel mit einer

2. Die rheumatoide Arthritis

entsprechenden Klinik (22). In der Frühphase einer RA zeigt sich der RF nur bei ca. 50% der Patient*innen positiv (22), im späteren Verlauf weisen jedoch 80% einen nachweisbaren Rheumafaktor auf (3, 21). Die Sensitivität des RF liegt dabei bei ca. 70%, die Spezifität des Nachweises bei ca. 80% (9).

Die ACPAs werden im Labor meist mittels ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) als Antikörper gegen im Labor erzeugte zyklische cirtullinierte Peptide (Anti-ccP) nachgewiesen (21). Auch wenn diese Methode nicht alle ACPAs erfassen kann (21), zeigt sich bei der Analyse der Anti-ccP eine deutlich höhere Spezifität gegenüber dem Rheumafaktor von rund 95% (9, 22). Weiters liegt die Sensitivität der Anti-ccP zwar gegenüber dem Rheumafaktor im vergleichbaren Bereich von 75-80%, jedoch gilt diese bereits in der Frühphase der Erkrankung (22). Dennoch gilt auch hier, dass sich die Wertigkeit der Anti-ccP-Antikörper nur aus dem Zusammenspiel mit der passenden Klinik ergibt (22). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Höhe des Anti-ccP-Spiegels eine prognostische Bedeutung zukommt. So überwog bei Patient*innen mit hohen Antikörpertitern insgesamt ein aggressiverer Krankheitsverlauf (9, 21).

Bei entsprechender Symptomatik zeigen die beiden serologischen Marker bei gleichzeitigem Nachweis einen hohen positiven prädiktiven Wert und sind somit für die frühe Diagnosestellung von Bedeutung (22).

Zu den wichtigen Akute-Phase-Proteinen zählen das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Die BSG muss dabei eher als unspezifischer Marker angesehen werden, da sie zwar durch aktive entzündliche Prozesse ansteigt, sich jedoch auch von einer Entzündung unabhängigen Parametern wie beispielsweise einer Anämie oder dem Alter beeinflussen lässt und dadurch fälschlicherweise erhöht wird (9). Ebenso sollte man bedenken, dass unter Therapie der Rückgang einer erhöhten BSG nicht so schnell erfolgt wie die Abnahme der CRP-Titer (22). Daher hat sich das CRP vor allem als Verlaufsparemeter etabliert, da festgestellt werden konnte, dass die Höhe dieses Akute-Phase-Proteins positiv mit dem Grad der Gelenkdestruktion korreliert (9). Grund hierfür könnte sein, dass die Höhe des CRP-Spiegels mit den Zytokinen wie TNF- α und Interleukin-6 korreliert, die entscheidend im Zerstörungsprozess der Gelenke sind (15). Doch auch hier bieten sich Fallstricke: unter Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen Interleukin-6, wie beispielsweise Tocilizumab, entfällt durch das fehlende IL-6 auch der Anstieg des CRPs. Dies gilt nicht nur im Zusammenhang mit der entzündlichen Aktivität der Erkrankung, sondern auch bei Infektionen der Patient*innen (22). Weiterhin gilt es zu beachten, dass bis zu einem Drittel der Patient*innen in der Frühphase der rheumatoiden Arthritis keinen erhöhten CRP-Spiegel bieten (9).

2.5 Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

Für die Beurteilung der klinischen Aktivität der Erkrankung auch unter Therapie haben sich zusammengesetzte Punktesysteme etabliert, wie beispielsweise der *Disease Activity Score 28* (DAS28), der *Simple Disease Activity Index* (SDAI) oder der *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Für die Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den DAS28 werden folgende Komponenten in die Berechnung des Punktwertes miteinbezogen: die Anzahl der druckschmerzhaften (*Tender Joint Count*, TJC) und geschwollenen Gelenke (*Swollen Joint Count*, SJC) in der klinischen Untersuchung anhand von 28 festgelegten Gelenken (alle PIP-, MCP-, und Handgelenke, beide Ellbogen, Schultern, und Knie, siehe Abbildung[1]), die Einschätzung der eigenen Krankheitsaktivität in den letzten 7 Tagen durch die Patient*innen auf einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0-100mm und die Höhe der serologischen Entzündungswerte, dem CRP (in mg/l; DAS28-CRP) oder der BSG (in mm/h DAS28-BSG) (9).

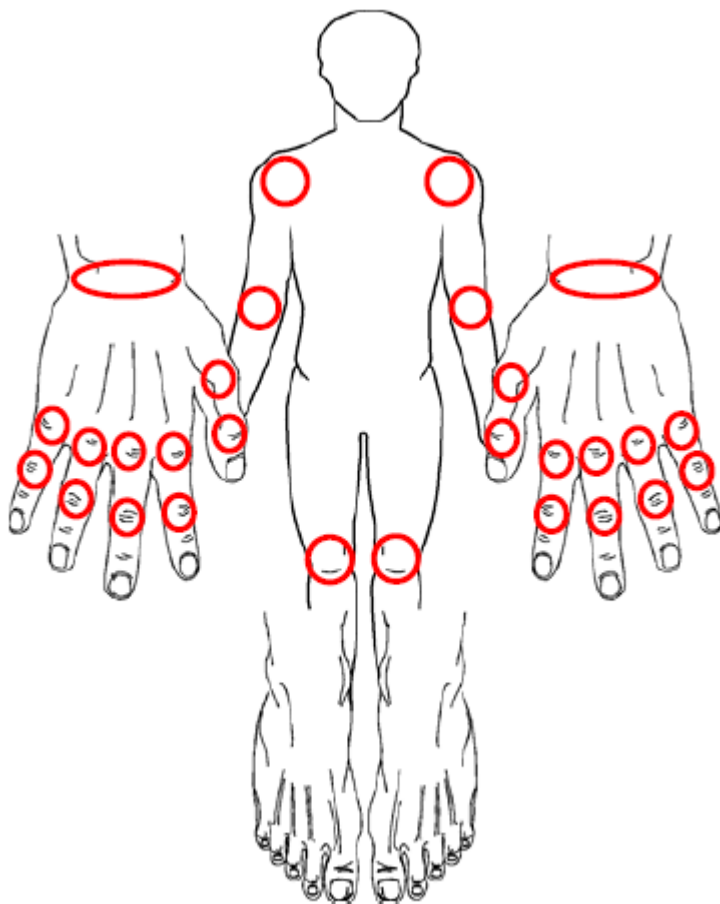


Abbildung 1: Darstellung der 28 zu untersuchenden Gelenke für die Berechnung des DAS28(9) .

2. Die rheumatoide Arthritis

Wegen des geringen Zeitaufwands für die Erhebung der einzelnen Komponenten (3-5 Minuten) eignet sich dieses Verfahren zur Verwendung im klinischen Alltag (23). Zur Verlaufsbeobachtung der Patient*innen empfiehlt sich eine regelmäßige Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels des DAS28 (9).

Die Feststellung der Krankheitsaktivität erfolgt nach Berechnung eines Punktwertes des DAS28 anhand einer definierten Formel und wird über die erreichten Punkte in vier verschiedene Gruppen unterteilt (9, 23):

Errechneter DAS28 Wert	Krankheitsaktivität
<2,6	Remission
2,6-3,2	Niedrig
3,2-5,1	Moderat
>5,1	Hoch

Tabelle 4: Einteilung der Krankheitsaktivität anhand des DAS28

Der DAS28 hat sich als probates Mittel im Therapiemanagement der RA erwiesen. Ein höherer DAS28-Wert konnte mit einer Zunahme des Grades der Behinderung in Verbindung gebracht werden (4). Des Weiteren eignet sich der DAS28 anhand der Angaben über die Krankheitsaktivität Therapieverfahren in Studien miteinander zu vergleichen und in Verlaufsbeobachtungen zu evaluieren (24).

2.6 Therapieansätze der rheumatoiden Arthritis

Die Grundlagen der Therapie der RA haben in den letzten Jahren drastische Veränderungen durchlaufen. Während man früher die Strategie verfolgte, Medikamente möglichst langsam einzuschleichen und dabei niedrige Dosierungen zu verschreiben (*go slow and low*) (24), entstanden über die Jahre und mit der Erkenntnis, dass das größte Behandlungspotential der Erkrankung in deren Frühphase liegt, völlig neue Konzepte, die einen möglichst frühzeitigen und auch aggressiven Therapiebeginn nach Diagnosestellung fordern (9, 17). Vor allem zu Beginn der Erkrankung schreitet die Gelenkdestruktion voran, sodass die Anzahl an Erosionen der Knochen mit der Dauer der Therapieverzögerung ansteigt (9). Beginnt man die Therapie nicht innerhalb von drei Monaten nach Symptombeginn, wird das Outcome für die Patient*innen nie wieder so gut (25). Dagegen kann bei frühem Therapiebeginn bei 90% der Patient*innen der Eintritt von Gelenkdestruktionen und damit einhergehend eine körperliche Behinderung verhindert werden (4, 13, 26). Wird das Fortschreiten der Gelenkzerstörung im ersten Jahr nach Diagnosestellung verhindert und die

Krankheitsaktivität auf einem niedrigen Niveau gehalten, kann für die nächsten fünfzehn Jahre der Eintritt in die Arbeitsunfähigkeit aufgrund der Erkrankung verhindert werden (13). Somit ist das neue Therapieziel als Erreichen einer Remission definiert, beispielsweise kontrolliert anhand des DAS28 (9) oder, falls dies nicht möglich ist, zumindest der Eintritt in eine niedrige Krankheitsaktivität (27). Das Erlangen dieses Ziels wird dabei regelmäßig überprüft und bei Verfehlung wird die Behandlung entsprechend eskaliert (24, 28). Wichtig hierfür sind die engmaschigen Kontrollen, sogenannte *Tight Controls*, um die Remission nachhaltig aufrechtzuerhalten und dem Progress Einhalt gebieten zu können (29, 30). Subsumiert wird dieser Therapieansatz unter dem Begriff *Treat-to-Target* (31). Auch bei länger bestehender RA zeigte sich die *Treat-to-Target*-Therapie effizient hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität und der Komorbiditäten (31).

Ein weiterer wichtiger Baustein in der Therapieinitialisierung ist das Ausnutzen des sogenannten *Window of Opportunity*. Dieses bezeichnet einen Zeitraum von 12 Wochen nach Symptombeginn, der genutzt werden sollte, um die Diagnose der RA zu stellen und darauffolgend die Therapie zu beginnen (26). Diese Zeitspanne wurde dabei gewählt, weil man die Erkenntnis gewinnen konnte, dass gerade hier die Erfolgsaussichten für die *Treat-to-Target*-Therapie am höchsten sind (32). Der Grund für die hohe Effektivität der Therapie zu diesem Zeitpunkt der Erkrankung liegt wahrscheinlich darin, dass die Entzündungsprozesse gestoppt werden, bevor sie vollständig ausgereift sind (32). Beweisend hierfür kann auch sein, dass gerade solche Patient*innen, die erst verspätet mit der Therapie beginnen, ein höheres Risiko haben therapierefraktär zu werden (4). Die genaue Ursache von Therapierefrakterität ist jedoch unbekannt. In einer prospektiven Langzeitstudie von Haugeberg et al. kamen die Autoren zu dem Schluss, dass gerade bei Anti-ccP-positiven Patient*innen das Ausnutzen des *Window of Opportunity* prognoseentscheidend ist. Bis zum Therapiebeginn waren im Schnitt 12,3 Monate vergangen und bereits 70% der Patient*innen zeigten Erosionen in der radiologische Kontrolle (33).

Die beiden Konzepte *Treat-to-Target* und das *Window of Opportunity* gehen dabei Hand in Hand, da die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt in die Remission steigt, je kürzer die Latenz zwischen Symptom- und Therapiebeginn gehalten wird (32). Der mit einer frühen Diagnosestellung einhergehende Therapiebeginn resultiert zudem für Patient*innen darin, dass weniger oft Biologika eingesetzt werden müssen, was, neben der gesundheitlichen, durch die immense Einsparung von Medikamentenkosten noch dazu von ökonomischer Bedeutung ist (25, 34). Mittlerweile können ungefähr dreiviertel aller Patient*innen die Remission oder zumindest ein niedriges Niveau der Krankheitsaktivität innerhalb von 6 Monaten unter dem neuen Therapieregime erreichen (4).

2.7 Fallstricke bei der Diagnosestellung und Therapiekontrolle

Durch die angesprochenen, neuen Therapieansätze im Management der RA ist der frühen Diagnosestellung der Erkrankung eine besondere Bedeutung zugekommen. Jedoch zeigen sich hier im klinischen Alltag verschiedene Probleme. Zum einen besteht in Deutschland derzeit eine Unterversorgung mit praktizierenden Rheumatolog*innen in der ambulanten Versorgung. Nach Schätzungen werden in Deutschland ca. 1350-2000 rheumatologische Fachärzte und -ärztinnen benötigt, um den landesweiten Bedarf zu decken, jedoch beläuft sich deren Anzahl auf gerademal knapp die Hälfte (35). Bei einer Prävalenz der RA von 0,5-1% bedeutet das nach Überlegungen des deutschen Rheuma-Forschungszentrums, dass jede*r niedergelassene oder ambulant tätige Rheumatolog*in im Jahr ca. 500 Patient*innen mit rheumatoider Arthritis behandelt (14). Die Wartezeit auf einen Termin bei einem niedergelassenen Facharzt oder einer Fachärztin beträgt in Deutschland ca. 10 Wochen (34). Die Unterversorgung mit Rheumatolog*innen in Deutschland führt somit zu einer Verzögerung in der Diagnosestellung und damit in der Therapieinitialisierung, wodurch die Latenz zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn derzeit etwa 1,1 Jahr beträgt (14, 27).

Ein weiteres Problem besteht in der Evaluierung der Krankheitsaktivität der Patient*innen. Zum einen unterliegen Methoden wie der DAS28 einer gewissen Subjektivität, da die Beurteilung des Gelenkstatus der Patient*innen von der Erfahrung der Untersuchenden abhängt (23). Zum anderen wurde in Umfragen unter Rheumatolog*innen festgestellt, dass die Durchführung und Berechnung des DAS28 nur von ca. einem Sechstel zur Therapieevaluierung durchgeführt wird, während andere zusammengesetzte Scores und Messmethoden überhaupt nicht zum Einsatz kommen (24). Zudem wird am DAS28 kritisiert, dass er nicht sensitiv genug sei, um auch subklinische Inflammationen darzustellen wie es beispielsweise die Magnetresonanztomographie (MRT) und der Ultraschall können. Hierdurch könnte man sich bei Einstellung der Remission per DAS28 in falscher Sicherheit wiegen, während der unterschwellige Entzündungsprozess und damit die Gelenkzerstörung weiterläuft (24). In der Anwendung im klinischen Alltag bieten der Gelenk- und MRT jedoch auch Nachteile. Die MRT ist kostenintensiv und nicht jederzeit und schnell verfügbar (36). Dies macht sie gerade für eine Verlaufsbeurteilung weniger geeignet. Zudem ist hier oft nur die Untersuchung einer Gelenkregion möglich. Der Ultraschall ist dagegen schneller verfügbar und durchführbar und erlaubt die Untersuchung mehrerer Gelenke, allerdings ist die Ergebnisinterpretation von der Erfahrung der Untersuchenden abhängig (37). Zudem handelt es sich gerade bei der Examiniierung mehrerer Gelenke um eine zeitaufwändige Methode (38). Daher ist die Forderung nach neuen sicheren und zuverlässigen bildgebenden Methoden entstanden, die die entzündliche Situation in den betroffenen Gelenken abbilden und auch von angelerntem und ausgebildetem, nicht-

ärztlichem Personal schnell und einfach umgesetzt werden können. Derzeit gibt es zwei Methoden, die diesen Erfolg versprechen: die Fluoreszenz-optical-imaging Technologie (FOI) und die optisch-spektrale-Transmissionsbildgebung (OST).

3 Stand der Wissenschaft

3.1 Bildgebende Standardmethoden bei der rheumatoiden Arthritis

Für die RA typische Veränderungen wie Erosionen, Verschmälerungen des Gelenkspalts durch die Zerstörung des Knorpels, Osteopenien in gelenknahen Bereichen sowie Schwellungen der Weichteile können mittels Röntgenaufnahmen dargestellt werden (36, 39). Daher gehört die röntgenologische Aufnahme der Hände in zwei Ebenen zur Primärdiagnostik (9). Von Vorteil ist dabei die breite Verfügbarkeit der Röntgendiagnostik und ihre schnelle Durchführbarkeit (9, 36). Als erste Gelenke sind oft das zweite und dritte MCP sowie das ulnare und radiale Handgelenk betroffen (39) und Erosionen an diesen typischen Prädilektionsstellen sind beweisend für die rheumatoide Arthritis (9).

Zu beachten ist jedoch, dass zum Zeitpunkt einer Frühdiagnose nur bei 13% der Patient*innen bereits Erosionen nachweisbar sind, während bei einer über 2 Jahren bestehenden RA 75% und nach 5 Jahren über 90% der Patient*innen Erosionen aufweisen, in aggressiven oder unbehandelten Verläufen folgen dann Subluxationen und Ankylosen (39). Gerade die Erosionen, die sich schon frühzeitig röntgenologisch darstellen lassen, weisen auf einen schnellen und destruierenden Progress der RA hin, während die allgemeine Sensitivität des Röntgen in der Frühdetektion von Erosionen in einem niedrigen Bereich liegt (40, 41). Weiterhin sind typische erosive Veränderungen Hinweise auf irreversibel eintretende Schäden, die heute durch die Therapie möglichst vermieden werden sollen (36). Dagegen ist das Fehlen von Erosionen kein Ausschlusskriterium für eine zugrundeliegende RA mehr. Nachteile der röntgenologischen Untersuchungsmethode sind zudem ihre Strahlenbelastung und die schlechte Abgrenzbarkeit von Schäden an knorpeligen Flächen (36). Daher haben sich andere bildgebende Verfahren in der rheumatologischen Praxis wie der Gelenkulterschall oder die Durchführung einer MRT etabliert, die beide im Gegensatz zum Röntgen auch die Darstellung von Weichgewebe ermöglichen (41).

Die MRT erlaubt des Weiteren die Darstellung von morphologischen Veränderungen durch den Entzündungsprozess sowie die Abbildung von vaskulären Veränderungen, was sich vor allem bei frühen Formen der Arthritis als hilfreich erweist (36, 42). Erosionen lassen sich mittels MRT bereits drei Jahre eher sichtbar machen als im Röntgen (39) und die MRT

erleichtert die Erkennung von durch den entzündlichen Prozess entstandenen Knorpelschäden mit ihrer hohen Sensitivität (36). Bei etablierter RA zeigt die MRT durch ihre Einsicht in anatomische Verhältnisse, die der Ultraschall nicht darstellen kann, ihre Überlegenheit gegenüber letztgenannter Bildgebung (40).

Nachteile der MRT sind der damit verbundene hohe Zeitaufwand für eine Untersuchung, ihre Kosten sowie ihre eingeschränkte Verfügbarkeit (36, 39). Auch sind Patient*innen mit Herzschrittmachern, Klaustrophobie, Beschwerden bei längerem Liegen oder mit Kontraindikationen gegen Kontrastmittel nicht für die MRT-Untersuchung geeignet (39) und die Anzahl der untersuchbaren Gelenke beschränkt sich meist auf ein Körperteil oder eine Gelenkregion (41).

Durch die sich im Laufe der Zeit verbessernde Technik der Ultraschallgeräte bezüglich Auflösung und Kontrastierung, ergab sich die Möglichkeit auch kleinere Gelenke wie die Fingergelenke im Ultraschall zu untersuchen und so hielt der Gelenk-ultraschall in der Diagnostik der rheumatoiden Arthritis seinen Einzug (37). Eine von der *EULAR* 2004 erstellte Taskforce aus Expert*innen im muskuloskelettalen Ultraschall namens *OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology)* erforschte die Bedeutung des Ultraschalls in der Diagnostik und Therapie der RA und definierte pathologische Auffälligkeiten (43). Zudem wurden standardisierte Untersuchungsprotokolle von der *EULAR* etabliert, indem für jeden Gelenktyp Leitlinien für eine Standardultraschalluntersuchung festgelegt wurden (44-46).

Es gibt zwei Untersuchungsmethoden, die bei einer Gelenkuntersuchung zum Einsatz kommen, der Greyscale-Ultraschall (GSUS) und der Powerdopplerultraschall (PDUS). Der GSUS bildet dabei die Pathologie in Zusammenhang mit anatomischen und morphologischen Verhältnissen der Gelenkstrukturen in verschiedenen Graustufen ab. Dazu gehören beispielsweise Gelenkergüsse sowie die Hypertrophie der Synovia, Erosionen oder auch Entzündungen der Sehnen. Derweil können mittels PDUS über die Bewegung von Erythrozyten in den Gefäßen Farbsignale erstellt und so die Durchblutung der Synovia sichtbar gemacht und eine Hypervaskularisation im Rahmen der Entzündung gezeigt werden (39, 42, 47, 48). Die genauen Definitionen der Pathologien im Ultraschall sind in Tabelle [5] einsehbar. Fraglich ist bisher noch, von welcher Relevanz die Feststellung von Tenosynovitiden ist. Es bestehen Vermutungen, dass Sehnenscheidenentzündungen hinsichtlich der Entstehung von Erosionen prognostische Bedeutung haben (47).

3. Stand der Wissenschaft

Pathologie	Definition
Erguss	abnormales oder echoarmes intraartikuläres Signal innerhalb der Gelenkkapsel, das sich komprimieren lässt und kein Dopplersignal aufweist
Synovialhypertrophie	echoarme, intraartikuläre Struktur, die sich nicht verschieben oder komprimieren lässt, die die Gelenkkapsel mit einbezieht und die Dopplersignale aufweisen kann
Tenosynovitis	echoarmes oder echofreies verdicktes Gewebe mit oder ohne Flüssigkeit in der Sehnenscheide in 2 senkrechten Ebenen
Erosion	intraartikuläre Unterbrechung der Oberfläche des Knochens sichtbar in 2 senkrechten Ebenen

Tabelle 5: Definitionen von Ultraschallpathologien nach (44, 46)

Es existieren verschiedene Bewertungssysteme für die Befunde der einzelnen Gelenke im GSUS und PDUS. Dazu gehört zum einen die binäre Beurteilung, die eine schlichte Unterteilung in die An- oder Abwesenheit von Auffälligkeiten vornimmt, zum anderen verschiedene semiquantitative Evaluierungen, die die Ausprägungen der Pathologien in Schweregrade unterteilt und zuletzt quantitative Methoden, die die Anzahl der betroffenen Pixel messen (46, 49). Vor allem für die Beschreibung der PDUS-Befunde in Studien haben sich die Definitionen nach Szkudlarek etabliert, die eine semiquantitative Einteilung in vier Grade vornimmt (siehe Tabelle [6], (50)). Von der *OMERACT* wurden diese Definitionen übernommen und überarbeitet und auch für GSUS-Resultate wurde eine Befundeinteilung in vier Grade vorgenommen. Zudem legte die Expert*innengruppe ein kombiniertes Bewertungssystem aus GSUS- und PDUS-Befunden fest (51, 52).

3. Stand der Wissenschaft

Gradeinteilung	Auffälligkeiten im PDUS	oder	oder
Grad 0	Keine Signale im Powerdoppler		
Grad 1	Bis zu drei einzelne Signale im Powerdoppler	Ein zusammenfließendes Signal und zwei einzelne Signale im Powerdoppler	Zwei zusammenfließende Signale im Powerdoppler
Grad 2	Mehr Signale als bei Grad 1, aber weniger als 50% Signal im Powerdoppler des gesamten GSUS-Hintergrunds		
Grad 3	Mehr als Grad 2 (d.h. über 50% Signal im Powerdoppler des GSUS-Hintergrunds weisen Dopplersignale auf)		

Tabelle 6: Gradeinteilung der Befunde aus dem PDUS modifiziert nach (51, 52)

Vorteile des Einsatzes der Sonographie sind die breite Verfügbarkeit sowie eine Untersuchungsmethode ohne Strahlungsbelastung für die Patient*innen (36). Gegenüber der MRT zeichnet sich der Ultraschall durch seine kurze Untersuchungsdauer aus und wird von den Patient*innen im Allgemeinen gut toleriert (37). Gerade der Einsatz des PDUS erlaubt über die Beurteilung der Hypervaskularisation die Unterscheidung von einer aktiven zu einer inaktiven Synovitis (44, 46). Die Identifizierung von aktivem Pannus ist wichtig, weil gerade dort die Destruktion der Gelenke weiter fortschreitet (41, 53, 54). Die vermehrte Vaskularisation tritt dabei bereits früh und vor den ersten Erosionen auf (9) und misst dem PDUS somit prognostische Bedeutung für das Eintreten von Erosionen im Krankheitsverlauf bei (44). Zudem erzielt der Gelenk-ultraschall bei der Detektion bereits aufgetretener Erosionen eine höhere Sensitivität als das konventionelle Röntgen (36, 54). Baillet et al. konnten darstellen, dass nur vier Patient*innen mittels Ultraschalles untersucht werden müssen, um Erosionen zu diagnostizieren, die im Röntgen noch nicht darstellbar sind (40).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Befunde aus dem PDUS gut mit der Krankheitsaktivität, der Klinik, der Schmerzintensität auf der VAS, den Titern der Akute-Phase-Proteine sowie der Histologie korrelieren (48). Dabei ist die Ultraschalluntersuchung in der Identifizierung von entzündeten Gelenken sensitiver als die klinische Untersuchung und kann auch subklinische Inflammation von sich in Remission befindlichen Patient*innen

darstellen (4, 51). Der Einsatz des Ultraschalls im klinischen Alltag durch den oder die behandelnde*n Rheumatolog*in selbst und die Gelegenheit mehrere Gelenke zu untersuchen, führen so zu der Möglichkeit, direkt eine Therapieentscheidung zu fällen (37, 41). Zudem kann mittels der Sonographie das Therapieansprechen schnell und leicht beurteilt werden, vor allem im Rahmen von Verlaufsbeobachtungen, da sich der Ultraschall beliebig oft wiederholen lässt (39, 44, 55).

Jedoch hat auch die Sonographie einige Nachteile: Die wichtigste Voraussetzung für zuverlässige Untersuchungsergebnisse ist die Durchführung durch erfahrene Untersucher*innen (9). Diese müssen nicht nur wissen, welche Geräteeinstellungen sich für die einzelnen Gelenke am besten eignen, wozu Grundkenntnisse über die Funktionsweise des Ultraschalls benötigt werden, sondern müssen auch über ausreichend anatomische Kenntnisse verfügen, um die Pathologien erkennen und interpretieren zu können (46, 55). Um diese Erfahrung zu sammeln, sollte ein*e Untersucher*in nach einem entsprechenden Kurs mindestens 70 Untersuchungen pro Gelenktyp unter Anleitung erfahrener Kollegen*innen durchführen (49). Daher unterliegt der Ultraschall jedoch auch einer gewissen Variabilität bei Untersuchungen von Patient*innen durch verschiedene Sonographen*innen, was sich gerade in der Interpretation von Verlaufsbeobachtungen bemerkbar machen kann (39, 51).

Die besten Untersuchenden sind weiterhin nur so gut wie das Equipment, das sie verwenden. Die Güte des Gerätes und der Schallköpfe entscheidet über die Auflösung und Kontrastierung der Bilder und die Anzahl der auftretenden Artefakte (46, 47).

Je nach Anzahl der zu untersuchenden Gelenke ist der Ultraschall weiters eine zeitaufwändige Methode (46). Die Untersuchung von 20 Gelenken, so die Forschenden in einem Paper von Dougados et al., nimmt etwa 10 Minuten in Anspruch. Der Zeitaufwand für die Untersuchung der 28 Gelenke aus dem DAS28-Schema beträgt bereits 18 Minuten (49). Dies bedeutet, dass sich der Einsatz im klinischen Alltag auf wenige Gelenke beschränken muss.

3.2 Grundlagen der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung

In den letzten Jahren gab es auf Grund der beschriebenen Nachteile der etablierten bildgebenden Verfahren verschiedene Bemühungen neue bildgebende Methoden in der Diagnostik und dem Therapiemanagement der rheumatoiden Arthritis zu etablieren. Eine davon bedient sich der optischen Eigenschaften von Geweben, nachdem in-vitro-Untersuchungen feststellen konnten, dass sich diese bei gesundem und arthritisch verändertem Gewebe in der Infrarotlichtmessungen unterscheiden (56). Auch in vivo boten untersuchte Gelenke von Gesunden und an Arthritis erkrankten Personen unterschiedliche Absorptionsmuster von Infrarotlicht (57).

Grund hierfür sind die molekularen Pathomechanismen der RA. Die gesteigerte Permeabilität der Gefäßmembranen ausgelöst durch den Entzündungsreiz und die synoviale Schwellung, erleichtert wie oben beschrieben die Einwanderung von Entzündungszellen. Der Metabolismus im betroffenen Gelenk steigt an, wodurch sich auch der Sauerstoffverbrauch erhöht und damit der Sauerstoffpartialdruck im Gefäß sinkt (58). Die Ausschöpfung des Sauerstoffangebots führt zu einer relativen Hypoxie im betroffenen Gelenk (36). Dabei ist das Ausmaß des Sauerstoffbedarfs direkt abhängig vom Grad der Entzündungsaktivität. Der Sauerstoffmangel führt im weiteren Verlauf zur Angiogenese, was die Durchblutung der entzündeten Gelenke entsprechend steigert und zu einem höheren Blutvolumen in der Extremität im Vergleich zum Gesunden führt (58). Grundlegend für die neue Technologie ist nun, dass oxygeniertes und nicht-oxygeniertes Hämoglobin Licht aus dem Infrarot- und Nahe- Infrarotbereich unterschiedlich stark absorbieren (36). Während sich die Spektren der beiden Moleküle bei einer Wellenlänge von 808nm nicht unterscheiden, findet man bei einer Wellenlänge von 830 nm eine stärkere Absorption des Lichts durch Desoxyhämoglobin (59). Diese Grundlagen macht man sich beispielsweise auch bei Messungen der Sauerstoffsättigung über einen Fingerclip zunutze (60).

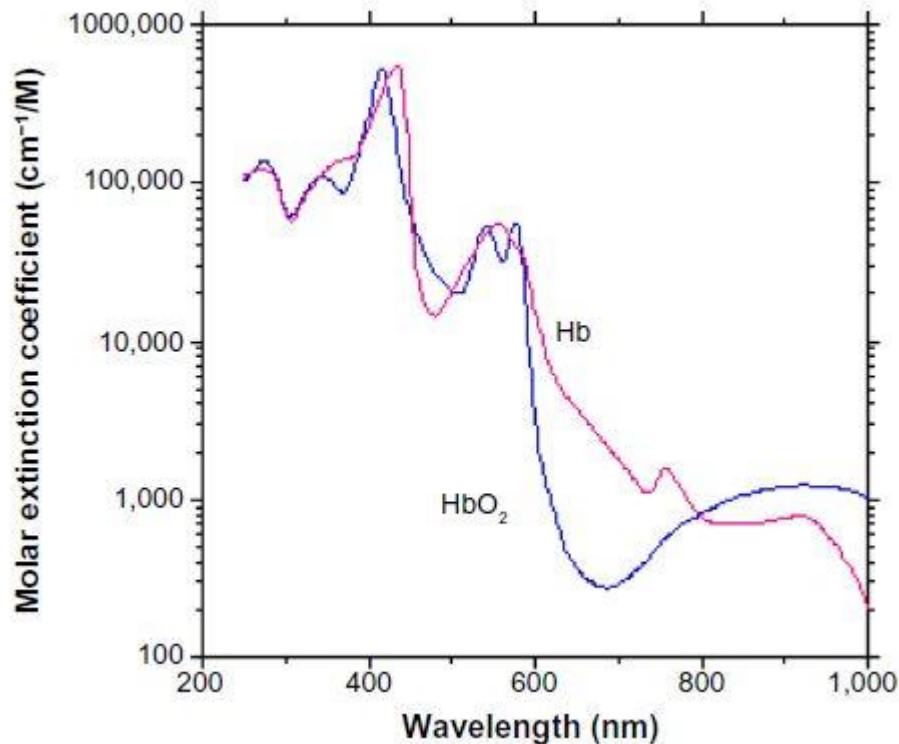


Abbildung 2: Absorptionsspektrum von oxygeniertem (HbO₂) und nicht oxygeniertem Hämoglobin (Hb) nach (61).

Um die molekularen Pathomechanismen noch zu verstärken, kann man den venösen Blutfluss unterbinden, sodass sich das Blut in der Peripherie staut. Ein Manschettendruck von 50 mmHg ist dabei zur Abbindung ausreichend (59). Dadurch sammelt sich das Blut vor allem in den entzündeten Arealen mit erniedrigter Strömungsgeschwindigkeit. Es kommt zum sogenannten *Pooling*, das 15 bis 30 Sekunden nach Behinderung des venösen Abflusses beginnt (59). Transmittiertes Licht wird durch diesen Blutstau in den betroffenen Regionen stärker abgeschwächt als in anderen Arealen (59). Weiterhin konnte bei Gesunden gezeigt werden, dass zwar das Blutvolumen distal ansteigt, dass aber das Verhältnis zwischen Desoxy- und Oxyhämoglobin das Gleiche bleibt (58). Bei einem von der RA betroffenen Gelenk hingegen ist die Sauerstoffausschöpfung gesteigert, was den Gehalt an Desoxyhämoglobin im Verhältnis zu Oxyhämoglobin erhöht (58).

Vorteile dieser bildgebenden Methoden ist, dass der Körper der Patient*innen selbst als Ausgangspunkt dient, gegen den Veränderungen gemessen werden, wodurch eine Kalibrierung entfallen kann (58).

3.3 Exkurs: Fluoreszenz Optical Imaging (FOI)

Eine mögliche Methode des Optical-Imaging ist eine fluoreszenzbasierte Infrarotlichtmessung, genannt Fluoreszenz-Optical-Imaging (FOI).

Im Allgemeinen besteht Fluoreszenz aus emittiertem Licht, das entsteht, wenn ein Molekül von einem höheren Energiezustand auf einen niedrigeren zurückfällt und dabei ein Photon aussendet. Dieses Photon kann dann mit speziellen Kameras detektiert werden (62). Diese Aufnahmen sind jedoch nur in einer zweidimensionalen Richtung möglich (62).

Die FOI nutzt Licht aus dem nahem Infrarotlichtbereich (740nm), um die durch die rheumatoide Arthritis veränderte Mikrozirkulation sichtbar zu machen, zu denen die Hyperperfusion entzündeter Areale, die kapilläre Leckage und die vermehrte Neovaskularisation gehören (63). Als fluoreszierendes Kontrastmittel dient der Farbstoff Indocyanogrün (ICG).

Aktuell gibt es für die FOI ein kommerzielles Gerät, welches seit 2009 zugelassen ist (44). Dieses bietet neben einer Handauflage, speziellen Dioden mit der richtigen Wellenlänge und einer hochempfindlichen Kamera zur Aufnahme der Fluoreszenzsignale auch ein Softwaresystem zur Auswertung der gewonnenen Bilder wie in Abbildung [3] dargestellt.

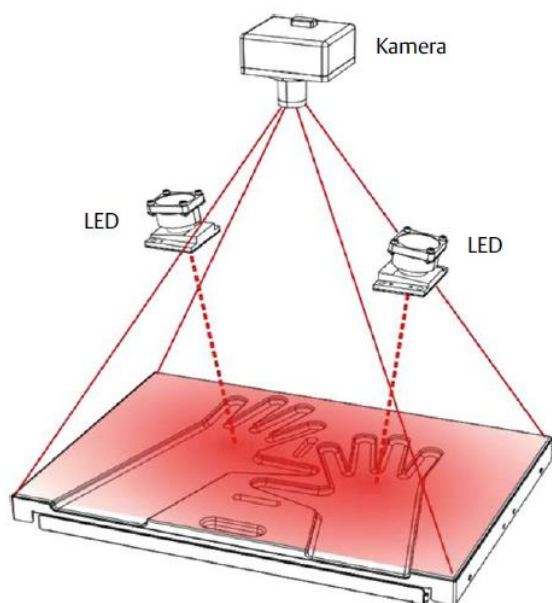


Abbildung 3: Schematischer Aufbau des FOI-Messgerätes (64)

Die LEDs emittieren Licht der Längenwelle 740nm auf beide Hände. Dort wird das ins Blut injizierte ICG zur Fluoreszenz angeregt, die ausgestrahlten Photonen können von der Kamera aufgenommen werden, die Bereiche der ICG-Anreicherung werden somit sichtbar.

3. Stand der Wissenschaft

Die Untersuchung beider Hände und damit aller MCP, PIP und DIP erfolgt parallel. Nach Injektion von ICG wird über 6 Minuten jede Sekunde eine Aufnahme mit der Kamera angefertigt, sodass bei Untersuchungsabschluss 360 Bilder zur Analyse zur Verfügung stehen (65). Entscheidend hierfür ist die Anreicherung des Kontrastmittels in den Gelenken. Physiologisch wäre zuerst eine Anreicherung in den Fingerbeeren zu beobachten, anschließend eine abnehmende Signalintensität von distal nach proximal (65) (siehe Abbildung [4]).

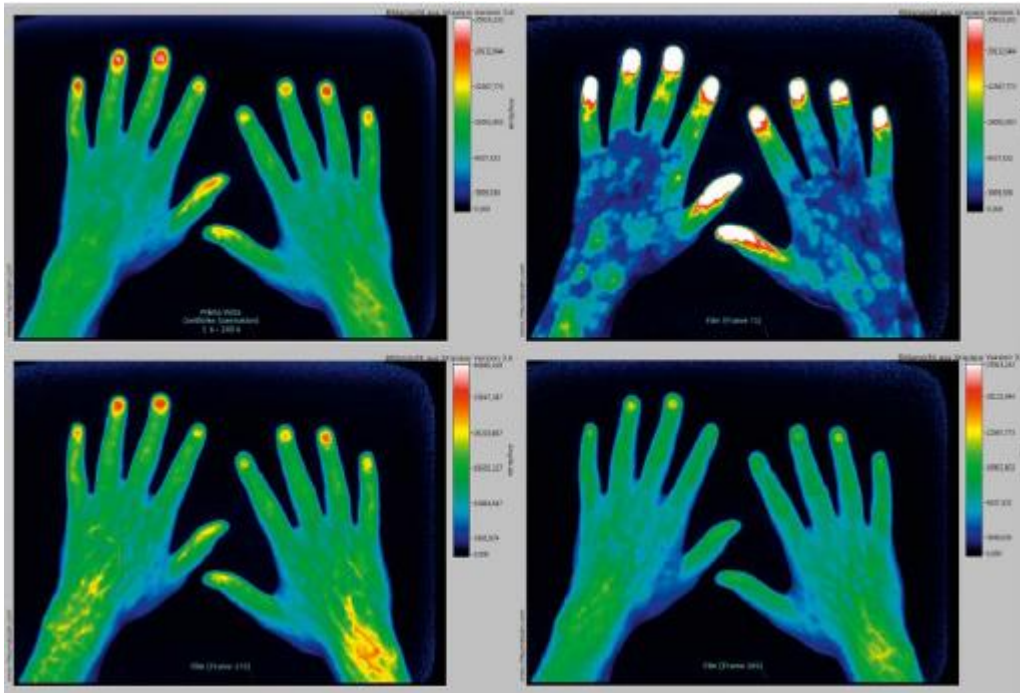


Abbildung 4: Fluoreszenzanreicherung beim Gesunden (64):

Anreicherung des ICGs ausgehend von den Fingerbeeren nach distal; das erste Bild stellt den vom Gerät selbstständig generierten Prima-Vista-Mode dar, ein Summenbild aus den ersten 240 Bildern (siehe unten)

Ein standardisiertes Auswertungsverfahren existiert bis dato nicht. Möglichkeiten sind zum einen die Einteilung der Einzelbilder in Phasen entweder anhand der Anreicherung des Kontrastmittels in den Fingerbeeren (Berliner Methode) (64) oder auch durch zeitlich festgelegte Phasen (nach Untersuchungsdauer in 2 Minutenabschnitte unterteilt) (66). Jedoch kann die Analyse der Signalintensität auch anhand des vom Gerät erstellten Summenbildes aus den ersten 240 Einzelaufnahmen erfolgen (Stockholm-Methode) (67). Entscheidend ist jedoch immer die Anhebung der Signalintensität über entzündeten Gelenken (64).



*Abbildung 5: Fluoreszenzanreicherung bei aktiver RA-Arthritis (64)
dargestellt ist der Prima-Vista-Mode mit deutlicher Anreicherung des ICGs über beiden Handgelenken, beiden MCP II und den PIP IV und V der linken Hand*

Bisherige Studien zeigen moderate bis gute Sensitivitäten und Spezifitäten der Ergebnisse der FOI mit der Arthrosonographie oder der MRT als Goldstandard je nach ausgewähltem Analysemodus und Durchführung der Studien, während die Korrelationen mit der klinischen Untersuchung oft eher schlecht ausfielen (42, 66, 68, 69). Eine wichtige Rolle kann die FOI in der Ergänzung der Diagnostik von frühen Arthritiden spielen oder auch in der Verlaufsbeurteilung zum Therapiemanagement (44).

Vorteilhaft hierfür ist vor allem, dass es sich um eine strahlungsfreie und kostengünstige Untersuchungsmethode handelt und eine schnelle Durchführbarkeit möglich ist (62). Bereits nach 6 Minuten Untersuchungsdauer gewinnt man Informationen über alle kleinen Gelenke der Hand und ist damit deutlich schneller als in der Untersuchung der Gelenke mittels MRT oder Gelenksonographie (42). Eine wiederholte Untersuchung beispielsweise im Rahmen des Therapiemonitorings ist daher möglich.

Zuletzt sei noch auf einige Nachteile der FOI eingegangen: Zum einen liegen diese in der technischen Durchführung der Methode begründet, da ihre Genauigkeit von der Gewebsdicke und der Eindringtiefe des Lichts abhängt (70). Bemerkbar macht sich dies, wenn Gelenke durch Fett oder Muskeln überlagert sind, wie es vor allem bei den Handgelenken und den MCP der Fall sein kann. Hier kann es dann trotz des Entzündungsprozesses zu falsch negativen Ergebnissen kommen. Auf der anderen Seite können Tenosynovitiden in Gelenknähe fälschlicherweise als entzündetes Gelenk interpretiert werden (42).

Hinzu kommt, dass die Aufnahme der fluoreszierenden Photonen lediglich in einer zweidimensionalen Ebene erfolgt (vergleiche hierzu Abb.3). Hierdurch können oberflächliche Venengeflechte einen darunterliegenden Entzündungsprozess kaschieren (71).

Weiterhin ist zwar die Untersuchung durch das Softwareprogramm standardisiert, nicht jedoch die Auswertung der Bilder. Somit wird die Bildanalyse anfällig für eine hohe Variabilität und erfordert geschultes Personal, das im Umgang mit dem Bildmaterial trainiert ist (72). Die bisher in Studien erforschte Intra- und vor allem auch Interraterliabilität zeigte moderate bis gute Übereinstimmungen je nach verwendeter Methode (67, 70, 73). Auch in den unterschiedlichen Angaben bezüglich Sensitivität und Spezifität der Methode macht sich der Bedarf nach einer Standardisierung der Befunderhebung bemerkbar (71).

Zu der an sich schnellen Untersuchung kommt weiterhin noch die Zeit, die für die Auswertung und Befundung der Bilder gebraucht wird, hinzu. Diese beträgt – wieder je nach Auswertungsmethode – im Schnitt eine weitere Viertelstunde (67).

Schlussendlich sei noch auf die Rolle des ICG hingewiesen: Zwar handelt es sich hier um ein für die vaskuläre Diagnostik zugelassenes Medikament, das eine hohe Sicherheit bietet und auch bei Kindern eingesetzt werden darf (74). Jedoch sollte besondere Vorsicht bei Patient*innen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz geboten sein, da hier besonders häufig Nebenwirkungen auftreten (74). Zudem ist ICG jodhaltig und kann neben einer Hyperthyreose auch schwere Allergien auslösen. Eine Blutuntersuchung sollte daher vor jeder Gabe von ICG erfolgen (72).

Nach der Injektion kommt es zudem zu einer raschen Proteinbindung des ICG (74) und damit zu einer raschen Metabolisierung und Elimination in der Leber (70). Die durch den Entzündungsprozess erhöhte Permeabilität und Extravasatbildung kann durch den hohen Anteil an proteingebundenem ICG daneben kaum mehr abgebildet werden (42).

3.4 Bisherige Erkenntnisse zur Wertigkeit der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung mithilfe des HandScans

Eine der ersten Studien, die die optisch-spektrale Transmission mit auf den Weg brachte und zu deren Weiterentwicklung anregte, stammt von Meier et al. (59). Hier wurde jeweils ein PIP von 79 RA Patient*innen mittels Infrarotlichtmessung untersucht. Eine Referenzregion befand sich distal des PIP, die als Vergleich diente, um die abgeschwächte Transmission der veränderten Durchblutungssituation des entzündeten Gelenks und nicht systemischen Einflussfaktoren zuzuordnen. Das von palmar transmittierte Licht wurde dabei auf der dorsalen Seite von zwei Spektrometern aufgefangen, während eine am Oberarm platzierte Druckmanschette computerkontrolliert die venöse Durchblutung mit einem Druck von 50 mmHg unterbinden konnte (vergleiche Abbildung [6]). Eine vorherige klinische Untersuchung legte fest, ob das betroffene Gelenk entzündet war oder nicht.

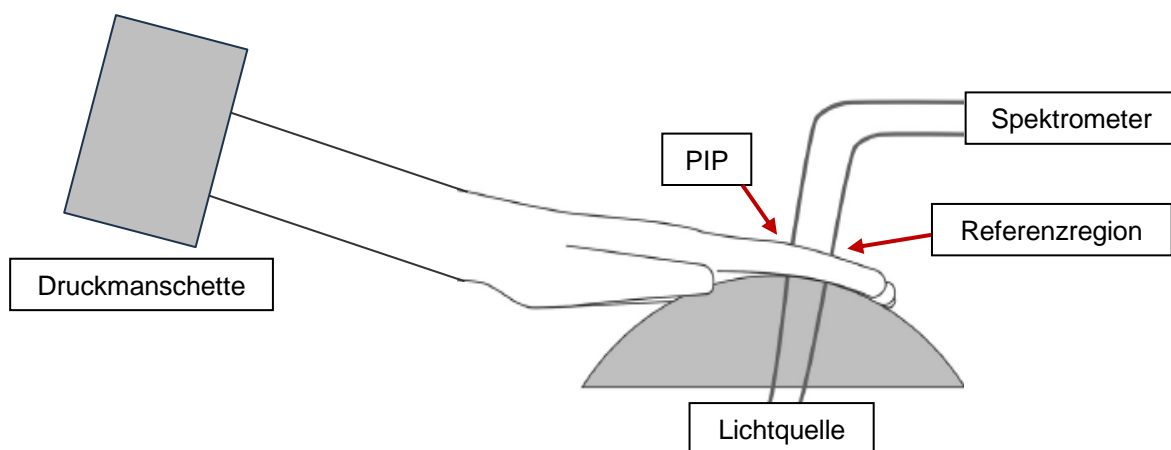


Abbildung 6: Schematischer Aufbau der ersten OST modifiziert nach (59)

Mit dieser Studie konnten die vorher getroffenen Annahmen zur Pathophysiologie der Durchblutung entzündeter Gelenke bestätigt werden. Wie angenommen zeigte sich über entzündeten Gelenken eine stärkere Abschwächung des transmittierten Lichts. Zudem zeigte sich bei der Untersuchung mit transmittiertem Licht verschiedener Wellenlängen, dass die Rate an Desoxyhämoglobin im entzündeten Gelenk, wie vorher angenommen, höher ist.

Eine moderate Korrelation zur klinischen Untersuchung ($r= 0,63$), eine annehmbare Sensitivität und Spezifität sowie die leichte Handhabung der Methode motivierten die

Forschenden zu der Forderung ein Gerät weiterzuentwickeln, das die Untersuchung aller Gelenke der Hand gleichzeitig erlaubt (59).

Mit der Entwicklung des HandScans der Firma Hemics steht zum ersten Mal ein Gerät zur Verfügung, das die OST-Untersuchung aller PIP, MCP und der beiden Handgelenke gleichzeitig erlaubt. Die Auswertung erfolgt computerbasiert durch Anwendung eines Algorithmus und liefert quantitative Werte zwischen 0-3, in Anlehnung an die Skala der Ultraschallbefunde.

In ihrer Pilotstudie von van Onna et al. wurden die Ergebnisse der OST mit der klinischen Untersuchung und Ultraschallergebnissen verglichen (75). Dazu wurden 59 RA Patient*innen mit unterschiedlichen Krankheitsaktivitäten (20 Teilnehmer*innen mit DAS28<2,6, 26 Teilnehmer*innen mit DAS28 zwischen 2,6 und 5,1 und 13 Teilnehmer*innen mit DAS28 über 5,1) und 10 Kontrollproband*innen mit Arthralgien jedoch ohne zugrunde liegender entzündlicher Gelenkerkrankung mit Hilfe des HandScans untersucht. In der Gruppe der Patient*innen in Remission wurden zudem MRT-Untersuchungen durchgeführt, um festzustellen, ob der HandScan auch subklinische Aktivität detektieren kann. Des Weiteren wurde der Algorithmus für die Berechnung der OST-Ergebnisse erstellt. Die Ultraschalluntersuchung erfolgte an allen vom HandScan untersuchten Gelenken der Hände. Dabei wurde sowohl ein Greyscale- also auch ein Powerdopplerultraschall durchgeführt. Sowohl ein Erguss als auch eine Synovialhypertrophie im Gelenk wurde dabei als pathologisch gewertet. Die Bewertung der beiden Modi erfolgte jeweils getrennt auf einer Skala von 0-3 und in einem gemeinsamen Index der einzelnen addierten Scores. Zudem wurde für jedes Gelenk in beiden Ultraschallmodi bewertet, ob eine Tenosynovitis vorlag oder nicht (binäres Scoring). In der OST-Messung mithilfe des HandScans wurden zwei Messareale (*Regions of interest*, ROIs) festgelegt. Zum einen ein ROI über dem Gelenk, zum anderen ein Areal distal davon, um die gewonnenen Ergebnisse zu vergleichen und systemische Störfaktoren wie die Einnahme von vasoaktiven Medikamenten oder der Temperatur der Hand auszuschließen. Dabei erfolgte die Festlegung der ROIs am Gelenk manuell, die distalen Areale wurden automatisch erkannt.

Mit ihrer Untersuchung konnten van Onna et al. zeigen, dass sich die einzelnen Gruppen der RA-Patient*innen nach ihrem Aktivitätsgrad signifikant unterschieden, ebenso die Gruppe der Patient*innen zu der gesunde Kontrollkohorte. In der Korrelationsanalyse ergaben sich zwischen der OST und den Ultraschalluntersuchungen deutliche und signifikante Korrelationen ($r= 0,57$ für GSUS und $r=0,63$ für PDUS für den *Joint Index* und GUSUS $r=0,61$; PDUS $r=0,62$ für den *Joint Count*). Eine schwächere Korrelation zeigte sich mit der klinischen Untersuchung ($r=0,42$, $p<0,001$) und vor allem mit der Anzahl an schmerzhaften

Gelenken ($r=0,25$; $p=0,037$). Die Korrelationen zwischen MRT und OST in der Gruppe der Patient*innen in Remission zeigten sich auf einem ähnlichen Niveau.

Auf Ebene aller Gelenke erreichte die OST in einer *Receiver-Operating-Characteristic*-Kurvenanalyse (ROC-Kurve) eine *Area-under-the-Curve* (AUC) von 0,81 auf einem signifikanten Niveau. In der genauen Analyse der einzelnen Gelenke zeigte sich eine bessere AUC für die PIP- und MCP-Gelenke als für die Handgelenke. Dies bildete sich auch in der errechneten Sensitivität und Spezifität ab. Da der HandScan qualitative Ergebnisse liefert, musste zu deren Berechnung zuerst ein *cut-off* festgelegt werden. Dieser wurde für jede Gelenkgruppe so gewählt, dass er die beste Kombination von Sensitivität und Spezifität erreichte. So zeigte sich eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 64% für die PIP und für die MCP eine Sensitivität von 70% bei einer Spezifität von 74%. Die Sensitivität der Handgelenke lag lediglich bei 39% bei einer Spezifität von 87%. Im Vergleich mit der untersuchten Anzahl an geschwollenen Gelenken gegen den Ultraschall als Goldstandard zeigte diese in allen Fällen eine niedrigere Sensitivität als die OST bei höherer Spezifität (Sensitivitäten bei 59%, 42% und 37% für PIP, MCP und HG bei Spezifitäten von 86%, 93% und 89% respektive). Die Autoren kamen somit zu dem Schluss, dass die OST die besten Übereinstimmungen mit den Befunden erwies, die die synoviale Vaskularität abbilden (PDUS). Eine Limitation dieser Studie zeigt sich aber in der Tatsache, dass die Algorithmusentwicklung zur Berechnung der OST-Ergebnisse anhand der gleichen Kohorte stattfand, die auch zur Untersuchung der Leistungsfähigkeit des HandScans verwendet wurde.

Daher führten Krabbe et al. 2016 eine Validierung der Ergebnisse mit vom Hersteller angegebenen Grenzwerte für die quantitativen Ergebnisse der OST durch (76). Dazu untersuchten sie 62 Teilnehmer*innen mit einer RA zum einen klinisch, zum anderen mittels HandScan und Colourdoppler (bewertet auf einer semiquantitativen Skala zwischen 0-3 nach den *OMERACT*-Definitionen (50)). Hier konnten die Forschenden feststellen, dass bei den festgelegten *cut-offs* sowohl Gelenke als entzündet definiert wurden, die im Ultraschall keinen Befund zeigten (falsch positiv), als auch Gelenke nicht als entzündet erkannt wurden, die Aktivität im Ultraschall anzeigten (falsch negativ). Somit errechneten die Autor*innen eine Sensitivität von 54% und eine Spezifität von 79%. Die klinische Untersuchung zeigte dagegen jeweils eine Spezifität von über 90% für die Anzahl an geschwollenen oder schmerzhaften Gelenken. Bei einer Änderung des *cut-offs* der OST-Ergebnisse zur Erreichung einer ähnlichen Spezifität zeigte sich die Sensitivität lediglich bei 23% für alle Gelenke und lag damit unter den Sensitivitäten der beiden klinischen Untersuchungsmethoden. Auch eine ROC-Kurvenberechnung wurde von den Forschenden durchgeführt. Hier zeigte sich eine AUC von 0,69. Die besten Ergebnisse erzielten dabei die

PIP. Die AUC für die Handgelenke allein ergab keinen signifikanten Wert. Ein Grund dafür, warum die Handgelenke in beiden Studien am schlechtesten abschnitten, könnte darin liegen, dass sie dicker sind und die knöchernen Strukturen enger zusammenliegen als bei den Fingergelenken, wodurch die Transmission des Lichts erschwert ist. Auf Patient*innenebene fanden die Autor*innen Korrelationen zwischen den OST-Ergebnissen und dem DAS28, der Schmerzintensität und dem CRP-Spiegel, was sie zu dem Schluss kommen ließ, dass die OST zur Messung der Krankheitsaktivität auf Patient*innenebene durchaus zum Einsatz kommen kann, wenngleich die Leistung auf Gelenkebene noch nicht befriedigend ist.

Um die Diagnostik an den Handgelenken zu verbessern, wurden zwei Änderungen am Gerät vorgenommen. Zum einen wurde eine weitere Lichtquelle installiert zum anderen erfolgte die Einstellung der Software so, dass die höchste Lichtintensität auf die Hand der zu Untersuchenden zugeschnitten wird. Eine erste Studie mit dieser neuen Version des Geräts erfolgte durch Besselink et al., die des Weiteren erforschen wollten, inwiefern anderweitige Pathologien wie Erosionen, Osteophyten oder auch Chondrokalzinose die OST-Messungen beeinflussen (77). Dafür wurden 46 Patient*innen mit einer RA und mindestens einem geschwollenen Gelenk in der klinischen Untersuchung rekrutiert. Die Teilnehmenden unterliefen eine klinische Examination, erhielten eine OST-Messung und eine Ultraschalluntersuchung. Mit Hilfe des Ultraschalls wurde nicht nur nach aktiver Synovitis gesucht, sondern auch festgestellt, ob die Patient*innen Tenosynovitiden, Erosionen, Osteophyten oder Chondrokalzinose hatten. Außerdem wurde nach dorsalen Gefäßnetzen gesucht, die eine Tenosynovitis vortäuschen und so fälschlicherweise zu erhöhten OST-Messungen führen könnten. Durch die Weiterentwicklung der Software erfolgte hier die Festlegung der ROIs während der Messung automatisch. Die Untersuchung am HandScan erfolgte pro Patient*in jeweils zweimal um die Test-Retest Reliabilität berechnen zu können. Diese zeigte sich auf einem guten Niveau, vergleichbar zu der Reliabilität von Ultraschalluntersuchungen.

In der ROC-Analyse zeigten sich im Vergleich zu den Ergebnissen der Studie von van Onna et al. für alle Gelenke zusammengenommen und auch für die einzelnen Gelenkgruppen bessere AUC-Ergebnisse. Die AUC der Handgelenke lag nun bei 0,74, jedoch noch immer unter der von MCP und PIP. Nach einem neu definierten *cut-off*, der die beste Sensitivität und Spezifität vereint, konnten diese bei 60% und 89% berechnet werden. Damit lag die Sensitivität höher als die jeweiligen Sensitivitäten der klinischen Untersuchung, bei einer ähnlichen Spezifität im Vergleich zu der Anzahl an geschwollenen Gelenken, jedoch einer höheren Spezifität im Vergleich zu der Anzahl an schmerzhaften Gelenken. In der

Korrelationsanalyse auf Patient*innenebene zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei van Onna et al. mit einer Korrelation von $r=0,54$ zwischen der OST und dem DAS28.

In der Analyse von Störfaktoren auf die OST-Messungen fanden die Autor*innen heraus, dass Osteophyten sowohl zu einer Über- als auch einer Unterschätzung der Entzündungsaktivität führen können. Durch erosive Veränderungen kam es vermehrt zu einer Unterschätzung der Entzündung, da durch das Fehlen von Knochenmaterial vermehrt Licht transmittiert wird, das normalerweise durch die Hypervaskularisation absorbiert wird. Bei einer dorsalen Tenosynovitis der Streckersehnen kam es ebenfalls zu einer unterschätzten Entzündungsaktivität. Im Ultraschall detektierte Gefäßgeflechte auf der dorsalen Seite der Hand hatten dagegen keinen Einfluss auf die OST-Messung, wahrscheinlich da sich über die Referenzareale dieser Störfaktor herausrechnen lässt.

4 Material und Methoden

4.1 Ablauf im Studienprotokoll

Patient*innen, die sich zwischen Oktober 2017 und Dezember 2018 in ambulanter oder stationärer Behandlung in der ACURA Klinik Rheinland-Pfalz mit der Diagnose rheumatoide Arthritis befanden, wurden als Patient*innenkohorte für die Studie rekrutiert. Als gesunde Untersuchungsgruppe diente ein Kollektiv aus Mitarbeiter*innen der Klinik. Bei der Auswahl der Teilnehmer*innen wurde primär nicht auf die ethnische Herkunft oder das Geschlecht geachtet. Von allen Teilnehmenden wurden in einem persönlichen Interview unter anderem Eigenschaften wie Größe, Gewicht und Alter erhoben, aber auch Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme. Alle Patient*innen erhielten neben der Untersuchung mit der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung eine klinische Untersuchung, um festzustellen, ob druckschmerzhaft oder geschwollene Gelenke zum Untersuchungszeitpunkt vorlagen. Zudem wurde ein Teil der Patient*innen mit dem Ultraschall als Goldstandard untersucht, um Gelenkentzündungen zu detektieren. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geprüft und genehmigt, weiterhin wurden die Grundsätze der Deklaration von Helsinki bei der Studiendurchführung berücksichtigt.

4.2 Auswahl der Patient*innengruppe

Patient*innen aus der ACURA Klinik Rheinland-Pfalz mit der Diagnose RA wurden nach ihrem Interesse an einer freiwilligen Teilnahme gefragt. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle [7]) erfüllt sein. Patient*innen, die die aufgezählten Kriterien nicht erfüllten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Für die Auswahl der Ausschlusskriterien wurde neben der fehlenden Volljährigkeit oder fehlenden Einwilligungsfähigkeit vor allem Merkmale herangezogen, die laut Handbuch des Herstellers des HandScans zu unerwünschten Nebenwirkungen führen können. Dazu zählen alle Erkrankungen mit erhöhter Lichtsensitivität (beispielsweise systemischer Lupus erythematoses), sowie die Einnahme von Medikamenten, die die Lichtsensitivität erhöhen. Patient*innen mit durch die RA deformierten Gelenken mussten ebenfalls ausgeschlossen werden, da die Software des Geräts nicht in der Lage ist, die Hände zu erkennen und die Messung zu starten. Patient*innen, die innerhalb der letzten drei Monate chirurgische Eingriffe oder Traumata an den Händen erfahren hatten, wurden ausgeschlossen, da diese womöglich eine Veränderung der Durchblutung zur Folge haben, die das Gerät detektiert, die jedoch nicht mit der zugrundeliegenden RA assoziiert sind. Schlussendlich wurden Implantate oder Fremdkörper im Handbereich als

4. Material und Methoden

Ausschlusskriterium gewertet, da diese den transmittierten Laserstrahl abschwächen oder ablenken können und somit das Ergebnis der Messungen verfälschen. Da der Einfluss anderer rheumatologischer Erkrankungen auf die Messung der OST noch nicht bekannt ist, wurde darauf verzichtet, Patient*innen mit verschiedenen rheumatologischen Diagnosen in die Studie aufzunehmen. Aus dem gleichen Grund wurden Patient*innen mit bekannter Fingerpolyarthrose aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Mindestens 18 Jahre alt	Unter 18 Jahre alt
Klassifikationskriterien der <i>ACR/EULAR</i> hinsichtlich des Vorliegens einer RA erfüllt	Ablehnung der Untersuchung am HandScan
Freiwillige Teilnahme an der Studie	Fehlende Einwilligungsfähigkeit oder Zweifel an der Einwilligungsfähigkeit
Vorliegen einer freiwillig unterschriebenen Einverständniserklärung	Sichtbare Deformität der Hände oder Finger
	Implantate oder Fremdkörper im Bereich der Hände
	Vorliegen mehrerer Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis (Overlap-Syndrome)
	Gleichzeitiges Vorliegen degenerativer Erkrankungen der Hände (Fingerpolyarthrose)

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien

4.3 Auswahl der Kontrollgruppe

Für die Auswahl der gesunden Kontrollproband*innen wurden Mitarbeiter*innen der ACURA Klinik Rheinland-Pfalz gefragt, ob sie Interesse an einer Studienteilnahme haben. Auch für sie galten oben genannte Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien, außer dem Kriterium auf Vorliegen einer bestätigten Diagnose der RA. Im Gegensatz dazu durften die Teilnehmenden keine zugrundeliegenden rheumatischen oder degenerativen Erkrankungen haben.

4.4 Datenerhebung anhand eines Gesprächs

In beiden Gruppen wurden von den Teilnehmer*innen anhand eines vorformulierten Fragebogens (siehe Anhang) in einem persönlichen Gespräch demographische und anthropometrische Daten erhoben. Dazu wurden die Teilnehmenden nach Größe und Gewicht zur Errechnung des *Body Mass Index* (BMI) gefragt. Weiterhin wurden ihr Alter und ihr Beruf notiert. Falls bei den Teilnehmer*innen Erkrankungen vorlagen, die die Gefäße beeinflussen, wurde dies ebenfalls vermerkt. Zu diesen Erkrankungen zählten Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, und in der Patient*innenkohorte das Raynaudsyndrom. Auch als gefäßverändernd wurde gewertet und notiert, ob die Teilnehmer*innen Raucher*innen waren. Von den teilnehmenden Patient*innen wurde zudem aufgenommen, wie lange sie schon an einer RA erkrankt waren und welche Medikamente sie einnahmen.

4.5 Datenerhebung anhand klinischer Untersuchung

In einer klinischen Untersuchung wurde festgestellt wie viele druckschmerzhaft und geschwollene Gelenke der oder die Patient*in hatte. Die untersuchten Gelenke richteten sich dabei nach den für die Errechnung des *Disease Activity Scores 28* (DAS28) erforderlichen Gelenke. Zudem wurde die Patient*innen darum gebeten, ihre Krankheitsaktivität anhand einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 und 100 einzuschätzen. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut wurden durch eine Blutabnahme bei den Patient*innen auf der Station des Krankenhauses bestimmt, die innerhalb von 2 Tagen nach der Untersuchung erfolgte. Aus der Anzahl an druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, der Höhe der Krankheitsaktivität auf der VAS und der BSG bzw. des CRP wurde der DAS28-BSG bzw. der DAS28-CRP mithilfe eines Onlineprogrammes errechnet, um eine klinische Einschätzung des Krankheitsdrucks der RA zu ermöglichen (78). Später erfolgte auch anhand des DAS28 eine Einteilung der Krankheitsaktivität als in Remission befindlich (DAS28 <2,6), nicht aktiv (DAS28 2,6-3,1), aktiv (DAS28 3,2-5,1) und hochaktiv (DAS28 > 5,1) (12). Die klinische Untersuchung wurde dabei jeweils von der gleichen Person durchgeführt, bevor die OST-Messung stattfand (teilweise Verblindung).

Hatten die Patient*innen im Rahmen ihres Aufenthalts in der Klinik ein Röntgenbild der Hände erhalten, wurden die Befunde herangezogen und erhoben, ob bereits Erosionen oder Arthrosen vorhanden waren.

4.6 Datenerhebung anhand des HandScans

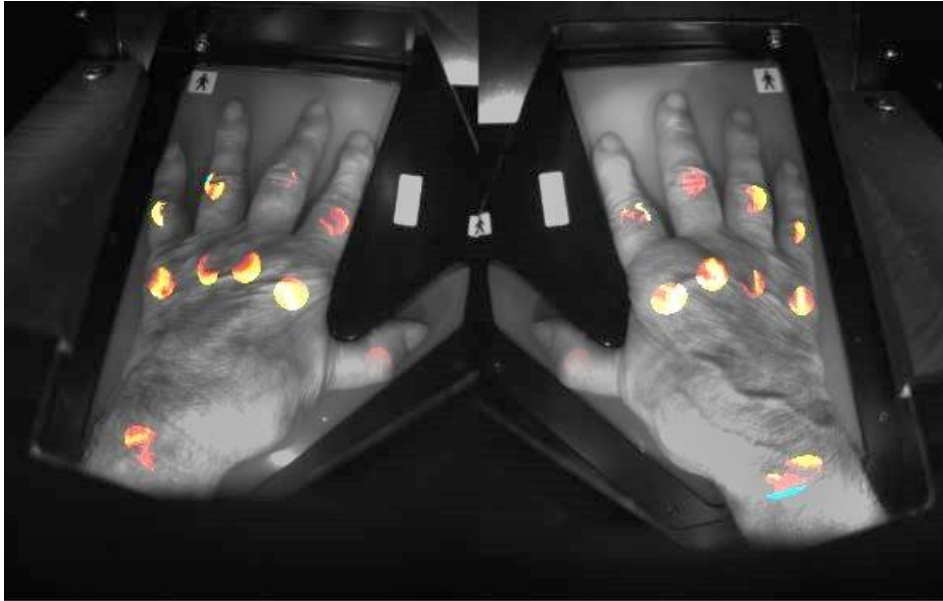
Nach Erhebung der oben genannten Informationen wurden die Teilnehmer*innen darum gebeten die Messung am HandScan durchführen zu lassen. Die Untersuchenden waren dabei für die Durchführung der Messung von der Firma Hemics geschult worden und hielten sich an den Ablauf, der auch im Handbuch beschrieben wird. Zuerst wurden die Proband*innen gebeten Uhren und Schmuck an den Händen möglichst ohne Kraftaufwand zu entfernen, da diese Gegenstände das transmittierte Laserlicht und damit die Messung störten. War dies den Patient*innen beispielsweise durch eine Schwellung an dem Finger, an dem sie einen Ring trugen, nicht möglich, wurde die Messung mit dem Ring durchgeführt, da eine zu starke Manipulation am Finger durch den Versuch den Ring mit Kraftaufwand vom Finger zu entfernen, zu einer Durchblutungsveränderung führt und somit eine Entzündung vortäuschen kann. In diesem Fall konnten die dem Ring naheliegenden Gelenke im späteren Verlauf von der Messung ausgeschlossen werden. Anschließend wurden die Patient*innen gebeten, beide Arme durch zwei Öffnungen am Gerät zu legen, sodass die Unterarme jeweils von einer Druckmanschette umgeben waren und die Hände auf einer Glasplatte so zum Liegen kamen, dass das Gerät die Konturen der Hände erkennen konnte (siehe Abbildung [7]).



Abbildung 7: Positionierung der Hände im HandScan

Die richtige Lage der Hände konnten die Untersuchenden dabei anhand des integrierten Bildschirms erkennen, auf dem Hilfslinien für die Lage der Finger eingezeichnet sind. Danach wurden die Proband*innen gebeten sich während der Messung möglichst nicht zu bewegen und die Messung wurde gestartet. In einem kurzen Kalibrierungsprozess zu Beginn

der Messung konnte die untersuchende Person kontrollieren, ob das Gerät die Hände richtig erkannt hatte. Ansonsten wurde die Messung unterbrochen und die Platzierung der Hände erneut kontrolliert. Darauffolgend ließ die Software drei Phasen der Messung durchlaufen: eine Phase mit niedrigem Manschettendruck an den Unterarmen, die 10 Sekunden dauerte, dann eine Phase mit höherem Manschettendruck zur venösen Blutstauung an den Händen für 60 Sekunden und abschließend ein Druckabfall an den Manschetten mit einem finalen niedrigen Manschettendruck für 30 Sekunden. Damit dauerte die Messung knapp 2 Minuten. Der Manschettendruck stieg dabei auf maximal 55 mmHg an. Als Laserstrahl wurde dabei Licht aus dem roten und infraroten Bereich mit einer Wellenlänge von 660nm und 808nm verwendet. Die eingebaute Software im HandScan konnte *Regions of Interest* (ROIs) über den Gelenken (PIP, MCP und Handgelenke) automatisch detektieren. Der Untersuchende konnte nach Abschluss der Messung die Größe und Position der ROIs verändern oder eine ROI von der Analyse der Messergebnisse ausschließen. Dies wurde beispielsweise nötig, wenn ein* Patient*in einen Ring vor Messungsbeginn nicht entfernen konnte. Als Vergleich bezog die Software zudem noch gelenknahe Referenz-ROIs mit ein. Diese konnten in ihrer Größe und Position nicht verändert werden. Bei Start der Analyse berechnete das Gerät die Intensitätsverminderung in den ROIs im Vergleich zu den Referenz-ROIs. Die Ergebnisse wurden auf einer stetigen Skala zwischen 0 (keine Entzündung) und 3 (stärkste Entzündung) für jedes Gelenk einzeln angezeigt. Diese Einzelwerte wurden für die Untersuchenden automatisch zu einem Gesamtscore für beide Hände verrechnet (siehe Abbildung [8]).



Left	5	4	3	2	1	Total score	1	2	3	4	5	Right
PIP	1.13	1.59	0.41	1.13	1.13		1.12	1.06	1.15	1.67	1.13	PIP
MCP	1.75	1.33	1.56	2.46	-	32.25	-	2.65	2.18	1.03	1.88	MCP
WRIST	1.11										1.85	WRIST

Abbildung 8: Auswertungsanzeige des HandScan

Dargestellt sind die einzelnen ROI über den jeweiligen Gelenken in unterschiedlicher Farbintensität je nach detektierter Entzündung (rot-gelb-weiß entsprechend leicht-mittel-stark entzündet). Darunter befindet sich das Ausgabefenster der errechneten Einzelwerte pro Gelenk und der Gesamtscore.

Für die Berechnung des Gesamtscores addierte die Software alle Einzelgelenkwerte und multiplizierte diese mit der Anzahl an gemessenen Gelenken. Diese war im Optimalfall 22, konnte jedoch abweichen, wenn einzelne ROIs von der Untersucher*in ausgeschlossen oder vom Gerät nicht erkannt wurden. Schlussendlich wurde das Produkt aus der Summe an Einzelwerten und der Anzahl an gemessenen Gelenken durch 22 dividiert. Damit erhielt man einen optical-score-total (OST-Gesamt) der zwischen 0 und 66 lag (siehe Abbildung [9]).

$$OST_{Gesamt} = \frac{\text{Anzahl an gemessenen Gelenken} \times (\text{Summe aller } OST_{\text{Einzelgelenke}})}{22}$$

Abbildung 9: Formel zur Berechnung der OST-Werte

Die vom HandScan generierten Bilder zur Kalibrierung wurden dem Hersteller anonymisiert zur Verfügung gestellt (siehe Abbildung [10]).

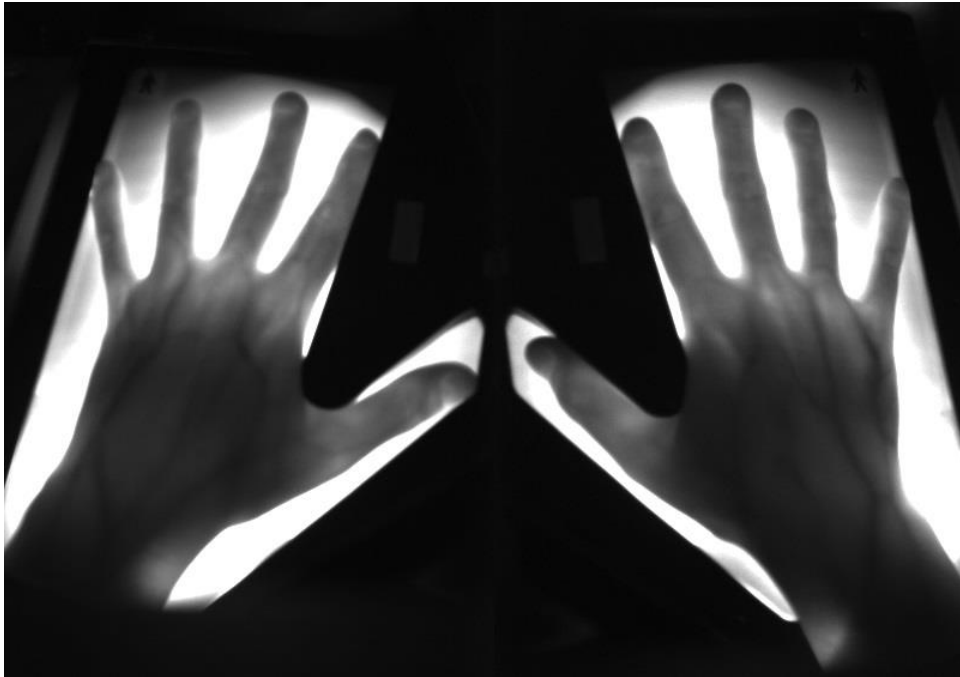


Abbildung 10: Kalibrierungsbild des HandScans

Über die Anzahl der Pixel, die die Hände der Teilnehmenden auf der Glasplatte einnahmen, wurde die Größe der Hände als prozentuale Fläche auf der Glasfläche errechnet. Aus dem Wert der linken und der rechten Hand wurde ein Mittelwert gebildet, um den Gesamtwert für beide Hände zu errechnen. Zur Kontrolle wurde bei einigen Patient*innen noch der Umfang des Handgelenks mit einem Maßband gemessen.

4.7 Datenerhebung anhand des Ultraschalls

Zusätzlich zur klinischen Untersuchung erhielten einige Patient*innen noch eine Ultraschalldiagnostik als Goldstandard. Die Untersuchung fand am gleichen oder am Folgetag statt wie die Untersuchung am HandScan. Da alle Untersuchungen mit dem Ultraschall vom gleichen Facharzt der Rheumatologie durchgeführt werden sollten, war eine Untersuchung aller Patient*innen aus logistischen Gründen nicht möglich. Der Untersucher war von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (D.E.G.U.M.) zertifiziert und gegenüber den Ergebnissen der OST-Messung verblindet. Eine vollständige Verblindung des Untersuchers gegenüber dem Gelenkstatus der Patient*innen war bei

4. Material und Methoden

schmerzhaften oder offensichtlich geschwollenen Gelenken nicht möglich. In Anlehnung an Naredo et al. fand die Untersuchung jedoch in einem abgedunkelten Zimmer statt (53).

Verwendet wurde der lineare Schallkopf des Ultraschallgeräts MyLAB70 der Firma Esaote (Genua, Italien). Die Frequenzeinstellung belief sich auf ca. 750 Hz bei möglichst niedriger Pulswiederholungsfrequenz, um die Störanfälligkeit zu minimieren und die Sensitivität zu erhöhen (55). Das Untersuchungsfenster schloss das subkutane Fettgewebe mit ein, um umgebende venöse Strukturen darstellen zu können und von intraartikulären Farbsignalen unterscheiden zu können.

Die Untersuchung fand nach den Guidelines der *EULAR* statt (55). Dabei wurden alle 22 Gelenke der Hand – beide Handgelenke (jeweils von radiocarpal und intracarpal), alle MCP- und alle PIP-Gelenke – von dorsal sowohl mittels Greyscale-Ultraschalls (GSUS) als auch mittels Power Doppler (PDUS) untersucht (51).

Bei der Untersuchung der Gelenke mittels GSUS wurde vom Untersucher notiert, ob sich die Kapsel durch eine synoviale Hypertrophie vom Gelenk abhebt (siehe Abbildung [11]). Dies wurde als vorhanden oder nicht vorhanden eingestuft (binäres System).

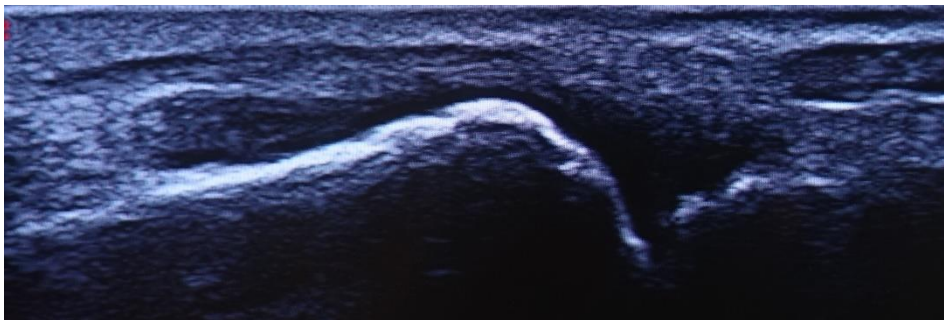


Abbildung 11: Pathologie im Greyscale-Ultraschall

Untersucht wurde ein MCP-Gelenk, welches auf Grund des deutlichen Ergusses eine Kapselabhebung zeigt

Bei der Untersuchung mittels PDUS wurden zwei verschiedene Scoringssysteme zur Beurteilung der Gelenke verwendet. Zum einem wurde bewertet, ob eine Aktivität im Powerdoppler erkennbar war und als vorhanden oder nicht vorhanden eingestuft (ebenfalls binäres Scoring). Zum anderen wurde für den PDUS der Grad der Aktivität der vermehrten Gelenkdurchblutung im Ultraschall auf einer semiquantitativen Skala zwischen 0 und 3 bewertet (siehe Tabelle [8] und Abbildung [12]).

4. Material und Methoden

Gradeinteilung	Untersuchungsbefund im PDUS
0	Kein Flusssignal über der Synovia
1	Einzelne Flusssignale
2	Zusammenfließende Flusssignale, die weniger als die Hälfte der Synovia einnehmen
3	Zusammenfließende Flusssignale, die mehr als die Hälfte der Synovia einnehmen

Tabelle 8: Gradeinteilung der PDUS-Befunde nach (50)

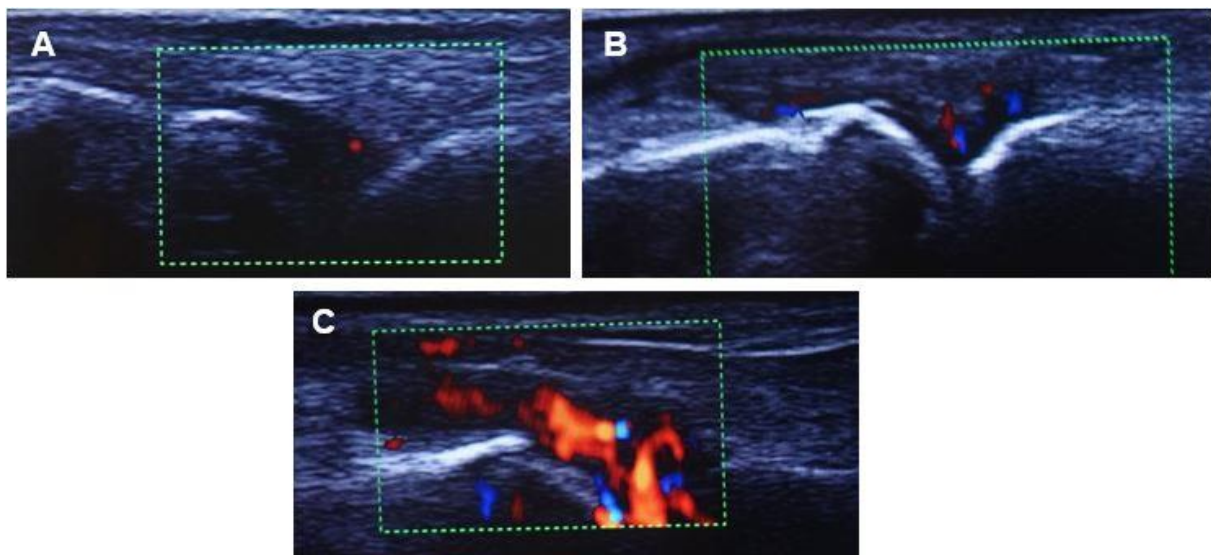


Abbildung 12: Pathologien im Powerdoppler-Ultraschall

Dargestellt ist jeweils eine PDUS-Untersuchung eines MCP- Gelenks; A zeigt einen Befund mit schwachem Flusssignal als Grad 1 gewertet; B zeigt bereits etwas mehr Flusssignale, diese fließen auch ineinander, bedecken jedoch noch nicht über die Hälfte der Synovia; dieser Befund wird als Grad 2 gewertet; C zeigt einen Grad 3 Befund

Die Befunde aus der radiocarpalen und intracarpalen Handgelenksuntersuchung wurden für die Bewertung des Handgelenks gemeinsam als ein Gelenk betrachtet (52). Wenn in verschiedenen Einstellungen unterschiedliche Grade der PDUS-Aktivität gesehen wurden, wurde der höchste Grad notiert (52).

Weiterhin erfolgte die Auswertung der erhobenen Befunde auf Patient*innenebene, um eine Schweregradeinteilung pro Patient*in zu erhalten und die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung mit der der OST-Gesamtmessung vergleichbar zu machen.

4. Material und Methoden

Zudem wurden drei kombinierte Scores erstellt, da die Relevanz der positiven Greyscale-Untersuchungen fraglich ist und die beste Korrelation aus einer Betrachtung der gemeinsamen Ergebnisse beobachtet werden konnte (79, 80). Daraus entstanden folgende Scoringssysteme auf Patient*innenebene (vergleiche Tabelle [9] und die zusammenfassende Übersicht Tabelle [10]).

Name des Scores	Definition des Scores
GSUS Count	Anzahl aller Gelenke mit pathologischem GSUS-Befund
PDUS Count	Anzahl aller Gelenke mit pathologischem PSUS-Befund
PDUS Index	Summe der Grade der Entzündung bei Gelenken mit pathologischem PDUS-Befund
Combined Count	Anzahl der Gelenke mit pathologischem GSUS- und gleichzeitig pathologischem PDUS-Befund
Combined Index	Summe des GSUS Count und des PDUS Index

*Tabelle 9: Bewertung der Ultraschallergebnisse auf Patient*innenebene*

4. Material und Methoden

	GSUS Count	PDUS Count	PDUS Index	Combined Count	Combined Index
Als pathologisch gewerte Gelenke	Alle Gelenke mit einer Pathologie im GSUS	Alle Gelenke mit einer Pathologie im PDUS	Alle Gelenke mit einer Pathologie im PDUS	Anzahl der Gelenke mit pathologischem GSUS- und pathologischem PDUS-Befund	Summe des GSUS Count und des PDUS Index
Bewertung der Gelenke	0 oder 1	0 oder 1	0,1,2 oder 3	0 oder 1 im GSUS und 0 oder 1 im PDUS	0 oder 1 im GSUS und 0,1,2 oder 3 im PDUS
Minimal erreichbarer Wert der Einzelgelenke	0	0	0	0	0
Maximal erreichbarer Wert der Einzelgelenke	1	1	3	1 im GSUS und 1 im PDUS	1 im GSUS und 3 im PDUS
Maximaler Wert gesamt	22	22	66	22	88

*Tabelle 10: Zusammenfassung der verschiedenen Ultraschallscores auf Patient*innenebene*

4.8 Statistische Auswertung

Die Datenerhebung und -auswertung erfolgte anhand eines Fragebogens (siehe Anhang) sowie mithilfe des Microsoftprogramms Excel. Die statistische Auswertung erfolgte über SPSS 27.

Zuerst wurden die Daten mittels des Shapiro-Wilk Test sowie des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung geprüft. Eine Normalverteilung wurde bei einer Signifikanz von $p > 0,05$ angenommen, ansonsten wurde die These der Normalverteilung verworfen. Zur Bestätigung der Normalverteilung wurden zudem Q-Q-Diagramme sowie Histogramme erstellt. Für die OST-Messwerte konnte keine Normalverteilung festgestellt werden.

Zur Darstellung der nicht normalverteilten Daten wurden Median und Interquartilsabstände berechnet. Zum Vergleich der beiden Gruppen wurde der Man-Whitney-U-Test durchgeführt, die Effektstärke der Unterschiede wurde mithilfe folgender Formel berechnet: $r = \left| \frac{Z}{\sqrt{N}} \right|$ (mit Z als errechneter Zahl von SPSS und N als der Anzahl insgesamt untersuchter Fälle). Dabei wurde die Effektstärke als schwach ($r < 0,3$), mittel ($0,3 < r < 0,5$) oder als stark ($r > 0,5$) bewertet.

Zur Korrelationsanalyse wurde bei der Untersuchung von ordinalverteilten oder nicht-normalverteilten Daten der Spearman-Korrelationskoeffizient ρ berechnet.

Zur Feststellung der Sensitivität und der Spezifität der untersuchten Messmethode wurden ROC-Kurven berechnet. Dies geschah zum einen auf Personenebene, wobei die Werte der Gesamtmessungen der RA Patient*innen als „krank“ gewertet wurden und denen der gesunden Kohorte gegenübergestellt wurden. Zum anderen erfolgten ROC-Analysen auf Gelenkebene, bei denen ebenfalls zwischen gesunden und RA Patient*innen unterschieden wurden. Dann erfolgte die Auswertung der OST-Scores im Vergleich mit den Ultraschallmodalitäten. Hierbei wurde die Ultraschalluntersuchung als Goldstandard in verschiedenen Szenarien gewertet, zum einen bei lediglicher Betrachtung der Pathologien im Greyscale- bzw. Powerdoppler-Ultraschall, zum anderen wurden die Gelenke als entzündet gewertet, die sowohl Farbsignale im PDUS aufwiesen als auch einen Erguss im GSUS. Auf Gelenkebene wurden jeweils alle Gelenke gemeinsam betrachtet, es erfolgte jedoch auch die Auswertung über die einzelnen Gelenkgruppen (Handgelenke, MCP- und PIP-Gelenke).

Aus den Koordinaten der ROC-Kurven wurden jeweils mithilfe des Youden-Index verschiedene Grenzwerte für die OST-Messungen ermittelt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde das Niveau der Sensitivität bzw. Spezifität jeweils bei 75% bzw. 90% festgelegt. Dann wurde die dazugehörige Spezifität bzw. Sensitivität ermittelt.

Um Störfaktoren zu identifizieren erfolgte schlussendlich eine Regressionsanalyse. Hierbei wurden anthropometrische Daten der Patient*innen (Alter, BMI, Geschlecht, Handgröße und Handgelenksumfang) miteinbezogen und auf signifikante Einflüsse in Bezug auf die OST-Messwerte untersucht.

4.9 Unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen

Kein*e Patient*in berichtete über Schmerzen oder unerwünschte Ereignisse durch die Untersuchung. Einzig die Aufforderung, sich während der Messung nicht zu bewegen, bereitete einigen Proband*innen Schwierigkeiten, wodurch ungültige Messungen entstanden, die dann wiederholt werden mussten.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse auf Patient*innenebene

5.1.1 Auswertung des Gesamtkollektivs

5.1.1.1 OST-Messungen und anthropometrische Daten

Es konnten insgesamt 185 Patient*innen mit einer rheumatoiden Arthritis mit einem medianen Alter von 60 Jahren (54-70 Jahre IQR) untersucht werden. Davon waren 122 weiblich (65,9%). Bei der Untersuchung der Patient*inneneigenschaften zeigte sich ein medianer BMI von 26,57 kg/m² (24,19-31,09 kg/m² IQR). 41,1% der Patient*innen gaben an, unter Bluthochdruck zu leiden, 11,9% hatten zusätzlich Diabetes mellitus Typ 2. Die Frage nach typischen Symptomen auf ein Raynaudsyndrom bejahten 21,6% der Patient*innen. 27,6% der Patient*innen gaben an zu rauchen.

Für die Kontrollgruppe konnten 114 Teilnehmende untersucht werden, darunter waren signifikant mehr Frauen als im Patient*innenkollektiv (88; 77,2%). Das mediane Alter war mit 51 Jahren (35-57 Jahre IQR) niedriger. Bezüglich der Personeneigenschaften zeigte sich bei der Kontrollgruppe ein medianer BMI von 25 kg/m² (21,72-28,55 kg/m² IQR, wobei von 12 Proband*innen die Angaben fehlten). Zu Vorerkrankungen befragt gaben 17,5% der gesunden Teilnehmer*innen Bluthochdruck an, 1,8% hatten einen Diabetes mellitus Typ 2. Regelmäßigen Nikotinkonsum gaben 17,5 % der Untersuchten an (jeweils Daten von 11 Teilnehmer*innen fehlend).

In der Analyse der Handfläche zeigte sich im Median eine Bedeckung der Fläche des HandScans durch die Patient*innenhände von 63,69% (58,25-72,56% IQR) und von 60,14% (57,25-65,82% IQR) durch die Hände der Gesunden. Bei 39 Patient*innen wurde der Umfang des Handgelenks gemessen. Hier zeigte sich ein Median von 19 cm (17-20 cm IQR). Der Umfang der Handgelenke von 97 gesunden Proband*innen zeigte sich schmaler mit 16,5 cm (15,5-17,5cm IQR) (vergleiche Tabelle [11]).

5. Ergebnisse

	Patient*innen	Kontrollgruppe	Signifikanz
	<i>n=185</i>	<i>n=114</i>	
<i>Geschlecht (weiblich, Anzahl)</i>	122	88	<i>p=0,039*</i>
<i>Alter (in Jahren; IQR)</i>	60 (54-70)	51(35-57)	<i>p<0,001*</i>
<i>BMI (kg/m²; IQR)</i>	26,57 (24,19-31,09)	25 (21,72-28,55)	<i>p<0,001*</i>
<i>Hypertonie (Anzahl)</i>	76	20	<i>p<0,001*</i>
<i>Diabetes mellitus Typ 2 (Anzahl)</i>	22	2	<i>p=0,003*</i>
<i>Raynaud (Anzahl)</i>	40	-	-
<i>Raucher (Anzahl)</i>	51	20	<i>p=0,125</i>
<i>Handfläche (in %; IQR)</i>	63,69 (58,25-72,56)	60,14 (57,25-65,82)	<i>p=0,002*</i>
<i>Handgelenkumfang (in cm; IQR)</i>	19 (17-20) (146 fehlend)	16,5 (15,5-17,5)	<i>p<0,001*</i>
<i>OST (IQR)</i>	15,27 (10,77-19,29)	10,32 (7,68-13,91)	<i>p<0,001*</i>

Tabelle 11: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

*Werte mit einem Signifikanzniveau $p<0,05$ wurden als signifikant gewertet und sind mit einem * markiert; die Signifikanz in der nachfolgenden Spalte gibt jeweils signifikante Unterschiede in den einzelnen Gruppen an*

In der Korrelationsanalyse der RA-Kohorte zeigte sich insbesondere eine deutliche Korrelation zwischen der gemessenen OST und dem Umfang der Handgelenke bzw. der Größe der Hände auf der Fläche des HandScans. Etwas schwächere, jedoch ebenso signifikante Korrelationen zeigten sich bei der Untersuchung des BMI und des Alters der Patient*innenkohorte. Die dazu passenden Streudiagramme kommen in Abbildung [13] zum Ausdruck.

Auch in der Kontrollgruppe wurden Korrelationsanalysen zwischen den Eigenschaften der Teilnehmer*innen und deren OST-Ergebnissen durchgeführt. Während sich hier keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und den OST-Werten ergab, zeigten die Analysen zwischen der OST und dem BMI, der Handfläche und dem Umfang am Handgelenk signifikante Ergebnisse. Der stärkste Zusammenhang konnte hier zwischen der OST und der Handfläche berechnet werden, gefolgt von der etwas schwächeren Korrelation zwischen den OST-Werten und dem Umfang der Handgelenke. Eine signifikante aber lediglich schwache Korrelation ergab sich zwischen dem BMI der Kontrollprobanden und den OST-Werten. Die Ergebnisse dieser Analysen sind graphisch nochmal in Abbildung [14] dargestellt.

5. Ergebnisse

	OST-Gesamtwert	
	RA Patient*innen	Kontrollen
Alter	$\rho=0,284^*$	$\rho=0,036$
BMI	$\rho=0,318^*$	$\rho=0,240^*$
Handgelenksumfang	$\rho=0,661^*$	$\rho=0,346^*$
Handfläche	$\rho=0,469^*$	$\rho=0,477^*$

* $p<0,001$ *

Tabelle 12: Korrelation zwischen den OST-Gesamtwerten und anthropometrischen Daten

*ρ bezeichnet Spearman's Korrelationskoeffizient, p bezeichnet das Signifikanzniveau; mit * gekennzeichnete Werte wurden als signifikant gewertet*

5. Ergebnisse

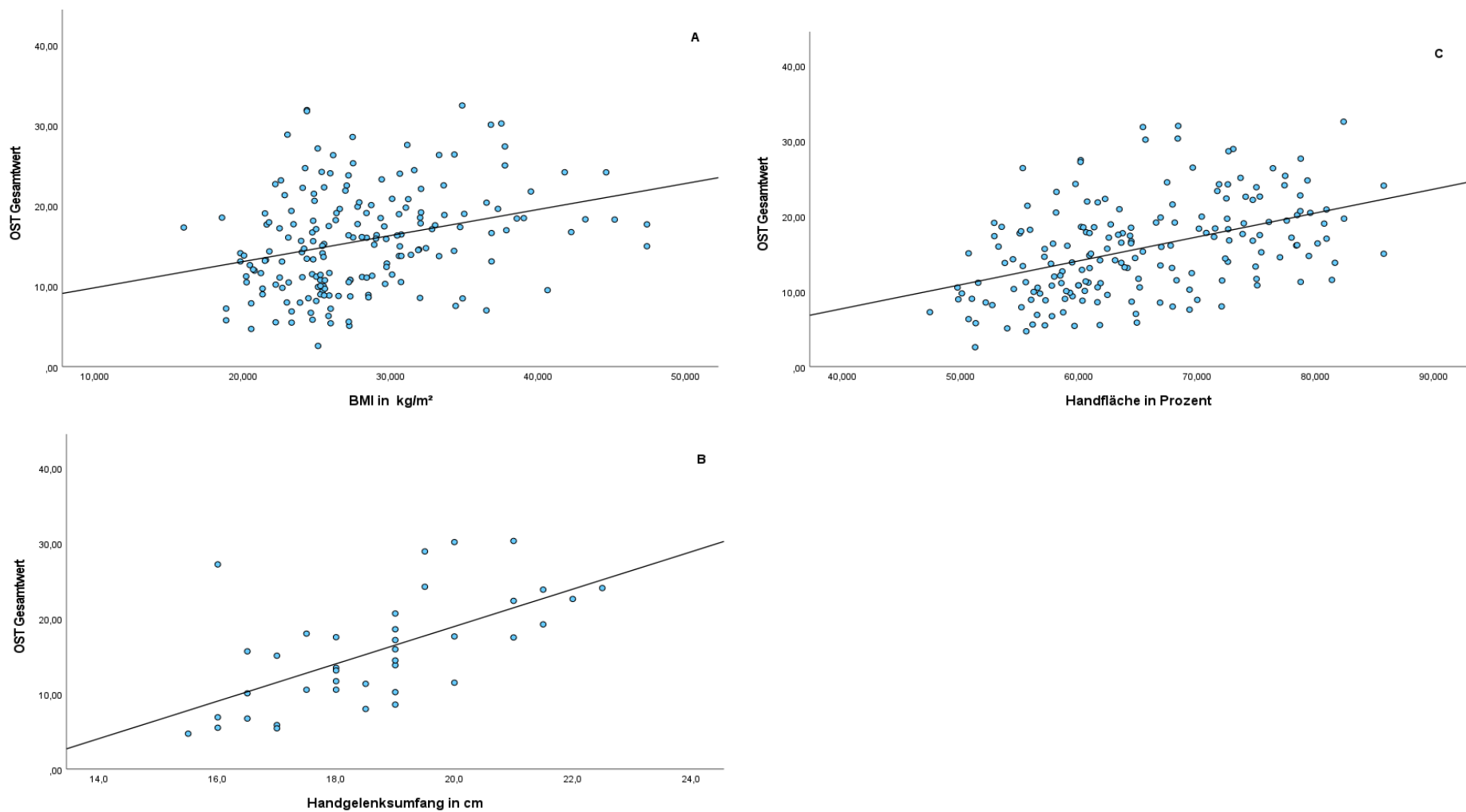


Abbildung 13: Korrelationen der OST-Werte in der RA-Kohorte

A: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem BMI; B: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem Handgelenksumfang; C: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und der Handfläche

5. Ergebnisse

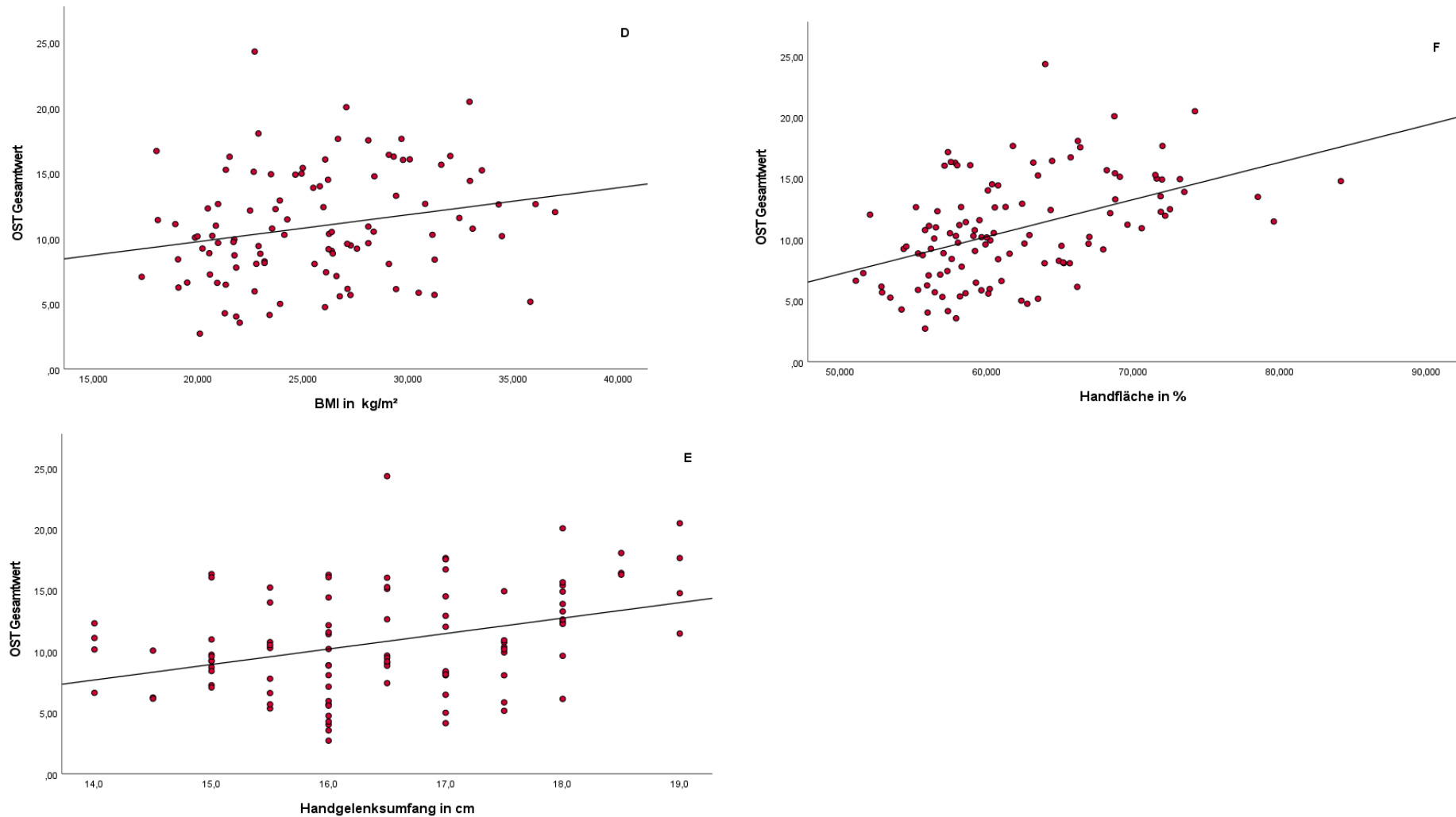


Abbildung 14: Korrelationen der OST-Werte in der gesunden Kohorte

D: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem BMI; E: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem Handgelenksumfang; F: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und der Handfläche

5. Ergebnisse

5.1.1.2 OST-Messungen und Vorerkrankungen

In der genaueren Analyse der möglicherweise gefäßmodifizierenden Vorerkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes Typ 2 oder Raynaudsyndrom konnte kein signifikanter Unterschied der OST-Werte bei Patient*innen mit oder ohne diese Erkrankungen festgestellt werden. Auch das Rauchen zeigte keinen signifikanten Einfluss (jeweils $p > 0,05$).

Dies bestätigte sich ebenfalls in der Kontrollgruppe, in der sich keine signifikanten Unterschiede der OST-Werte bei Raucher*innen, Hypertoniker*innen oder Diabetiker*innen darstellten (jeweils $p > 0,05$).

Auf den Röntgenbildern der RA-Kohorte zeigten sich bei 36,8% der Teilnehmer*innen bereits Erosionen, 31,4% wiesen zusätzlich Arthrose an den Gelenken der Hand auf und 3,2% der Untersuchten zeigten eine CPPD. Dabei lagen jeweils von 6 Patient*innen keine Röntgenbilder vor. Für keine dieser im Röntgen diagnostizierten Vorerkrankungen konnte ein signifikanter Zusammenhang mit den errechneten OST-Werten gezeigt werden.

Variable	Median (IQR)	Signifikanz; p
Raucher: Ja	16,37 (10,05-21,91)	0,847
Nein	15,23 (11,12-19,05)	
Hypertonie: ja	16,69 (11,99-19,32)	0,053
Nein	14,58 (9,71-19,42)	
Diabetes: Ja	17,18 (13,58-18,67)	0,212
Nein	14,75 (10,50-19,64)	
Raynaudsyndrom: Ja	15,01 (10,35-18,95)	0,267
Nein	15,93 (10,79-19,72)	
Erosionen: Ja	16,24 (10,56-20,03)	0,542
Nein	14,51 (10,53-19,12)	
Arthrose: Ja	17,16 (11,93-21,62)	0,085
Nein	14,75 (10,26-18,72)	
CPPD: Ja	15,12 (13,59-20,81)	0,572
Nein	15,18 (10,51-19,64)	

*Tabelle 13: Vorerkrankungen der Patient*innenkohorte und ihr Einfluss auf die OST-Messung ab einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurden die Unterschiede in den Gruppen als signifikant gewertet; bei keiner der untersuchten Vorerkrankungen wurde ein signifikanter Unterschied in den OST-Ergebnissen gesehen*

5. Ergebnisse

5.1.1.3 OST- Messungen und RA kennzeichnende Parameter

In 76,2% der Fälle handelte es sich um eine rheumafaktorpositive und in 71,4% der Fälle um eine Anti-ccP positive RA. Einen signifikanten Unterschied zwischen den seropositiven und seronegativen RA-Erkrankungen konnte man im OST-Gesamtwert nicht feststellen (jeweils $p > 0,05$).

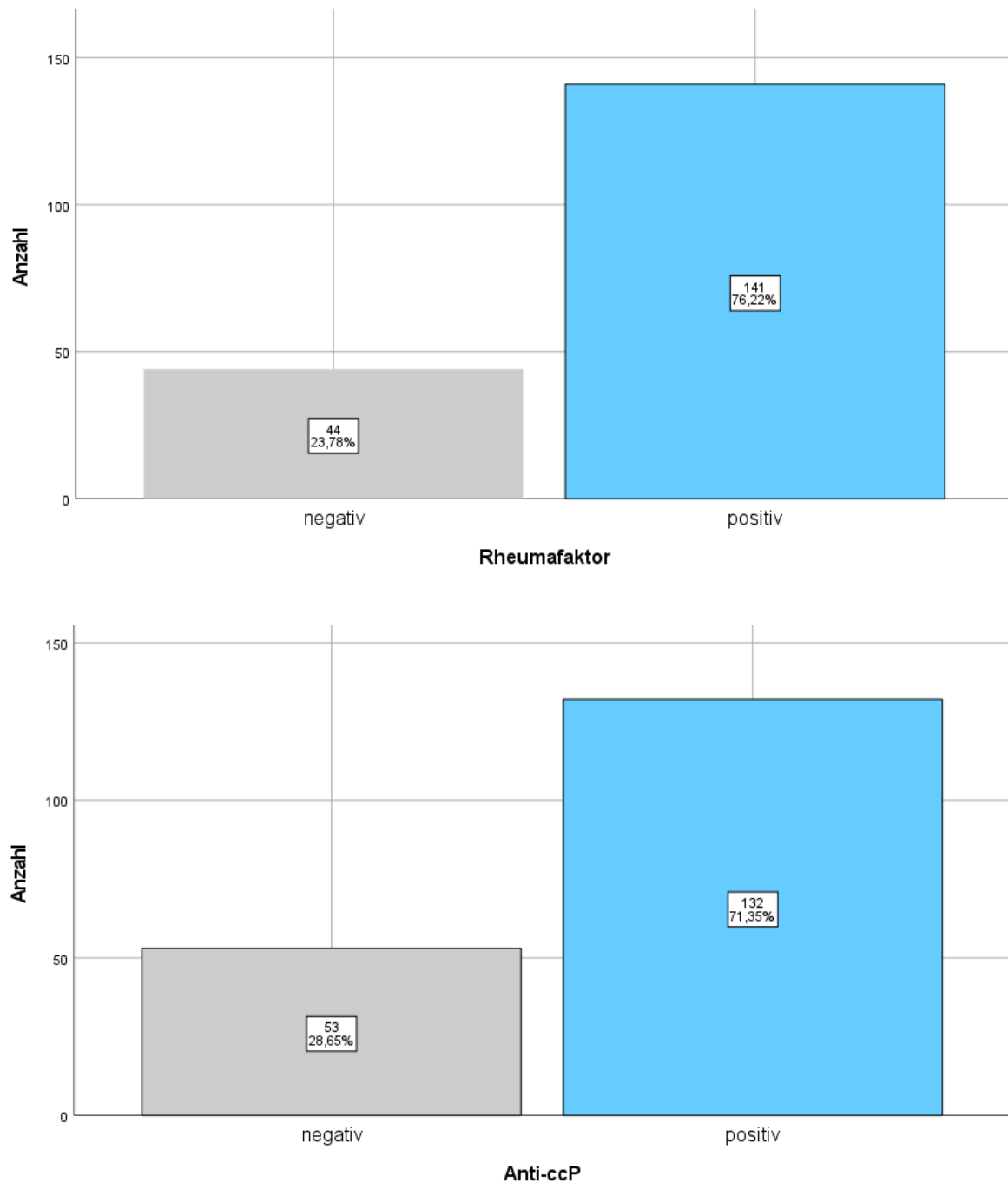


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Anzahl der Anti-ccP-positiven bzw. RF-positiven Erkrankungen

5. Ergebnisse

Die Erstdiagnose lag im Median 3 Jahre zurück (1-7 Jahre IQR), wobei bei einer Patientin das Datum der Erstdiagnose nicht mehr nachverfolgt werden konnte.

Bei der Untersuchung des klinischen Gelenkstatus zeigte sich ein medianer VAS von 45mm (20-70 IQR, 1 Wert fehlend). Im Median zeigten sich 3 Gelenke bei der Untersuchung als schmerzhaft (0-8,5 IQR, 4 fehlend) und 2 Gelenke als geschwollen (0-5 IQR, 5 fehlend). Bei den auf Station abgenommenen Entzündungsmarkern im Blut zeigte sich eine mediane BSG von 20 mm/h (10,25-39,75 mm/h IQR, 1 Wert fehlend) und ein CRP von 3,59 mg/dl (1,85-14,04 mg/dl; 6 fehlend). Bei 6 Patient*innen war keine Blutentnahme erfolgt, sodass keine Entzündungswerte in die Studie aufgenommen werden konnten. Somit ergab sich bei der Berechnung des DAS28-BSG ein Median von 3,79 (2,58-5,23 IQR; 5 fehlend) und respektive des DAS28-CRP ein Median von 3,42 (2,16-4,88, 8 fehlend).

In allen Korrelationsanalysen konnten signifikante Korrelationen zwischen den gemessenen OST-Gesamtwerten und den Untersuchungsergebnissen der von den Patient*innen gebotenen Klinik bzw. den entzündlichen Laborparametern nachgewiesen werden (vergleiche hierzu Tabelle [14]). Zwischen den OST-Werten und der BSG der Patient*innen konnte eine schwache Korrelation berechnet werden, für das CRP eine stärkere. Die Anzahl der schmerzhaften Gelenke in der klinischen Untersuchung korrelierte signifikant, wenn auch nur schwach mit dem OST-Gesamtwert, die Anzahl der geschwollenen Gelenke führte zu einer stärkeren Korrelation. Auch die Angaben über die Schmerzintensität der Patient*innen zeigte eine schwache Korrelation auf. Aus den berechneten Parametern für die Krankheitsaktivität ergab sich die bessere Korrelation zwischen DAS28-CRP und dem OST-Gesamtwert, jedoch auch eine signifikante Korrelation bei der Analyse des DAS28-BSG. Die graphische Darstellung der Streudiagramme dieser Korrelationsanalysen findet sich in Abbildung [16] und [17].

5. Ergebnisse

	OST-Gesamtwert
BSG	$\rho=0,245^*$
CRP	$\rho=0,410^*$
TJC	$\rho=0,235^*$
SJC	$\rho=0,451^*$
VAS	$\rho=0,343^*$
DAS28 CRP	$\rho=0,418^*$
DAS28 BSG	$\rho=0,383^*$

* $p<0,001$

Tabelle 14: Korrelation zwischen den OST-Gesamtwerten und klinischen Parametern bzw. Entzündungswerten

*ρ bezeichnet Spearman's Korrelationskoeffizient, p bezeichnet das Signifikanzniveau; mit * gekennzeichnete Werte wurden als signifikant gewertet*

5. Ergebnisse

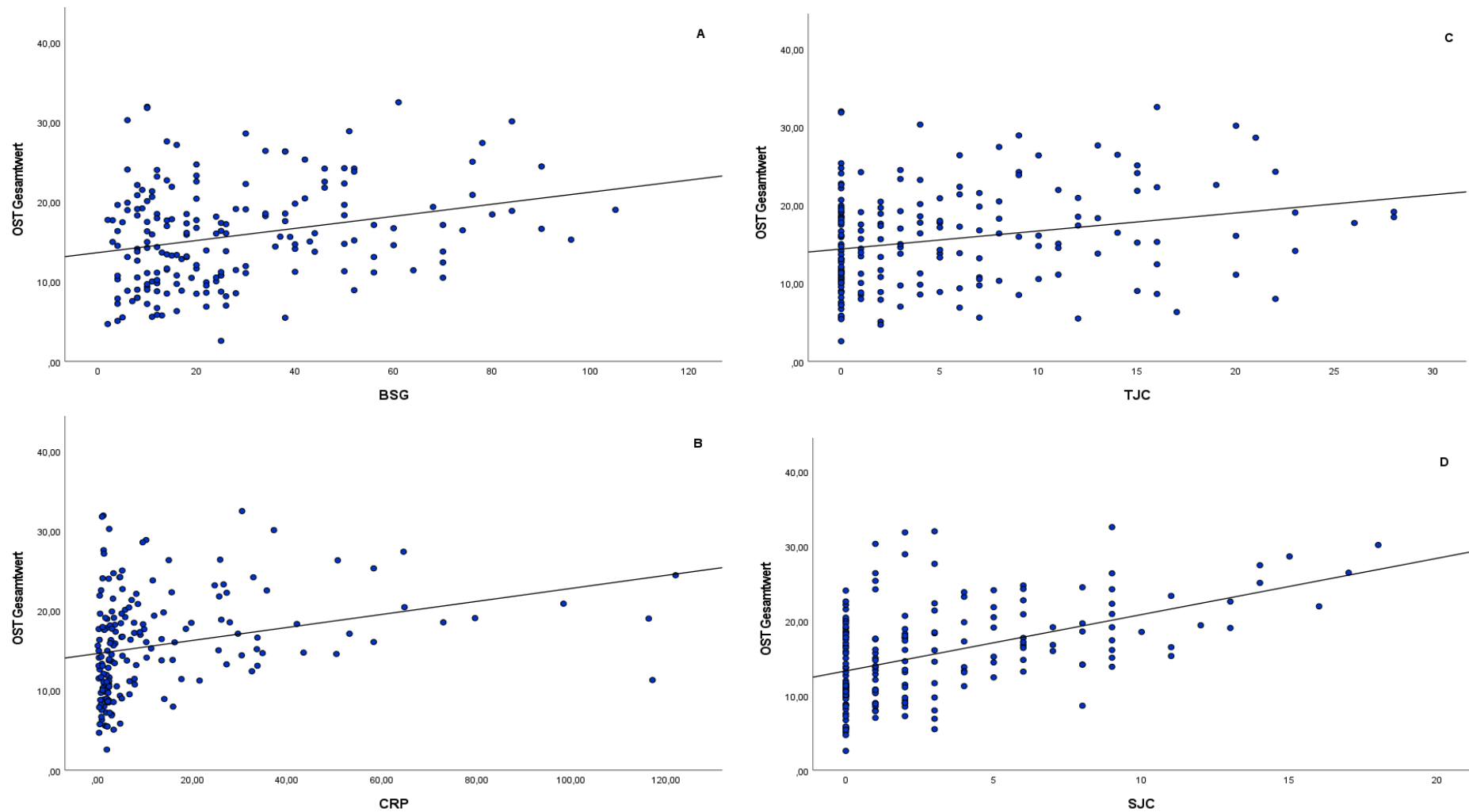


Abbildung 16: Korrelationen zwischen den OST-Werten und klinischen Parametern

A: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und der BSG; B: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem CRP; C: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und der Anzahl an schmerzhaften Gelenken; D: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und der Anzahl an geschwollenen Gelenken

5. Ergebnisse

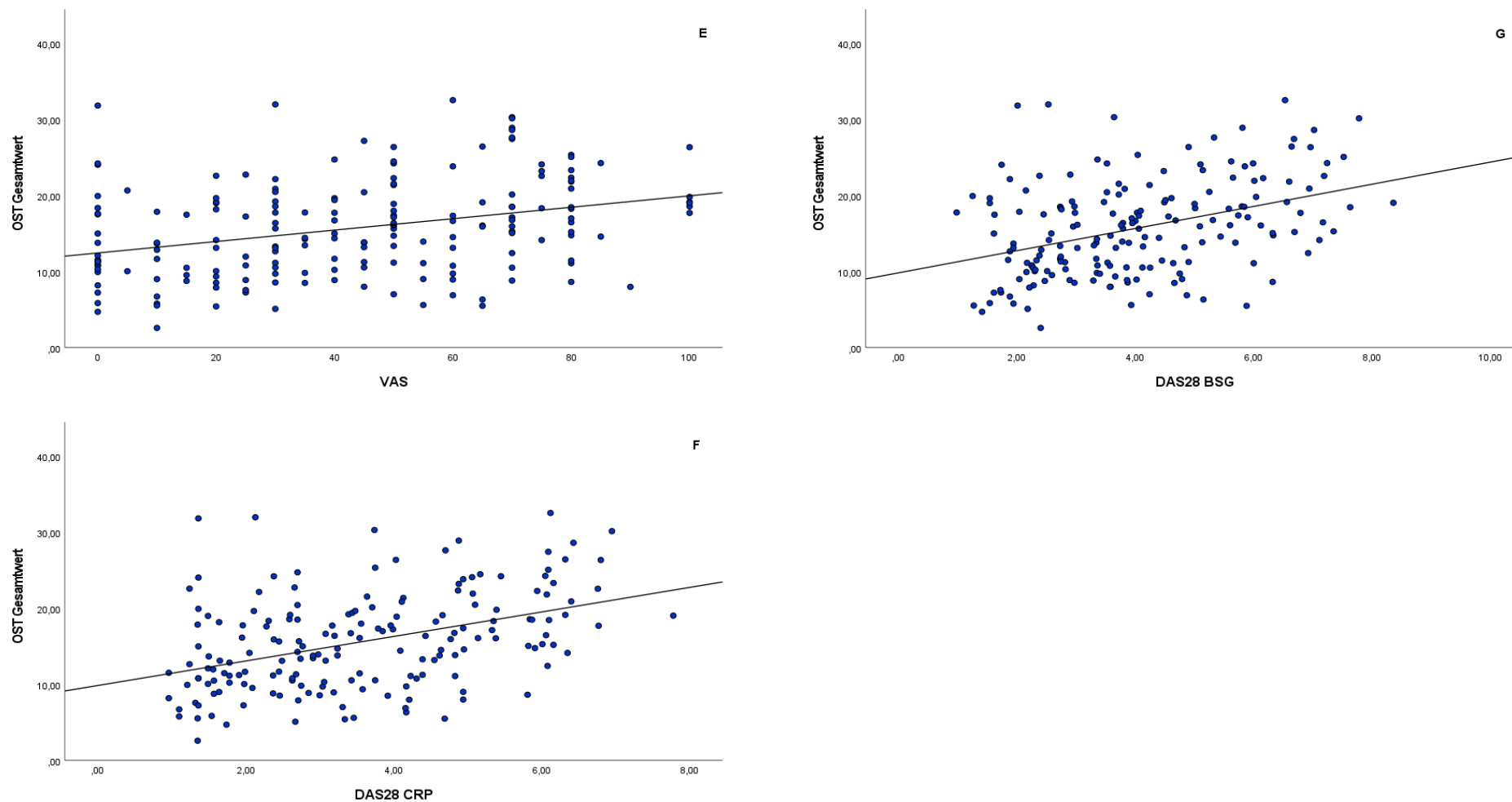


Abbildung 17: Korrelationen zwischen den OST-Werten und klinischen Parametern

E: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und der VAS; F: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem DAS28-CRP; G: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem DAS28-BSG

5. Ergebnisse

Unter Beachtung des DAS28-BSG zeigten sich 46 Teilnehmende in Remission (24,9%), 18 Patient*innen hatten einen DAS28-BSG zwischen 2,6 und 3,2 (9,7%), 67 Patient*innen hatten mit einem DAS28-BSG zwischen 3,2 und 5,1 eine moderate Krankheitsaktivität (36,2%) und 49 wiesen mit einem DAS28-BSG über 5,1 eine starke Krankheitsaktivität auf (26,5%).

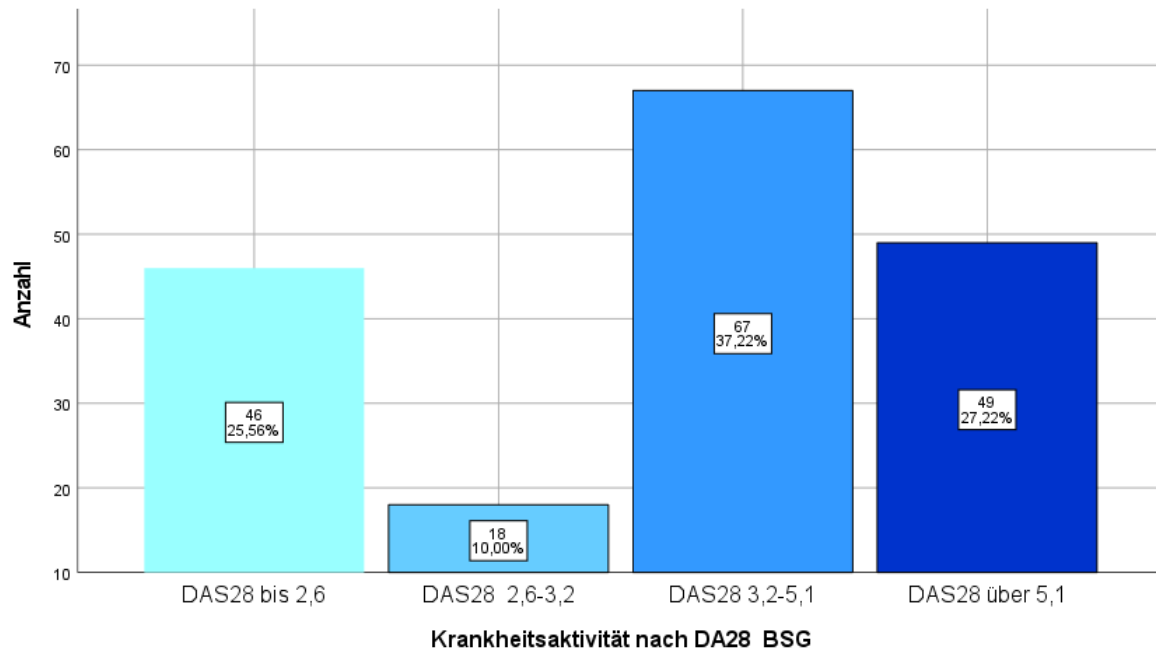


Abbildung 18: Anzahl der Patient*innen mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität nach DAS28-BSG

Bei Betrachtung des DAS28-CRP zeigten sich etwas mehr Patient*innen in Remission (56 Patient*innen; 30,3%) und mit schwacher Krankheitsaktivität (26 Patient*innen; 14,1%). Dagegen war die Gruppe mit moderater Krankheitsaktivität in etwa gleichbleibend (60 Patient*innen; 32,4%), jedoch befanden sich deutlich weniger Patient*innen in der Gruppe mit einem DAS28 von über 5,1 (35 Patient*innen, 18,9%).

5. Ergebnisse

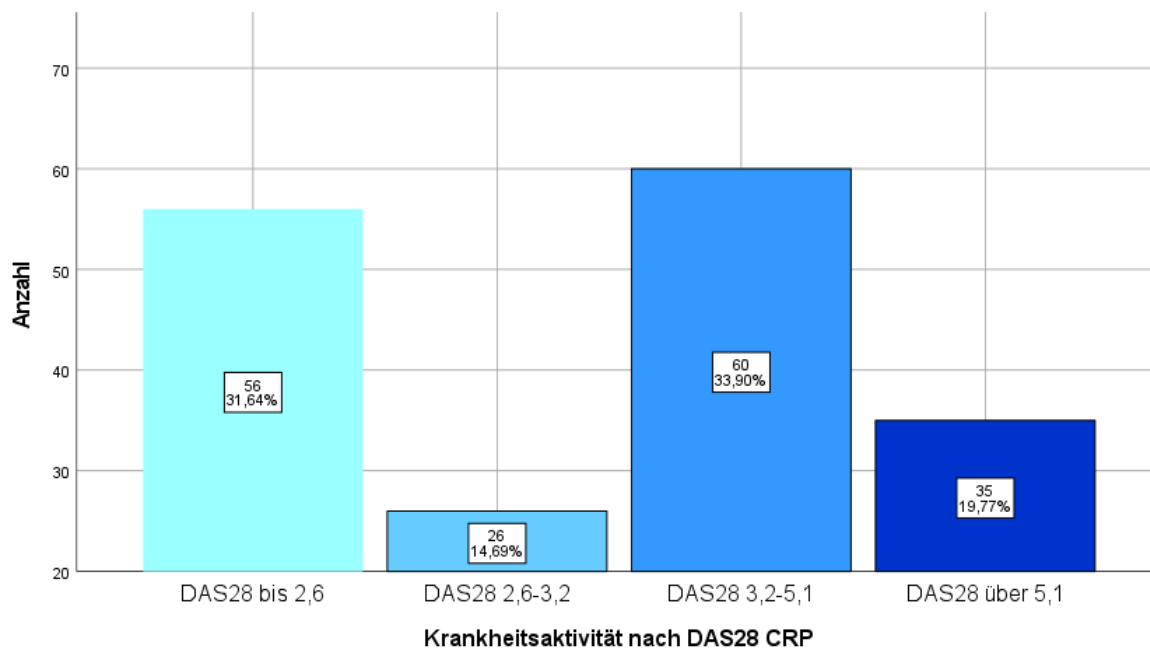


Abbildung 19: Anzahl der Patient*innen mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP

Für die einzelnen Gruppen aufgeteilt nach der Krankheitsaktivität nach dem DAS28-BSG und dem DAS28-CRP wurden jeweils der Median und der Interquartilsabstand der OST-Gesamtwerte berechnet. Dieser ist in Tabelle [15] nach Gruppen sortiert dargestellt. Anschließend wurden einzelnen Gruppen miteinander verglichen.

Krankheitsaktivität nach DAS28	nach DAS28-BSG	nach DAS28-CRP
	Median der OST-Werte (IQR)	Median der OST-Werte (IQR)
Remission	11,3 (8,10-17,56)	11,65 (9,12-17,71)
Niedrige Krankheitsaktivität	14,62 (11,29-18,38)	13,39 (9,78-16,90)
Mittlere Krankheitsaktivität	14,41 (10,52-18,31)	16,22 (10,83-19,58)
Hohe Krankheitsaktivität	19,02 (15,22-24,14)	19,12 (16,07-24,24)
Kontrolle	10,32 (7,68-13,91)	10,32 (7,68-13,91)

Tabelle 15: Medianwerte der OST-Gesamtwerte aufgeteilt nach Krankheitsaktivität

In der vergleichenden Analyse der einzelnen Gruppen nach DAS28-BSG zeigten sich dieselben signifikanten Unterschiede wie bei der Analyse des DAS28-CRP. Die gesunde Kohorte zeigte im Vergleich mit allen DAS28-Gruppen signifikant niedrigere Werte für die OST-Messungen außer bei den Patient*innen, die sich nach dem DAS28 in Remission befanden. Auch innerhalb der Gruppen der RA-Patient*innen konnten Unterschiede

5. Ergebnisse

festgestellt werden: So fielen die Werte der Patient*innen mit hoher Krankheitsaktivität in allen Gruppenvergleichen signifikant höher aus. Zudem zeigten die sich in Remission befindlichen Patient*innen signifikant niedrigere OST-Werte als die Patient*innen mit einem DAS28 zwischen 3,2 und 5,1, während zwischen den Patient*innen mit niedriger Krankheitsaktivität und solchen in der Remission oder mit einer mittleren Krankheitsaktivität keine Unterschiede berechnet werden konnten. Einzig die Effektstärken bei Vergleichen zwischen den Patient*innen mit hoher Krankheitsaktivität und denen mit einer niedriger Krankheitsaktivität zeigten sich bei den DAS28-CRP Gruppen größer als bei den DAS28-BSG ($r=0,37$ vs. $r=0,56$). Die genauen Angaben zur Signifikanz der Unterschiede und die damit verbundene Effektstärke sind in Tabelle [16] dargestellt.

Vergleichsgruppen	Gemessen an DAS28 BSG		Gemessen an DAS28 CRP	
	Signifikanz p	Effektstärke r	Signifikanz p	Effektstärke r
Kontrolle – Remission	0,103		0,12	
Kontrolle – niedrige Krankheitsaktivität	<0,001*	0,30	0,009*	0,22
Kontrolle- mittlere Krankheitsaktivität	<0,001*	0,36	<0,001*	0,39
Kontrolle-hohe Krankheitsaktivität	<0,001*	0,60	<0,001*	0,62
Remission- niedrige Krankheitsaktivität	0,092		0,56	
Remission - mittlere Krankheitsaktivität	0,044*	0,12	0,026*	0,21
Remission-hohe Krankheitsaktivität	<0,001*	0,49	<0,001*	0,54
Niedrige Krankheitsaktivität – mittlere Krankheitsaktivität	0,855		0,104	
Niedrige Krankheitsaktivität- hohe Krankheitsaktivität	0,003*	0,37	<0,001*	0,56
Mittlere Krankheitsaktivität- hohe Krankheitsaktivität	<0,001*	0,38	<0,001*	0,35

Tabelle 16: Vergleich der OST-Werte bei verschiedener Krankheitsaktivität nach DAS28

5. Ergebnisse

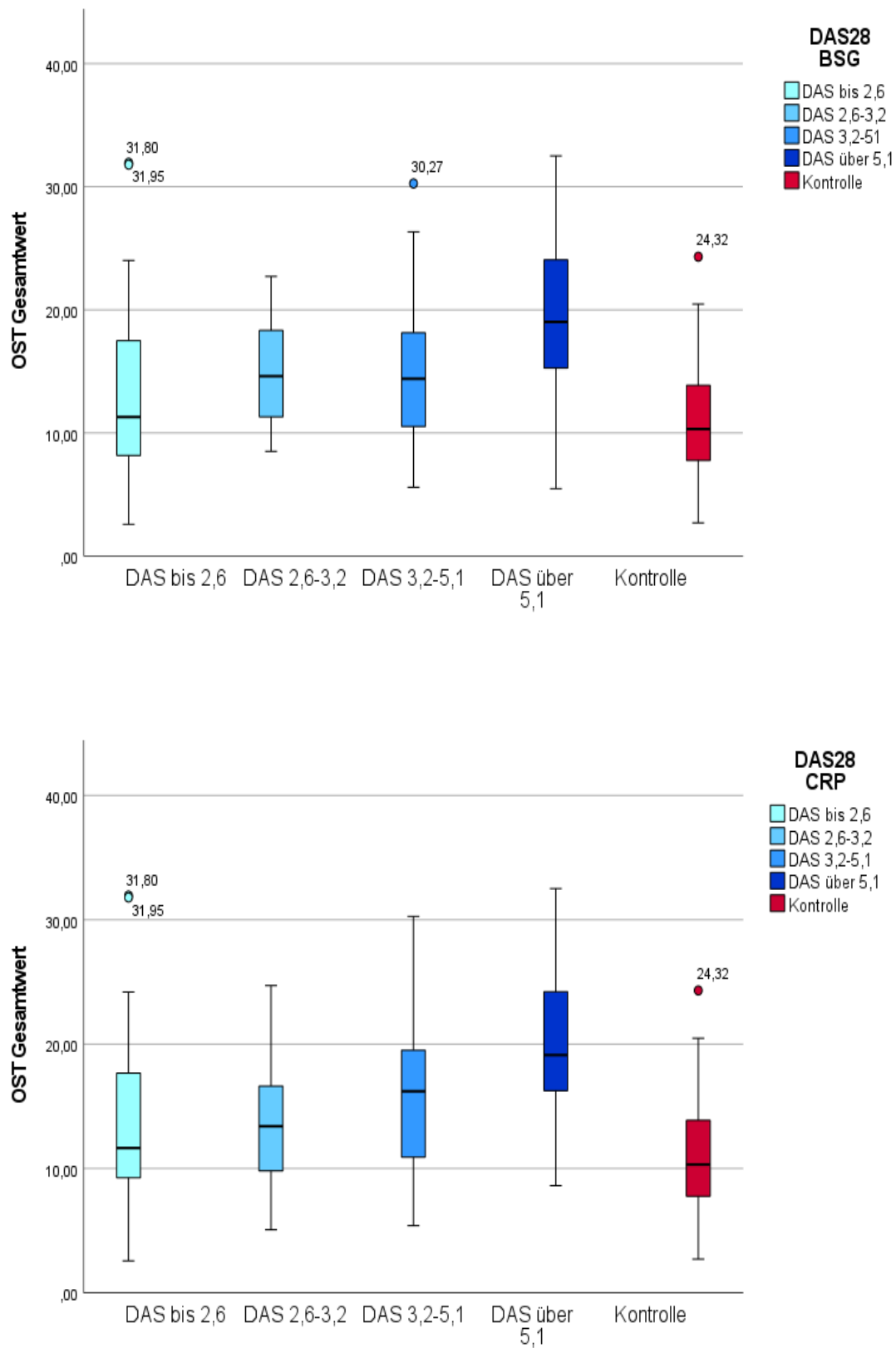


Abbildung 20: Boxplots der OST-Gesamtwerte aufgeteilt nach Krankheitsaktivität
im oberen Bild erfolgte die Aufteilung nach DAS28-BSG, im unteren Bild nach dem DAS28-CRP

5. Ergebnisse

5.1.1.4 OST-Messungen und RA-Therapie

77,8% der Patient*innen erhielten zum Untersuchungszeitpunkt Kortison (Angabe bei 4 fehlend) mit einer durchschnittlichen Dosis von 5,5mg (5-20 mg IQR). Der Vergleich der RA Patient*innen mit und ohne Kortisoneinnahme ergab keinen signifikanten Unterschied in der OST-Messung ($p=0,237$).

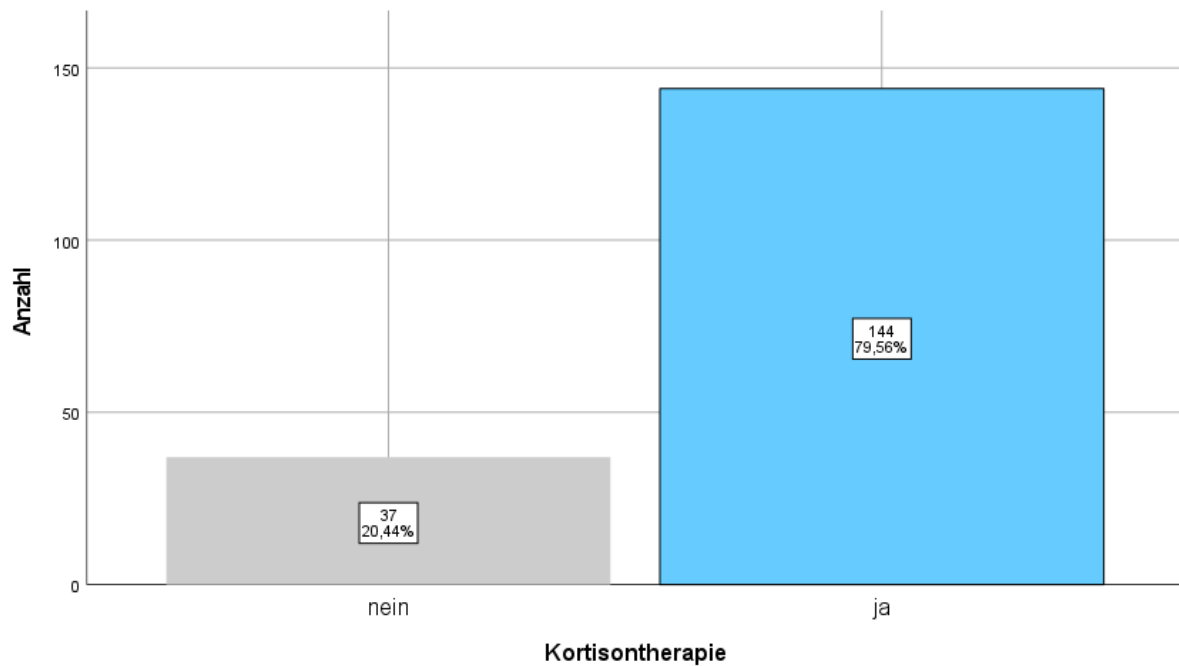


Abbildung 21: Anzahl der mit Kortison behandelten Patient*innen

In der genaueren Analyse der eingenommenen Medikamente zeigte sich bei 77 Patient*innen eine zugrundeliegende Therapie mit einem cDAMRD, bei 18 Patient*innen eine Therapie mit einem Biologikum und 9 Patient*innen erhielten einen JAK-Inhibitor. 19 der Patient*innen hatten eine Kombinationstherapie mit mehreren Immunsuppressiva und 59 Patient*innen hatten bisher keine antirheumatische Therapie. Von 3 Teilnehmenden fehlte die Information zur Medikation.

5. Ergebnisse

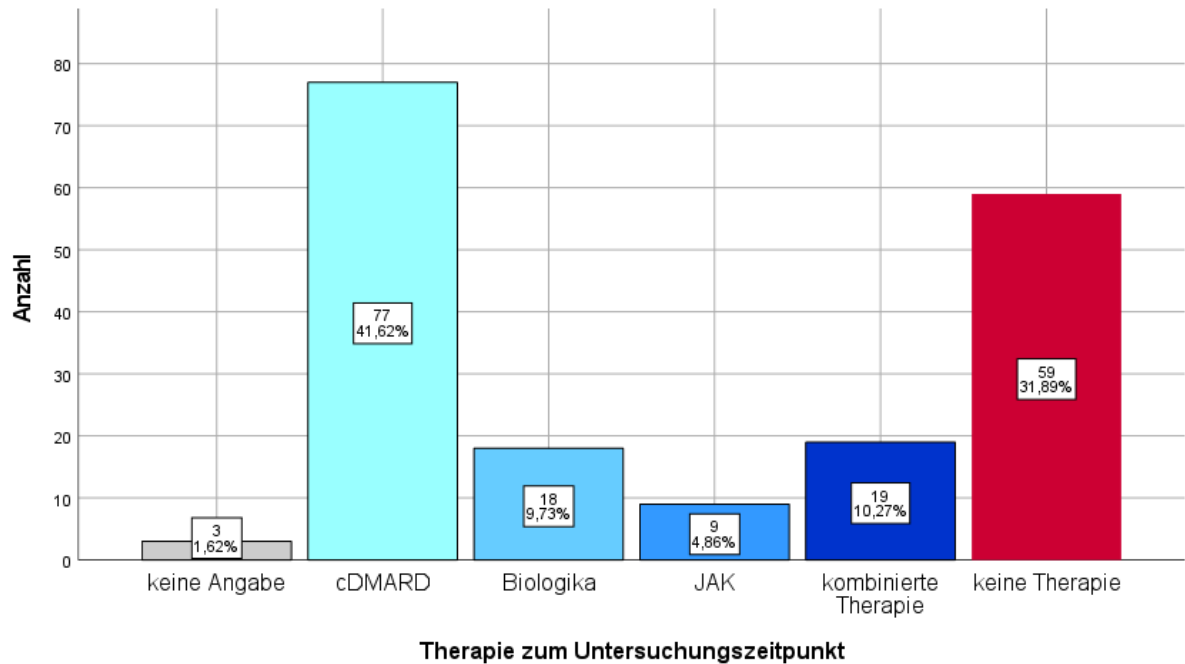


Abbildung 22: Übersicht über eingenommene Therapeutika zum Untersuchungszeitpunkt

In der Aufschlüsselung der einzelnen Therapeutika zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen OST-Werte unter den verschiedenen Medikamentengruppen, lediglich in der Gruppe der mit einem cDMARD ($U= 1692,5$ ($N_1= 77$, $N_2= 59$), $z=-2,542$, $p= 0,011$; $r= 0,22$) bzw. mit einer Kombinationstherapie aus verschiedenen Substanzgruppen ($U= 355,5$ ($N_1= 19$, $N_2= 59$), $z=-2,386$, $p< 0,17$; $r= 0,27$) behandelten Patient*innen zeigte sich ein signifikant niedrigerer OST-Wert im Vergleich zu den Patient*innen ohne jeglicher Therapie mit jeweils schwacher Effektstärke (siehe Tabelle [17]).

5. Ergebnisse

Vergleichsgruppen	Signifikanz p	Effektstärke r
cDMARD- Biologika	0,776	
cDMARD-JAK Inhibitor	0,927	
cDMARD- Kombinationstherapie	0,572	
cDMARD- keine Therapie	0,011*	0,22
Biologika- JAK Inhibitor	0,959	
Biologika- Kombinationstherapie	0,485	
Biologika-keine Therapie	0,091	
JAK- Kombinationstherapie	0,787	
JAK- keine Therapie	0,199	
Kombinationstherapie-keine Therapie	0,017*	0,27

Tabelle 17: Vergleich der OST-Werte bei unterschiedlicher Therapie

mit * gekennzeichnete Werte sind jeweils auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ signifikant

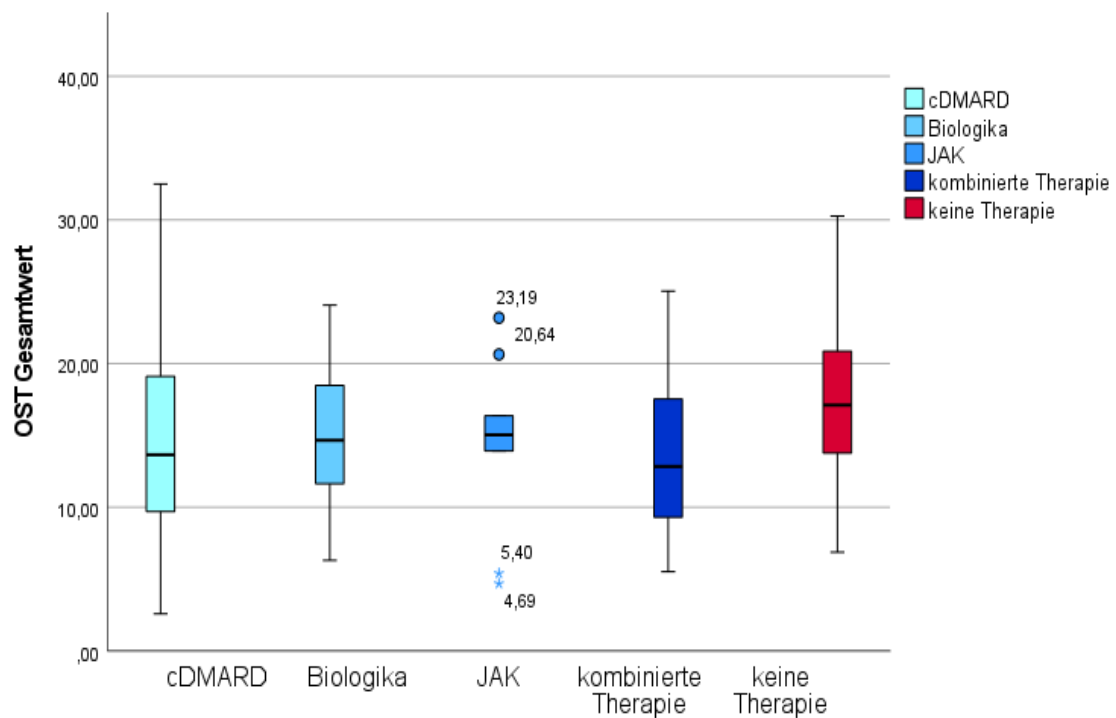


Abbildung 23: Boxplots der OST-Gesamtwerte unter unterschiedlichen Therapiestrategien

5. Ergebnisse

5.1.1.5 Patient*innenkollektiv und Kontrollkollektiv im Vergleich

Der OST-Gesamtwert in der Patient*innengruppe lag im Median bei 15,27 (10,77-19,29) und in der Kontrollgruppe bei 10,32 (7,68-13,91) mit einem signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen mit einer moderaten Effektstärke ($U= 5650,5$ ($N_1= 185$, $N_2= 114$), $z=-6,741$, $p < 0,001$, $r= 0,39$).

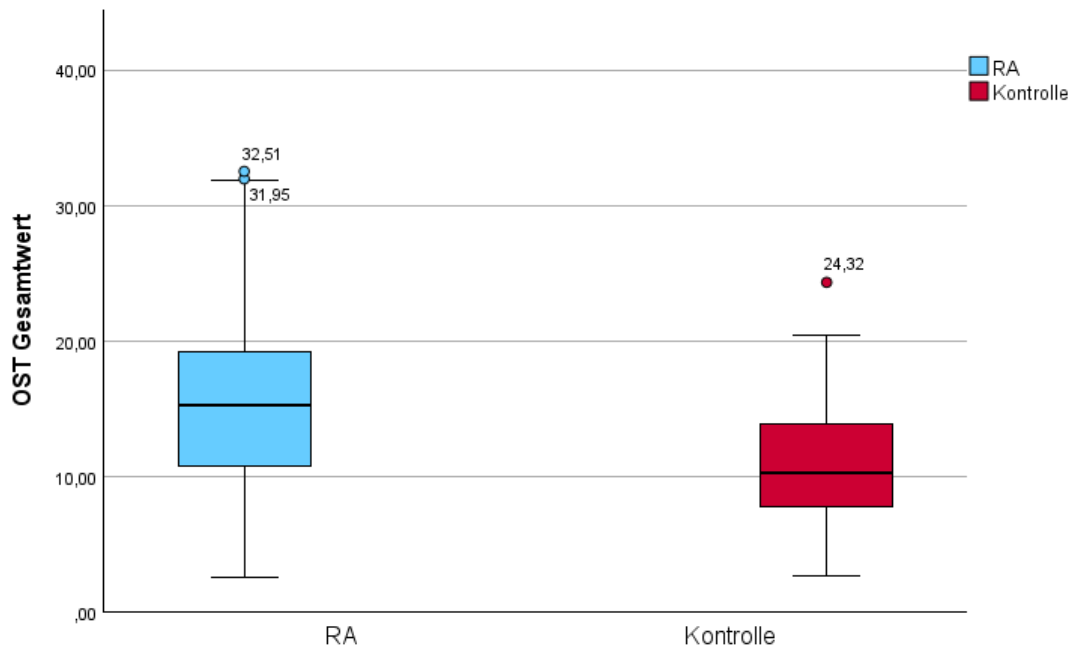


Abbildung 24 Boxplots der OST-Gesamtwerte bei der Patient*innen- und bei der gesunden Kohorte

In der ROC-Analyse der OST-Werte mit der Kontrollgruppe als gesund geltenden Individuen zeigte sich eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,732 (95% CI 0,676-0,788).

Die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität fand sich bei einem OST-Grenzwert von 13,00, errechnet über den Youden-Index. Hier konnte eine Sensitivität von 64,3% und eine Spezifität von 71,9% erreicht werden. Wurden nur die Patient*innen eingeschlossen, die klinisch mindestens ein geschwollenes Gelenk präsentierten, zeigte sich eine AUC von 0,794 (95% CI 0,737- 0,851). Bei einem gleichen *cut-off* von 13,00 wurde dann eine Sensitivität von 75,3% bei gleichbleibender Spezifität erreicht.

5. Ergebnisse

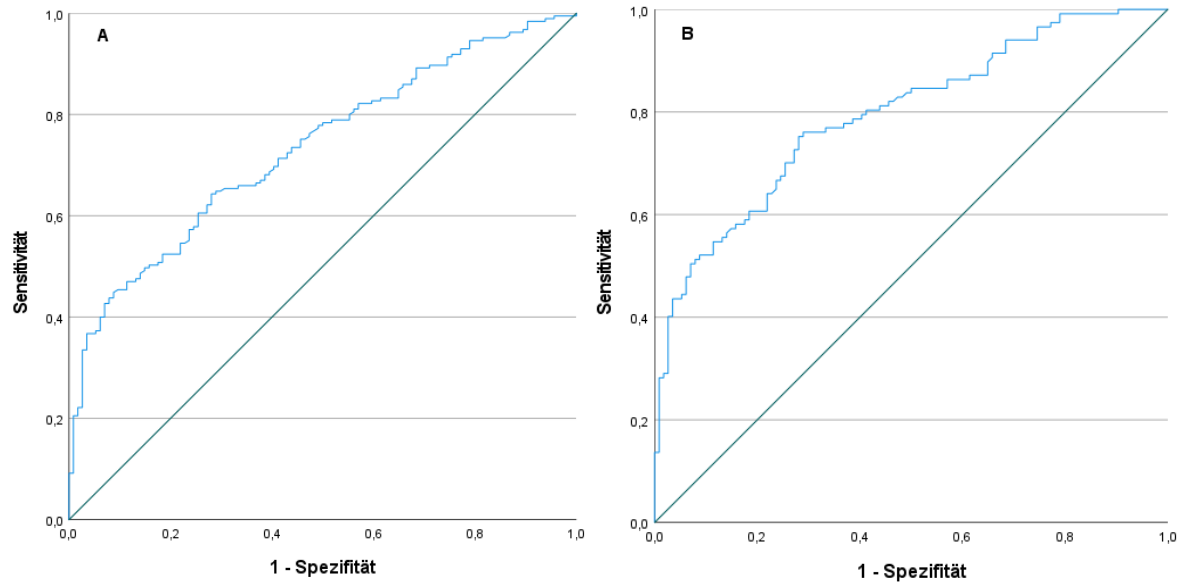


Abbildung 25: ROC-Kurven der OST-Gesamtwerte beim Vergleich zwischen Gesunden und RA-Patient*innen

A: unter Beachtung der gesamten RA-Kohorte; B: unter Beachtung derjenigen RA-Patient*innen, die mindestens ein geschwollenes Gelenk bei der Untersuchung vorwiesen

	Sensitivität	Spezifität	Errechneter Grenzwert für OST
Alle RA Patient*innen vs. Kontrollen	64,3%	71,9%	13,00
Alle RA Patient*innen mit mindestens einem geschwollenen Gelenk vs. Kontrollen	75,3%	71,9%	13,00

Tabelle 18: Grenzwertberechnung der OST-Gesamtwerte

der Grenzwert wurde mittels Youden-Index ermittelt und gibt die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität an sowie den dazugehörigen Grenzwert für den OST-Gesamtwert

5.1.1.6 Störfaktorenanalyse

In die Regressionsanalyse wurden anthropometrische Patient*inneneigenschaften eingeschlossen, wie Alter, Geschlecht, BMI, der Handgelenksumfang sowie die durch die Hände bedeckte Fläche des HandScan (Handfläche). Für die Gesunden zeigte sich hier ein signifikanter Einfluss auf die errechneten OST-Werte durch den BMI und das Geschlecht. Es konnte im Modell gezeigt werden, dass ein höherer BMI zu höheren OST-Werten führte. Ebenso hatte das männliche Geschlecht Einfluss auf signifikant höhere OST-Werte.

In der Patient*innenkohorte konnte keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter Einfluss auf die OST-Messung nachgewiesen werden (vergleiche hierzu die Ergebnisse der Regressionsanalyse in Tabelle [19]).

Es erfolgte daher erneut eine ROC-Kurvenanalyse auf Patient*innenebene nach Geschlechtern getrennt zur Errechnung von geschlechterspezifischen Grenzwerten der OST-Messung. Hier zeigte sich bei den Frauen eine Fläche unter der Kurve von 0,727 (95%-CI: 0,661-0,794) und bei Männern von 0,716 (95%-CI: 0,608-0,825). Einen deutlichen Unterschied in den beiden Gruppen konnte man bei der Betrachtung der errechneten Grenzwerte sehen. Bei der nach Youden-Index berechneten besten Kombination aus Sensitivität und Spezifität erreichten die OST-Messungen bei den Frauen eine Sensitivität von 52,5% bei einer Spezifität von 85,2% mit einem *cut-off* von 13,00. Bei den Männern hingegen lag der beste Grenzwert bei 15,77 mit einer Sensitivität von 73,0% und einer Spezifität von 69,2%. Bei dem zuvor errechneten Grenzwert von 13,00 resultierte dies bei den Männern in einer Sensitivität von 87,3% mit einer Spezifität von 26,9% (vergleiche hierzu Abbildung [26] und Tabelle [20]).

5. Ergebnisse

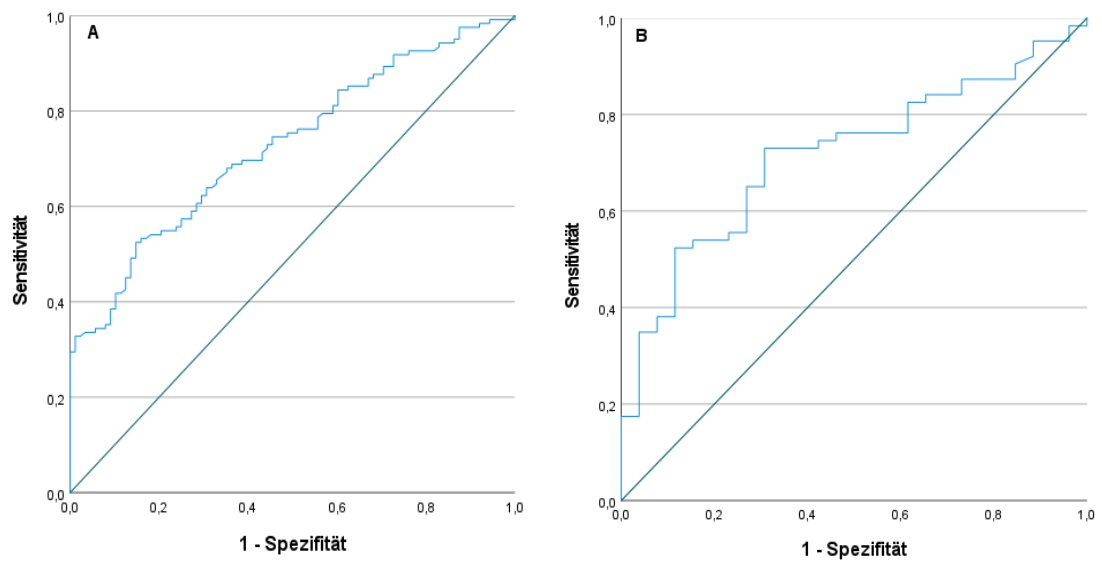


Abbildung 26: ROC-Kurven der OST-Gesamtwerte beim geschlechtergetrennten Vergleich zwischen Gesunden und RA-Patient*innen

A: unter Betrachtung der gesunden und erkrankten Frauen; B: unter Betrachtung der gesunden und erkrankten Männer

5. Ergebnisse

Gesunde Kontrollen			
	Einfluss auf OST-Wert		
Variable	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler
<i>Konstante</i>	11,76		
<i>Alter</i>	0,014	0,04	0,031
<i>Geschlecht</i>	-6,035*	-0,572	1,292
<i>BMI</i>	0,222*	0,273	0,091
<i>Handfläche</i>	0,088	0,126	0,101
<i>Handgelenksumfang</i>	-0,475	0,138	0,466
<i>R²</i>	0,398		
<i>Korrigiertes R²</i>	0,364		
<i>F</i>	11,891*		
RA Kohorte			
Variable			
<i>Konstante</i>	-20,621		
<i>Alter</i>	0,068	0,121	
<i>Geschlecht</i>	-2,783	-0,197	
<i>Handfläche</i>	0,285	0,209	
<i>BMI</i>	-0,091	-0,101	
<i>Geschlecht</i>	1,707	0,429	
<i>R²</i>	0,432		
<i>Korrigiertes R²</i>	0,346		
<i>F</i>	5,028*		
*p<0,05;			

Tabelle 19: Ergebnisse der Regressionsanalyse

*mit *gekennzeichnete Werte sind auf dem angegebenen Signifikanzniveau signifikant; in der gesunden Kohorte konnten Geschlecht und BMI als Störgrößen identifiziert werden*

5. Ergebnisse

Alle RA Patient*innen	Sensitivität	Spezifität	Errechneter Grenzwert für OST
Frauen			
Festgelegter Grenzwert bei 13,00	41,8%	85,2%	13,00
Beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität	41,8%	85,2%	13,00
Männer			
Festgelegter Grenzwert bei 13,00	87,3%	26,9%	13,00
Beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität	73,0%	69,2%	15,77
Alle RA Patient*innen mit mindestens einem geschwollenen Gelenk			
Frauen			
Festgelegter Grenzwert bei 13,00	69,3%	85,2%	13,00
Beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität	70,7%	84,1%	12,75
Männer			
Festgelegter Grenzwert bei 13,00	85,7%	26,9%	13,00
Beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität	52,4%	88,5%	18,14

Tabelle 20: Geschlechterbezogene Grenzwertberechnung der OST-Gesamtwerte zum einen bei einem festgelegten Grenzwert von 13,00, zum anderen in der bestmöglichen Kombination aus Sensitivität und Spezifität identifiziert über den Youden-Index

5.1.2 Auswertung des Subkollektivs der Ultraschallkohorte

5.1.2.1 Deskriptive Statistik

In der Gruppe der 75 Patient*innen, die eine Untersuchung mit dem Ultraschallgerät erhalten hatten, zeigte sich eine Geschlechterverteilung von 48 Frauen und 27 Männern in einem Alter von 61 Jahren (54-72 Jahre IQR). Der BMI lag im Median bei 27,78 kg/m² (23,88-31,62 kg/m² IQR). An Vorerkrankungen zeigte sich bei 33 eine arterielle Hypertonie, bei 9 ein Diabetes mellitus Typ 2 und bei 12 ein Raynaudsyndrom. 27 der Patient*innen waren Raucher*innen.

In der Analyse der Größe der Hand zeigte sich eine prozentual bedeckte Fläche von 65,13% (60,14-73,84% IQR). Bei 19 dieser Patient*innen wurde der Umfang der Handgelenke gemessen. Hier zeigte sich im Median ein Umfang von 18,5 cm (17,5-20,0 cm IQR).

In der Ultraschalluntergruppe handelte es sich in 76% der Fälle um eine rheumafaktorpositive und in 72% der Fälle um eine Anti-ccP positive RA. Die Erkrankungsdauer dieser Gruppe lag im Median bei 3 Jahren (0-13 Jahre IQR).

Auf den Röntgenaufnahmen dieser Gruppe zeigten sich bei 29 Patient*innen bereits Erosionen, 19 Patient*innen hatten zusätzliche eine Arthrose und 3 Patient*innen auch eine CPPD. Von einer Patientin gab es keine Röntgenvoraufnahmen zur Befundung.

Zum Untersuchungszeitpunkt wiesen die Patient*innen durchschnittlich 6,5 schmerzhaft (2-12 IQR) und 4 geschwollene (1-8 IQR) Gelenke auf. Bei jeweils drei Patient*innen wurde kein Gelenkstatus erhoben. Die Schmerzintensität wurde auf der VAS bei 55mm (30-70 IQR) im Median angegeben. Bei einer BSG von durchschnittlich 22 mm/h (12-50 mm/h IQR) und einem CRP-Wert von durchschnittlich 7,95 mg/dl (2,3-25,69 mg/dl IQR) ergaben sich Medianwerte für den DAS28-BSG von 4,7 (3,63-5,85 IQR, 3 fehlend) und den DAS28-CRP von 4,49 (3,29-5,71 IQR, 3 fehlend).

Es befanden sich 7 Patient*innen in Remission und 4 Patient*innen in der Gruppe mit niedriger Krankheitsaktivität nach dem DAS28-BSG. 31 Patient*innen zeigten eine moderate Aktivität bei einem DAS28-BSG zwischen 3,2-5,1 und 30 Patient*innen hatten eine hohe Krankheitsaktivität.

5. Ergebnisse

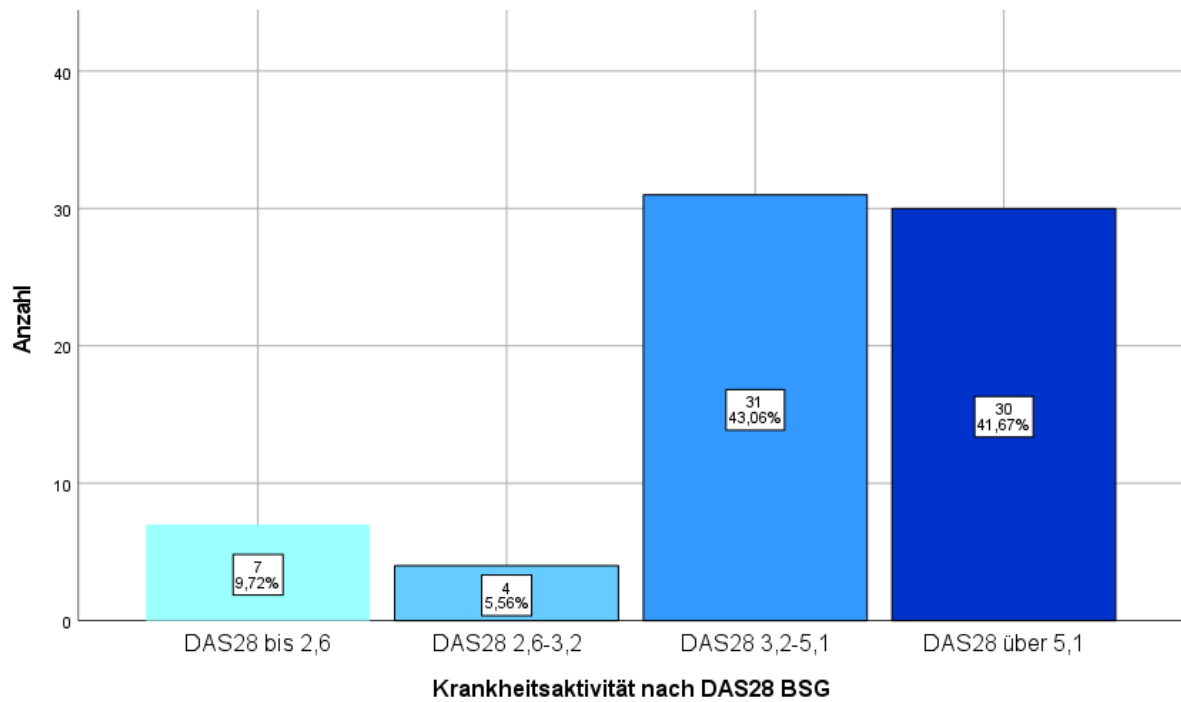


Abbildung 27: Anzahl der Patient*innen mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität nach DAS28-BSG

Gemessen am DAS28-CRP befanden sich 10 der Teilnehmer*innen in Remission, 7 hatten lediglich eine geringe Krankheitsaktivität, 34 wiesen eine moderate und 21 eine hohe Krankheitsaktivität auf.

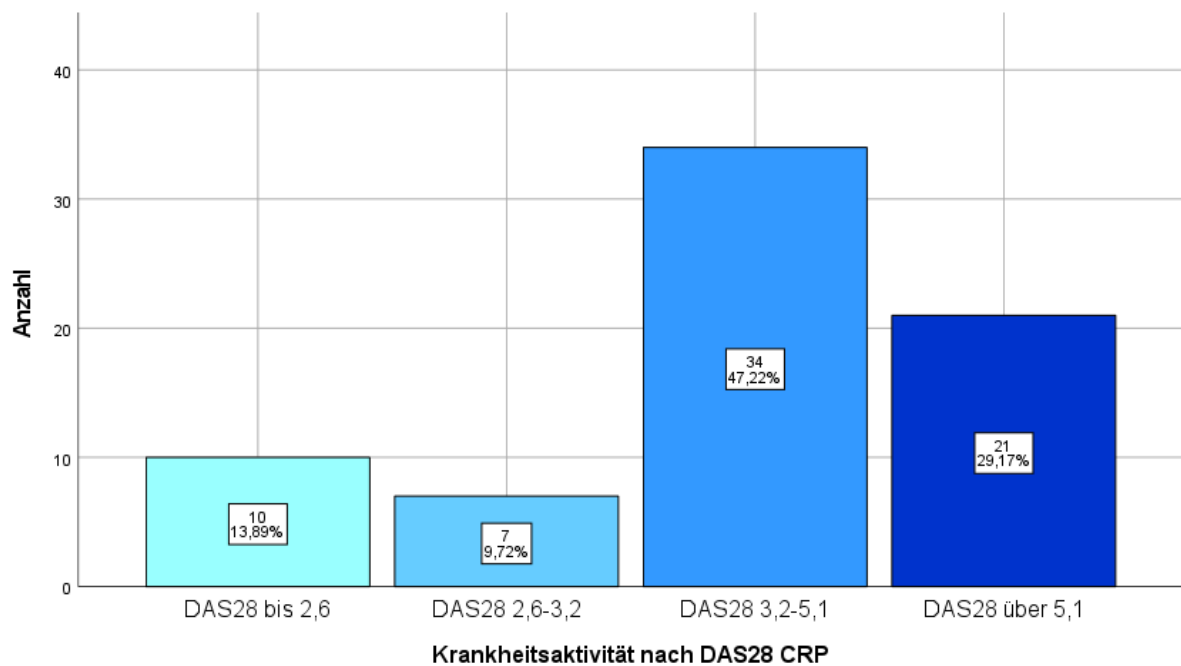


Abbildung 28 Anzahl der Patient*innen mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität nach DAS28-CRP

5. Ergebnisse

In diesen relativ kleinen Subgruppen konnte nur bei den OST-Werten ein signifikanter Unterschied gezeigt werden, bei denen ein Vergleich mit der Gruppe der hohen Krankheitsaktivität erfolgte (hier jeweils signifikant mit moderater bis hoher Effektstärke, vergleiche Tabelle [21]). Auch die Gruppe mit DAS28-Werten zwischen 3,2-5,1 zeigte signifikant höhere OST-Werte als die gesunden Kontrollen. In der Gruppe, welche nach DAS28-CRP nicht aber nach DAS28-BSG in Remission war, zeigte sich auch ein Unterschied zu der Kontrollgruppe.

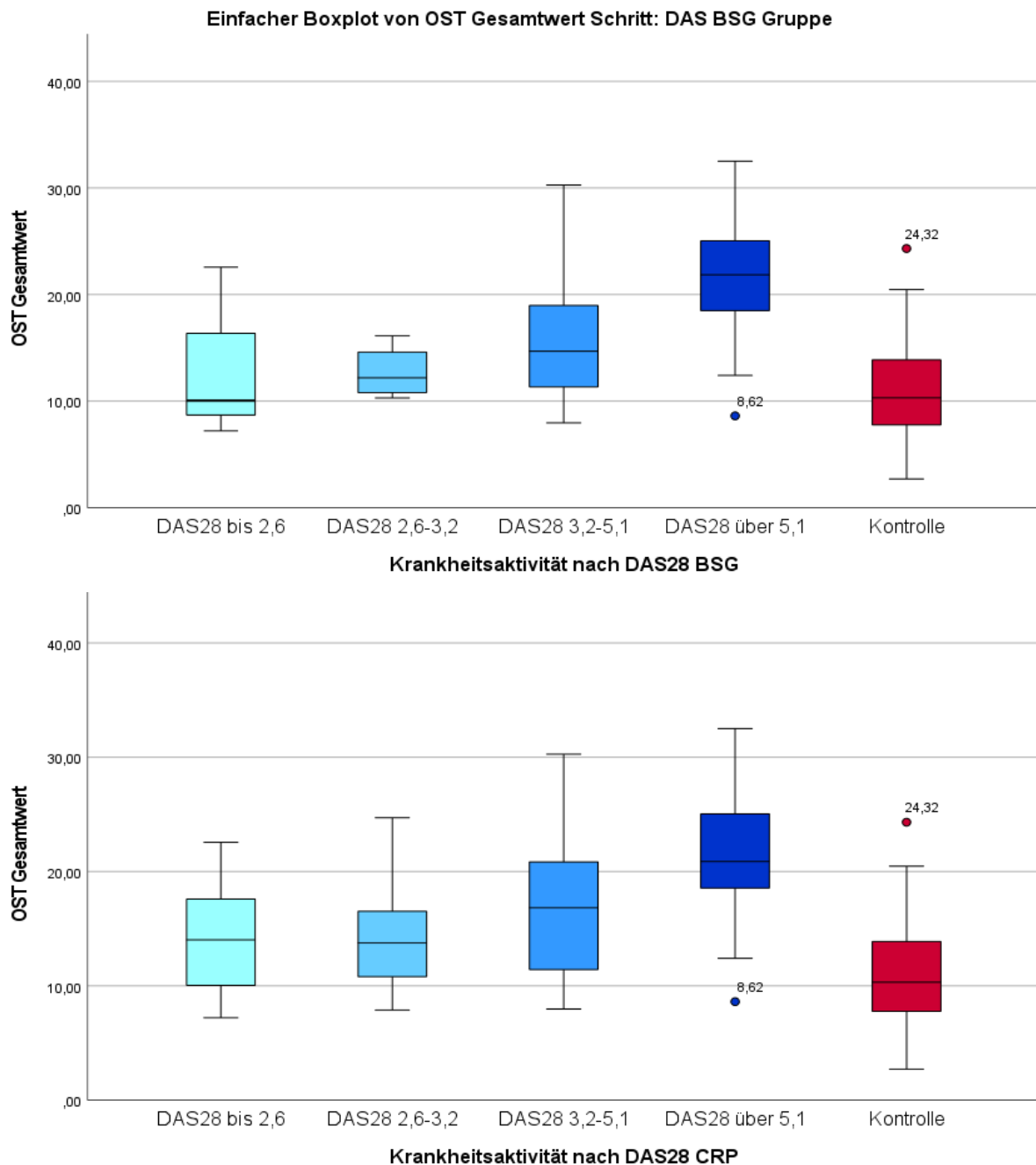


Abbildung 29: Boxplots der OST-Gesamtwerte aufgeteilt nach Krankheitsaktivität im oberen Bild erfolgte die Aufteilung nach DAS28-BSG, im unteren Bild nach dem DAS28-CRP

5. Ergebnisse

Vergleichsgruppen	Gemessen am DAS28-BSG		Gemessen am DAS28-CRP	
	Signifikanz p	Effektstärke r	Signifikanz p	Effektstärke r
Kontrolle – Remission	0,44		0,035*	0,19
Kontrolle – niedrige Krankheitsaktivität	0,24		0,096	
Kontrolle- mittlere Krankheitsaktivität	<0,001*	0,38	<0,001*	0,44
Kontrolle-hohe Krankheitsaktivität	<0,001*	0,60	<0,001*	0,53
Remission – niedrige Krankheitsaktivität	0,571		0,92	
Remission - mittlere Krankheitsaktivität	0,145		0,17	
Remission-hohe Krankheitsaktivität	0,004*	0,48	<0,001*	0,56
Niedrige Krankheitsaktivität – mittlere Krankheitsaktivität	0,21		0,299	
Niedrige Krankheitsaktivität- hohe Krankheitsaktivität	0,008*	0,46	0,017*	0,45
mittlere Krankheitsaktivität- hohe Krankheitsaktivität	<0,001*	0,49	0,007*	0,36

Tabelle 21: Vergleich der OST-Werte bei verschiedener Krankheitsaktivität nach DAS28

63 der Patient*innen wurden zum Untersuchungszeitpunkt mit einer mittleren Dosis von 16,25mg (5-30mg IQR) therapiert. 31 Patient*innen erhielten keine antirheumatische Therapie, 22 erhielten eine Therapie mit einem cDMARD, 10 Patient*innen befanden sich unter Biologikatherapie und 4 hatten eine Therapie mit einem JAK-Inhibitor. 7 Patient*innen hatten eine kombinierte Therapie mit mindestens 2 der aufgeführten Substanzklassen.

5. Ergebnisse

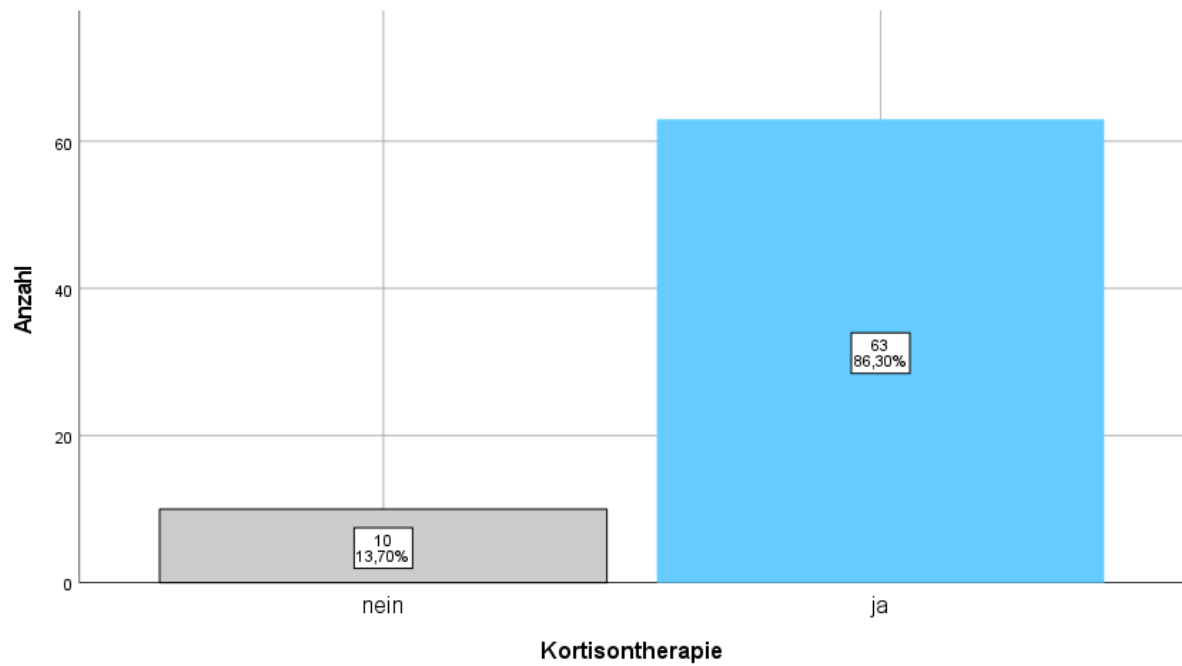


Abbildung 30: Anzahl der mit Kortison behandelten Patient*innen

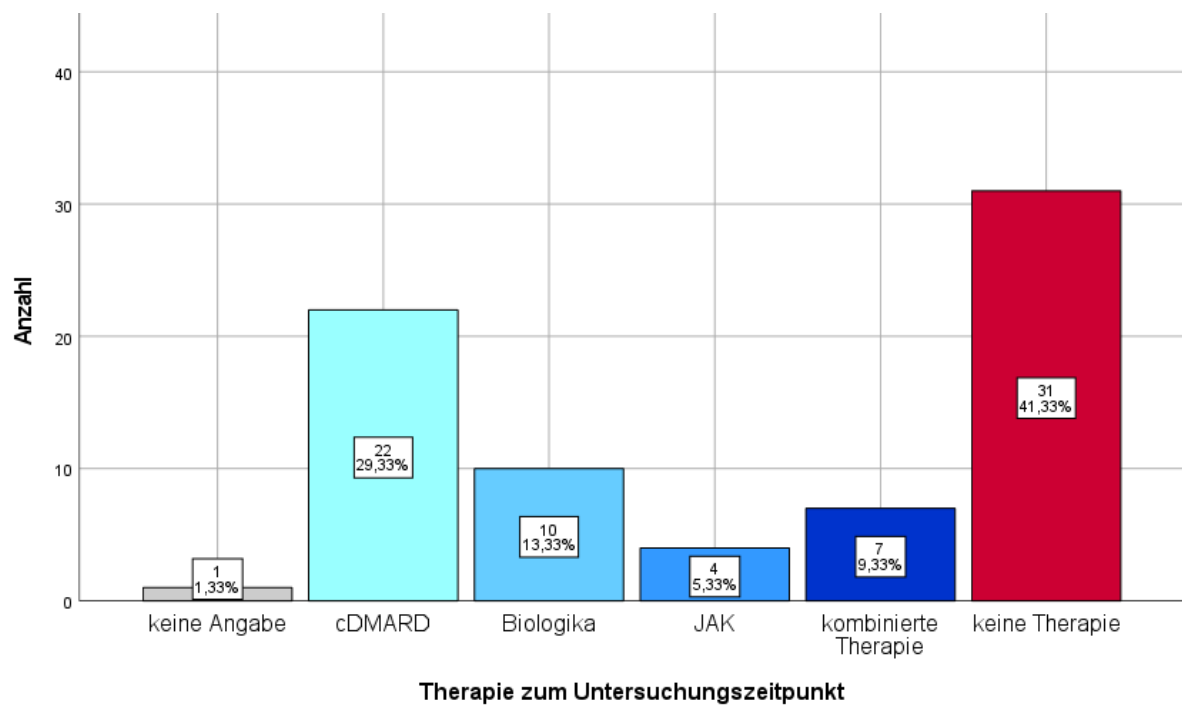


Abbildung 31: Übersicht über eingenommene Therapeutika zum Untersuchungszeitpunkt

5. Ergebnisse

5.1.2.2 Ultraschallkollektiv und Kontrollkollektiv im Vergleich

Im Vergleich mit der gesunden Kohorte zeigten sich in diesem Subkollektiv die gleichen signifikanten Unterschiede wie im Vergleich der gesunden Kohorte mit dem Gesamtkollektiv. Einzig die Anzahl der Raucher*innen war im Subkollektiv signifikant höher als im Kontrollkollektiv, was sich im Gesamtkollektiv nicht bemerkbar gemacht hatte.

	Ultraschallpatient*innen	Kontrollgruppe	Signifikanz
	<i>n=75</i>	<i>n=114</i>	
<i>Geschlecht (weiblich, Anzahl)</i>	48	88	<i>p=0,049*</i>
<i>Alter (in Jahren; IQR)</i>	61 (54-72)	51(35-57)	<i>p<0,001*</i>
<i>BMI (kg/m²; IQR)</i>	27,78 (23,88-31,62)	25 (21,72-28,55)	<i>p=0,002*</i>
<i>Hypertonie (Anzahl)</i>	33	20	<i>p<0,001*</i>
<i>Diabetes mellitus Typ 2 (Anzahl)</i>	9	2	<i>p=0,006*</i>
<i>Raynaud (Anzahl)</i>	12	-	-
<i>Raucher (Anzahl)</i>	27	20	<i>p=0,013*</i>
<i>Handfläche (in %; IQR)</i>	65,13 (60,14-73,84%)	60,14 (57,25-65,82)	<i>p<0,001*</i>
<i>Handgelenkumfang (in cm; IQR)</i>	18,5 (17,5-20,0)	16,5 (15,5-17,5)	<i>p<0,001*</i>
<i>OST (IQR)</i>	17,6 (13,08-22,32)	10,32 (7,68-13,91)	<i>p<0,001*</i>

Tabelle 22: Deskriptive Statistik des Ultraschallkollektivs

*Werte mit einem Signifikanzniveau $p<0,05$ wurden als signifikant gewertet und sind mit einem * markiert; die Signifikanz in der nachfolgenden Spalte gibt jeweils signifikante Unterschiede in den einzelnen Gruppen an*

Der OST-Gesamtwert lag hier im Median bei 17,6 (13,08-22,32 IQR) und war auch im Ultraschallkollektiv signifikant höher im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte mit starker Effektstärke ($U= 1568,00$ ($N_1= 75$, $N_2= 114$), $z=-7,357$, $p< 0,001$, $r=0,54$).

5. Ergebnisse

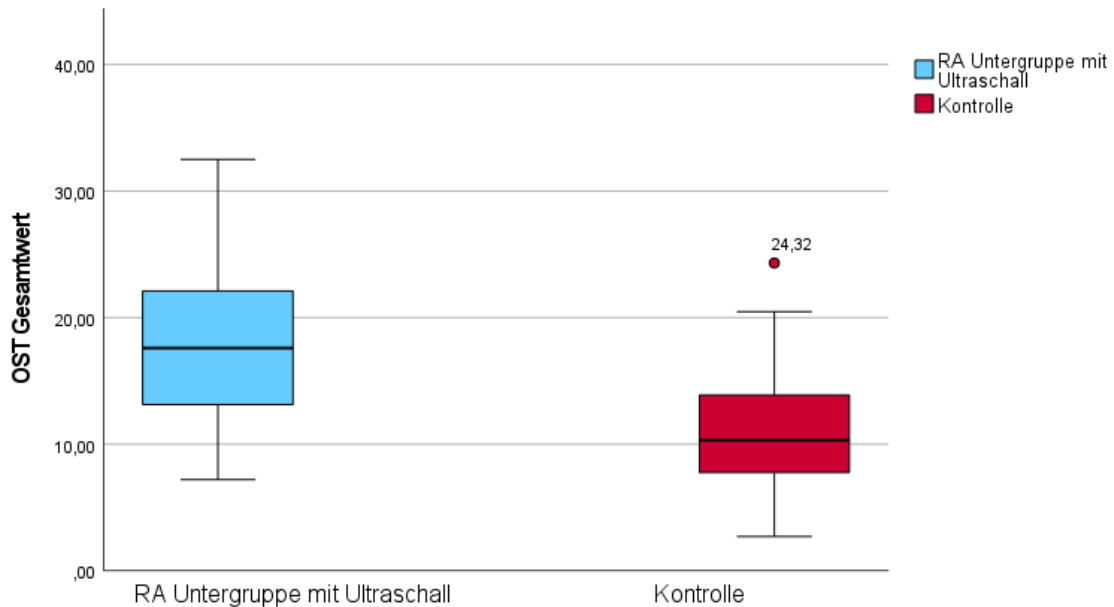


Abbildung 32: Boxplots der OST-Gesamtwerte von den Ultraschall-Patient*innen und von der gesunden Kohorte

Die AUC konnte hier mit 0,817 errechnet werden (95% CI: 0,755-0,878). Dies bedeutete für einen idealen Grenzwert von 13,00 eine Sensitivität von 76,0% mit einer Spezifität von 71,9% nach dem Youden-Index. Bei einer festgesetzten Sensitivität von 75% errechnete sich eine Spezifität von 71,9% bei einem Grenzwert von 13,13 in der OST-Messung. Bei einer vorgegebenen Spezifität von 90% ergab sich ein Grenzwert von 16,27 mit einer Sensitivität von 56,0%.

			Sensitivität	Spezifität	Errechneter Grenzwert für OST
Beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität			76,0%	71,9%	13,00
Festgelegte Sensitivität bei 75%			75%	71,9%	10,78
Festgelegte Spezifität bei 90%			56,0%	90%	16,27

Tabelle 23: Grenzwertberechnung der OST-Gesamtwerte im Ultraschall-Subkollektiv

5.1.2.3 *Ultraschallkollektiv und RA-Kollektiv im Vergleich*

Im Vergleich des Ultraschallsubkollektivs mit den Patient*innen, die keinen Ultraschall erhalten hatten, zeigten sich zwar bis auf das Rauchverhalten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der anthropometrischen Daten und der Vorerkrankungen, jedoch konnte eine deutlich höhere Krankheitsaktivität festgestellt werden. Dies zeigte sich in signifikanten Unterschieden bei den Angaben auf der Schmerzskala, bei mehr schmerzhaften und geschwollenen Gelenken aber auch in den erhobenen Blutwerten und somit auch mit erhöhten DAS28-Werten. Dagegen zeigten sich keine Unterschiede in der Erkrankungsdauer oder in der Kortisoneinnahme (vergleiche Tabelle [24]).

Dementsprechend bestanden im Subkollektiv die gleichen signifikanten Korrelationen mit Alter, BMI, Handgröße und Handgelenksumfang wie im Gesamtkollektiv im ähnlichen Ausmaß.

Die Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ2 oder das Vorliegen eines Raynaudsyndroms sowie regelmäßiger Nikotinkonsum machten auch in der Untergruppe der RA Patient*innen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der OST-Gesamtwerte (jeweils $p>0,05$).

Auch bei Pathologien auf Röntgenbildern konnte wie im Gesamtkollektiv kein signifikanter Zusammenhang mit OST-Werten gesehen werden (jeweils $p>0,05$).

Ebenfalls konnte keine signifikante Veränderung der OST-Werte durch eine seronegative oder seropositive RA gesehen werden und auch die Kortisoneinnahme beeinflusste die OST-Werte nicht signifikant (jeweils $p>0,05$).

5. Ergebnisse

	Ultraschallpatient*innen n=75	RA Patient*innen ohne Ultraschall n=110	Signifikanz
Geschlecht (weiblich, Anzahl)	48	74	$p=0,646$
Alter (in Jahren; IQR)	61 (54-72)	60 (54-68,25)	$p=0,432$
BMI (kg/m ² ; IQR)	27,78 (23,88-31,62)	25,84 (24,34-30,59)	$p=0,342$
Hypertonie (Anzahl)	33	43	$p=0,506$
Diabetes mellitus Typ 2 (Anzahl)	9	13	$p=0,970$
Raynaud (Anzahl)	12	28	$p=0,126$
Raucher (Anzahl)	27	24	$p=0,035^*$
Handfläche (in %; IQR)	65,13 (60,14-73,84%)	62,29 (57,10-71,44)	$p=0,061$
Handgelenkumfang (in cm; IQR)	18,5 (17,5-20,0)	19,00 (16,23-19,38)	$p=0,0515$
OST (IQR)	17,6 (13,08-22,32)	14,12 (9,61-18,18)	$p<0,001^*$
Rheumafaktor positiv	57	84	$p=0,955$
Anti-ccP positiv	54	78	$p=0,872$
Zeit seit Erstdiagnose (in Jahren; IQR)	3 (0-13)	3 (1,5-15)	$p=0,892$
Kortisontherapie	63	81	$p=0,065$
TJC (IQR)	6,5 (2-12)	1 (0-5,5)	$p<0,001^*$
SJC (IQR)	4 (1-8)	1 (0-2)	$p<0,001^*$
VAS (IQR)	55 (30-70)	30 (12,5-60,0)	$p<0,001^*$
BSG (in mm/h; IQR)	22 (12-50)	17 (10-32)	$p=0,041^*$
CRP (in mg/dl; IQR)	7,95 (2,3-25,69)	2,77 (1,51-7,72)	$p<0,001^*$
DAS28 BSG (IQR)	4,7 (3,63-5,85)	3,30 (2,27-4,25)	$p<0,001^*$
DAS28 CRP (IQR)	4,49 (3,29-5,71)	2,7 (1,73-3,96)	$p<0,001^*$
Erosionen	29	39	$p=0,782$
Arthrose	19	39	$p=0,107$
CPPD	3	3	0,662

Tabelle 24: Vergleich des Ultraschallkollektivs mit dem Gesamtkollektiv

*Werte mit einem Signifikanzniveau $p<0,05$ wurden als signifikant gewertet und sind mit einem * markiert; die Signifikanz in der nachfolgenden Spalte gibt jeweils signifikante Unterschiede in den einzelnen Gruppen an*

5. Ergebnisse

5.1.2.4 OST-Messungen und Ultraschallscores

Die Ultraschalluntersuchung zeigte folgende Ergebnisse: Bei den Patient*innen konnten im Median bei 4 (1-8 IQR) der untersuchten 22 Gelenke eine Pathologie im Greyscaleultraschall festgestellt werden (GSUS Count), im Powerdopplerultraschall wiesen ebenfalls durchschnittlich 4 (1-10 IQR) Gelenke Auffälligkeiten auf (PDUS Count). Damit zeigten sich im Combined Count durchschnittlich 4 (1-7 IQR) Gelenke mit gleichzeitig vorliegenden Auffälligkeiten in beiden Ultraschallmodalitäten. Im PDUS Index ergab sich ein Median von 7 (2-16 IQR) und für den Combined Index zeigte sich ein Medianwert von 12 (3-22 IQR). Die Auflistung der einzelnen Auswertungsmethoden der Ultraschallpathologien auf Patient*innenebene findet sich auch in Tabelle [25].

Name des Scores	Definition des Scores	Medianwerte (IQR)
GSUS Count	Anzahl aller Gelenke mit pathologischem GSUS-Befund	4 (1-8)
PDUS Count	Anzahl aller Gelenke mit pathologischem PDUS-Befund	4 (1-10)
PDUS Index	Summe der Grade der Entzündung bei Gelenken mit pathologischem PDUS-Befund	7 (2-16)
Combined Count	Anzahl der Gelenke mit pathologischem GSUS- und gleichzeitig pathologischem PDUS-Befund	4 (1-7)
Combined Index	Summe des GSUS Count und des PDUS Index	12 (3-22)

Tabelle 25: Einzelne Ultraschallscores mit ihren Definitionen und Medianwerten

Zwischen den OST-Gesamtwerten und allen berechneten Ultraschallscores ergaben sich signifikante moderate bis starke Korrelationen (vergleiche Tabelle [26] und Abbildungen [33] und [34]).

5. Ergebnisse

OST-Gesamtwert	
GSUS Count	$\rho=0,670^*$
PDUS Count	$\rho=0,551^*$
PDUS Index	$\rho=0,543^*$
Combined Count	$\rho=0,627^*$
Combined Index	$\rho=0,602^*$

* $p<0,001$;

Tabelle 26: Korrelationen zwischen den einzelnen Ultraschallscores und dem OST-Gesamtwert
 ρ bezeichnet Spearman's Korrelationskoeffizient, p bezeichnet das Signifikanzniveau; mit * gekennzeichnete Werte wurden als signifikant gewertet

5. Ergebnisse

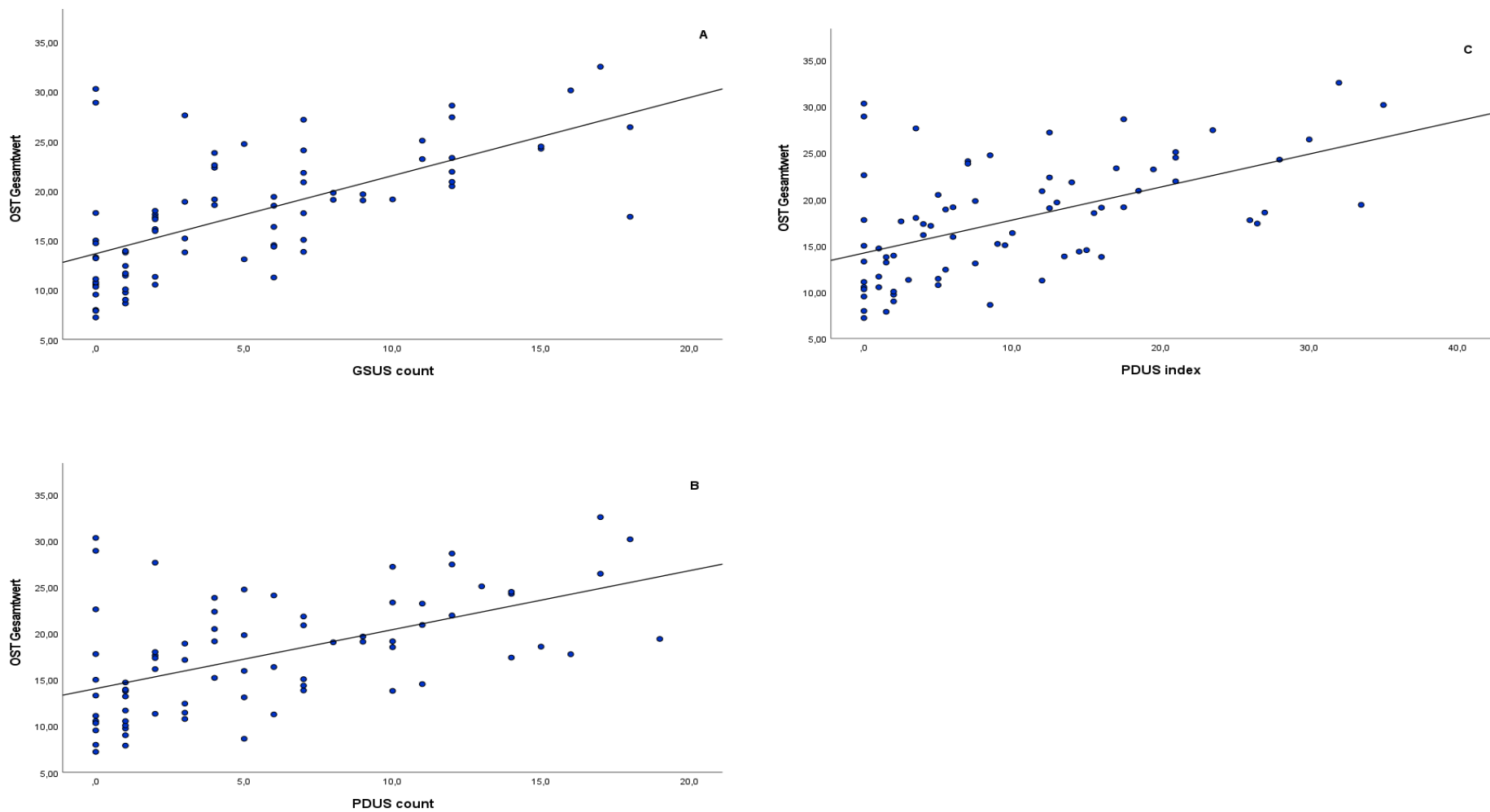


Abbildung 33: Korrelationen zwischen den OST-Gesamtwerten und den einzelnen Ultraschallscores

A: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem GSUS Count; B: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem PDUS Count; C: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem PDUS Index

5. Ergebnisse

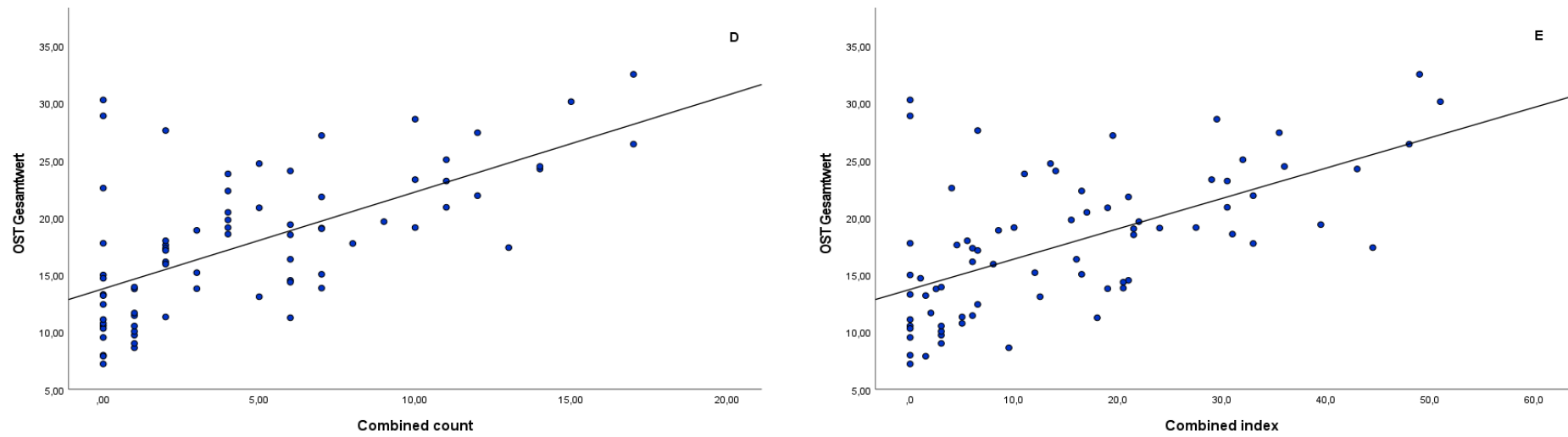


Abbildung 34: Korrelationen zwischen den OST-Gesamtwerten und den einzelnen Ultraschallscores

D: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem Combined Count; E: Korrelation zwischen dem OST-Gesamtwert und dem Combined Index

5. Ergebnisse

48,0% der Patient*innen wiesen am Handgelenk eine Tenosynovitis auf. Davon zeigte sich der OST-Gesamtwert bei denjenigen mit Tenosynovits signifikant höher mit 19,05 (14,64-22,96 IQR) im Vergleich zu den Patient*innen ohne Tenosynovitis mit 14,69 (10,52-22,32 IQR) (vergleiche hierzu auch Abbildung [35]), jedoch insgesamt nur mit einer schwachen Effektstärke von $r=0,26$.

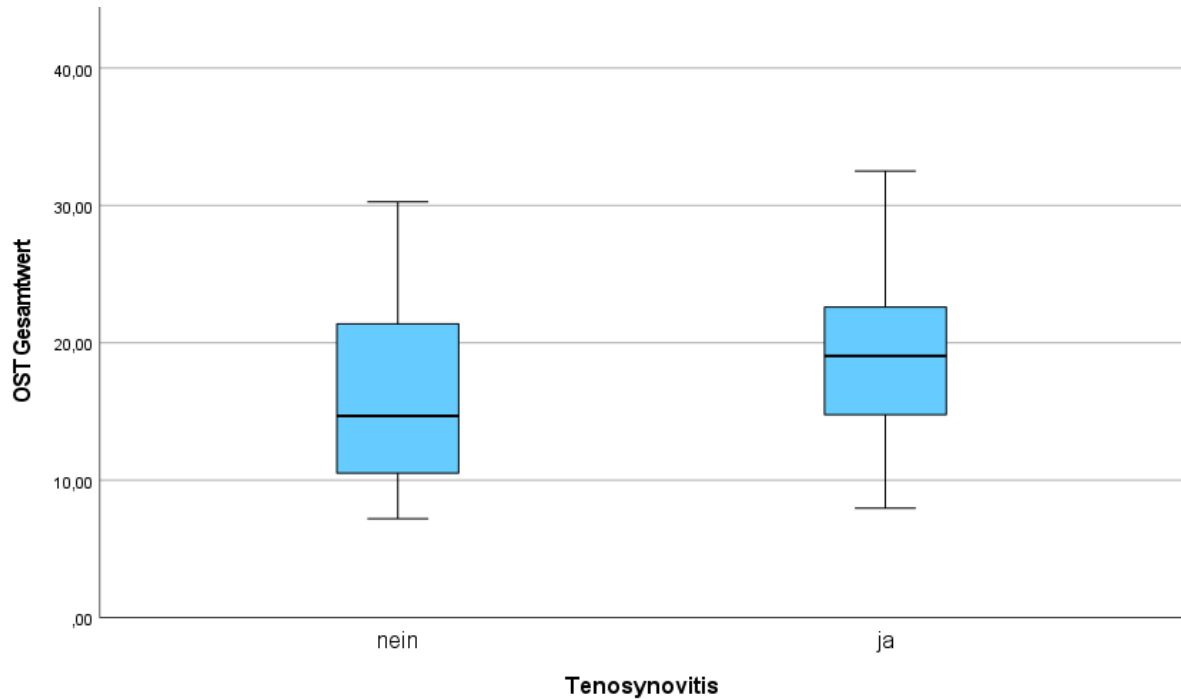


Abbildung 35: Boxplots der OST-Werte der Patient*innen mit und ohne Tenosynovitis

5.2 Ergebnisse auf Gelenkebene

5.2.1 Bewertung der Einzelgelenkmessungen des Gesamtkollektivs

Im RA-Kollektiv konnten 332 Handgelenke, 1783 MCP und 1776 PIP mittels OST untersucht werden. Die fehlenden Werte erklären sich hier über die ausgeschlossenen Gelenke bei Deformation oder Ringträgern. Auf Gelenkebene ergab sich ein Medianwert von 0,66 (0,32-1,01 IQR) für den OST-Einzelwert. Auf die einzelnen Gelenkarten aufgeteilt errechnete sich der Median für die Handgelenke bei 0,71 (0,29-1,15 IQR, 38 Werte fehlend), für die MCP bei 0,66 (0,32-1,03 IQR, 67 Werte fehlend) und bei 0,66 (0,32-0,98 IQR, 74 Werte fehlend) für die PIP.

Bei der gesunden Kontrollgruppe konnten insgesamt 226 OST-Messungen der Handgelenke sowie jeweils 1140 der MCP bzw. PIP erfolgen. Für die Einzelgelenke ergab sich ein medianer OST-Einzelwert von 0,45 (0,14-0,76 IQR). Auf die einzelnen Gelenktypen verteilt errechnete sich der OST für die Handgelenke im Median bei 0,50 (0,19-0,83 IQR), für die MCP bei 0,50 (0,19-0,80 IQR) und für die PIP bei 0,38 (0,08-0,70 IQR).

Gelenktyp	RA-Kohorte	Kontrollkohorte	Signifikanz <i>p</i>	Effektstärke <i>r</i>
	Median der OST- Werte (IQR)	Median der OST -Werte (IQR)		
Alle Einzelgelenke	0,66 (0,32-1,01)	0,45 (0,14-0,76)	<0,001*	0,22
Handgelenke	0,71 (0,29-1,15)	0,50 (0,19-0,83)	<0,001*	0,18
MCP	0,66 (0,32-1,03)	0,50 (0,19-0,80)	<0,001*	0,17
PIP	0,66 (0,32-1,01)	0,45 (0,14-0,76)	<0,001*	0,27

*Tabelle 27: OST-Einzelwerte aller Gelenke und nach Gelenkgruppen als Signifikanz auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ ist angegeben, wie sich die Mediane der verglichenen Gruppen unterscheiden und mit welcher Effektstärke (*r*)*

Auf Gelenkeben ohne weitere Differenzierung nach Gelenktyp zeigte sich in der Kontrollkohorte weiterhin ein signifikant niedrigerer OST-Wert als im RA-Kollektiv mit schwacher Effektstärke (Vergleiche Boxplot in Abbildung [36]).

5. Ergebnisse

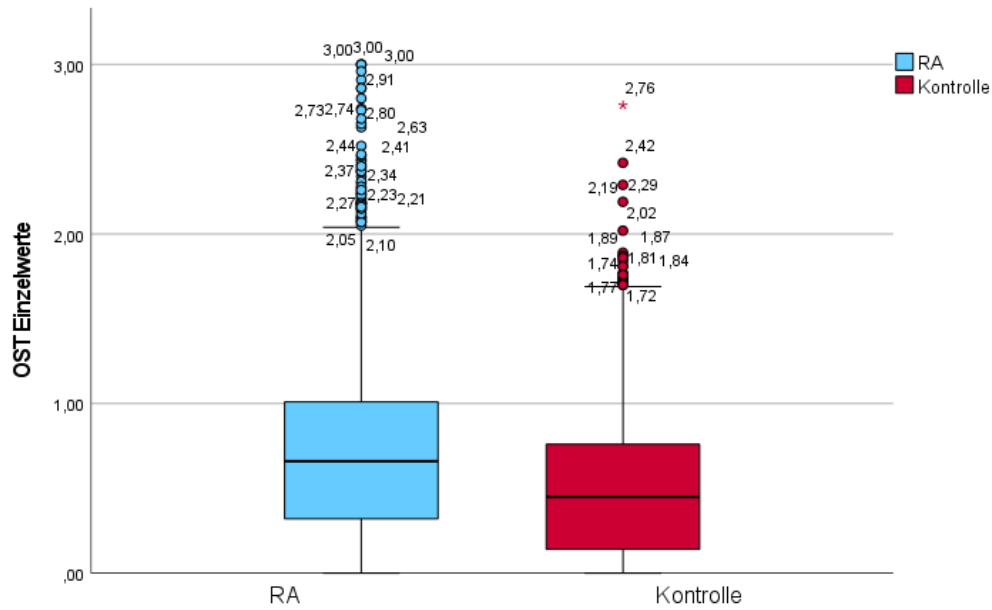


Abbildung 36: Boxplots aller OST-Einzelwerte bei Gesunden und RA-Erkrankten

Der Unterschied blieb auch in der Analyse nach den einzelnen Gelenkgruppen sortiert signifikant bestehen, die Effektstärke zeigte sich anhaltend schwach, vor allem bei den Handgelenken und MCP. Eine leicht gebesserte Effektstärke zeigte sich in der Untersuchung der PIP (vergleiche hierzu Abbildung [37] und Tabelle [27]).

5. Ergebnisse

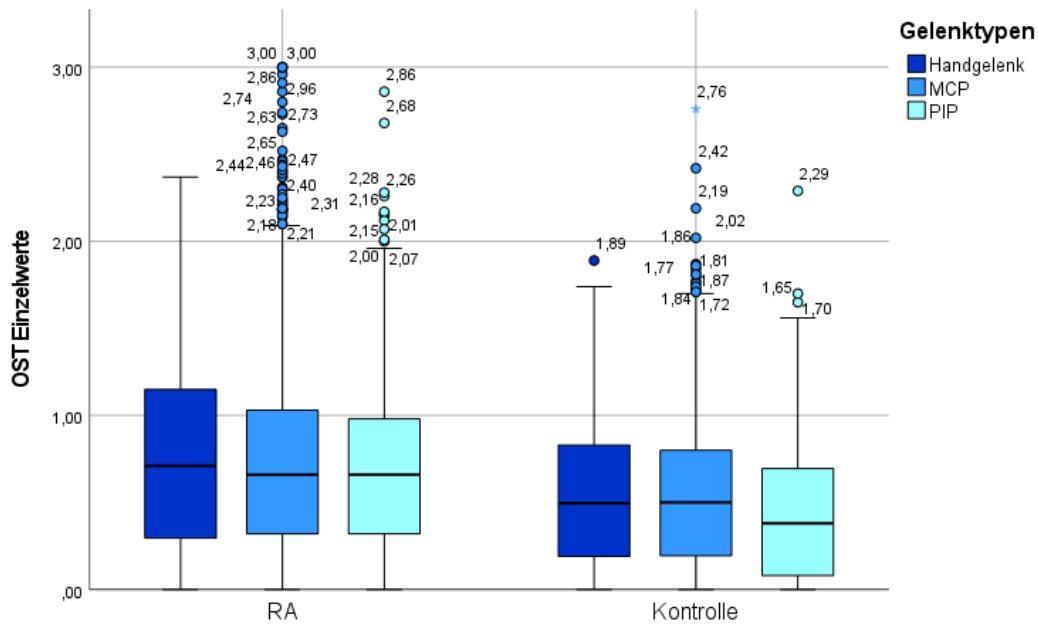


Abbildung 37: Boxplots der OST-Einzelwerte nach Gelenkregionen bei Gesunden und RA-Patient*innen

In den ROC-Analysen konnte für alle Gelenke gemeinsam eine AUC von 0,627 (95% CI: 0,614-0,641) berechnet werden. Die Koordinaten der Berechnung ergaben nach dem Youden-Index einen Einzelgelenkgrenzwert von 0,63 mit einer Sensitivität von 53,2% und einer Spezifität von 65,4%. Bei festgesetzter Sensitivität von 75% ergab sich ein Grenzwert von 0,32 mit einer Spezifität von 38,7%. Bei einer Spezifität von 90% ergab sich eine Sensitivität von 24,1% bei einem Grenzwert von 1,04. Für die Handgelenke zeigte sich eine schlechtere ROC-Analyse mit einer AUC von 0,607 (95%-CI: 0,560-0,653). Die MCP-Gelenke zeigten eine AUC von 0,600 (95%-CI 0,579-0,621) im Vergleich der gesunden Kohorte mit der RA-Kohorte. Schlussendlich ergab sich für die OST-Werte der PIP die beste AUC mit einer Fläche von 0,661 (95%-CI: 0,642-0,681) (Abbildung [38]). In Tabelle [28] sind jeweils die errechneten Grenzwerte der OST nach Gelenktyp aufgeschlüsselt.

5. Ergebnisse

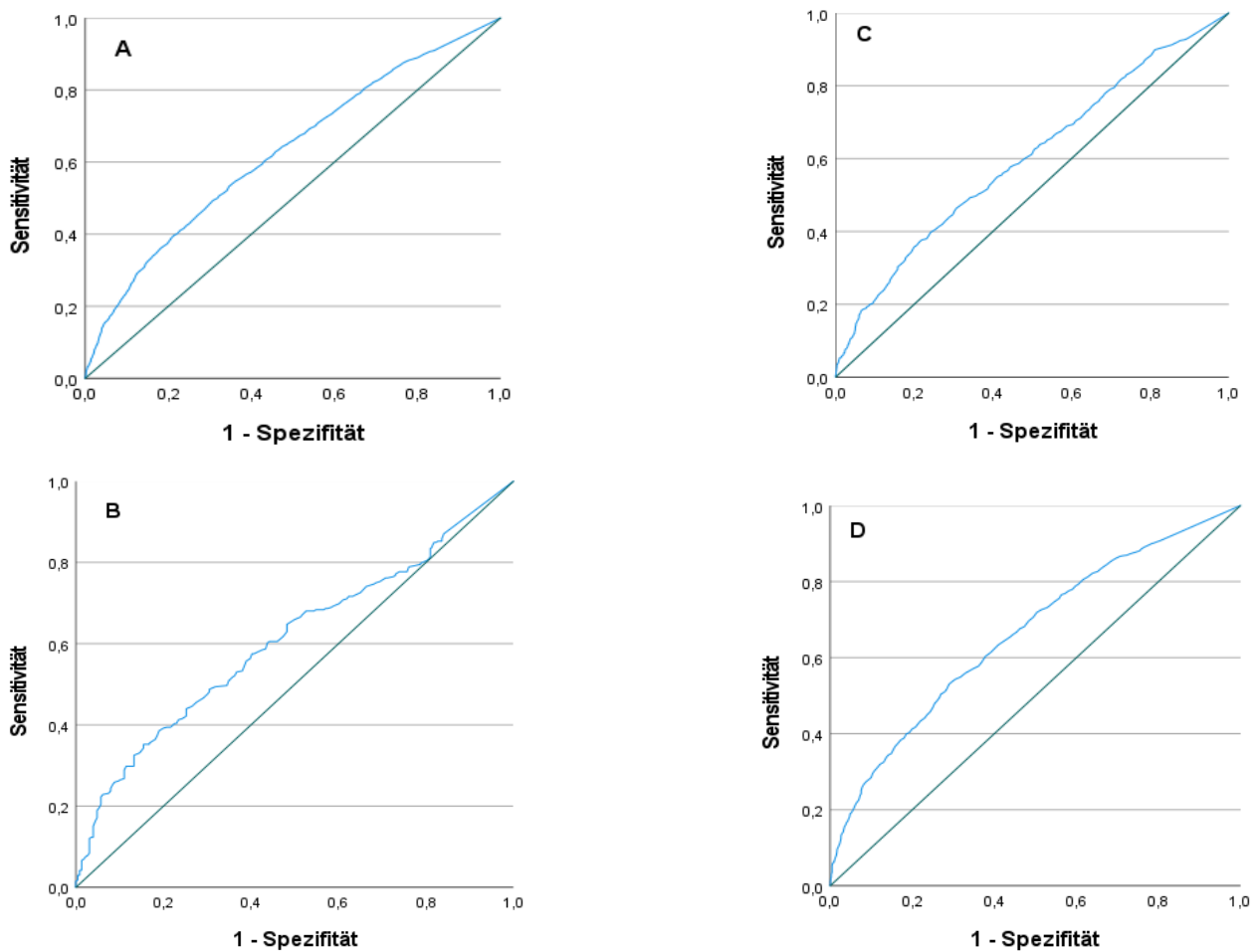


Abbildung 38: ROC-Kurven der OST-Einzelgelenkmessungen

A. ROC-Kurve mit allen Einzelgelenken; B. ROC-Kurve der Handgelenke; C. ROC-Kurve der MCP-Gelenke; D. ROC-Kurve der PIP-Gelenke

5. Ergebnisse

	Sensitivität	Spezifität	Errechneter Grenzwert
Alle Gelenke			
<i>Bester Youden-Index</i>	55,3%	65,4%	0,63
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	38,7%	0,32
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	24,1%	90%	1,04
HG			
<i>Bester Youden-Index</i>	35,2%	84,5%	0,97
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	31,4%	0,30
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	26,5%	90%	1,11
MCP			
<i>Bester Youden-Index</i>	37,1%	78,7%	0,86
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	34,1%	0,32
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	21,4%	90%	1,13
PIP			
<i>Bester Youden-Index</i>	53,0%	28,9%	0,63
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	45,5%	0,33
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	28,5%	90%	0,93

Tabelle 28: Grenzwertberechnung der OST-Einzelgelenkmessungen aller Gelenke und der Gelenkgruppen

Es wurde jeweils die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität mithilfe des Youden-Index ermittelt, zudem die Grenzwerte für eine festgelegte Sensitivität von 75% bzw. eine festgelegte Spezifität von 90%

5.2.2 Auswertung der Einzelgelenkmessungen im Ultraschallkollektiv

An den 75 Ultraschallpatient*innen konnten insgesamt 1650 einzelne Gelenke untersucht werden (150 Handgelenke, 750 MCP und 750 PIP). Für die Einzelwerte aus der OST-Messung mussten 64 Gelenke aus der Analyse ausgeschlossen werden, da die Gelenke entweder nicht vom System erkannt wurden oder durch nicht abnehmbaren Schmuck oder Tattoos die Auswertung nicht regelrecht stattfinden konnte (12 HG, 25 MCP und 27 PIP). Auch fehlten aus der klinischen Untersuchung einzelne Informationen über schmerzhafte und geschwollene Gelenke [TJC 66 Gelenke fehlend (6 HG, 30 MCP und 30 PIP), SJC 69 Gelenke fehlend (6 HG, 30 MCP und 33 PIP)].

Die genaue Aufteilung der untersuchten Gelenke ist in Tabelle [29] einsehbar.

	Alle Gelenke	Handgelenke	MCP	PIP
Untersuchte Gelenke mit US	1650	150	750	750
Untersuchte Gelenke mit OST	1586	138	725	723
Untersuchte Gelenke mit TJC	1584	144	720	720
Untersuchte Gelenke mit SJC	1581	144	720	717

Tabelle 29: Anzahl der untersuchten Gelenke mit den einzelnen Untersuchungsmodalitäten

In der Ultraschalluntersuchung zeigten 386 Gelenke Auffälligkeiten im Greyscaleultraschall und 439 Gelenke Signale im Powerdopplerultraschall (118 Gelenke mit Grad 1, 281 Gelenke mit Grad 2 und 40 Gelenke mit Grad 3).

In der klinischen Untersuchung zeigten sich 437 Gelenke schmerzhafte und 350 Gelenke geschwollen.

Unterteilt nach den einzelnen Gelenkgruppen zeigten sich die Aufteilung, die in Tabelle [30] ersichtlich ist.

5. Ergebnisse

	Alle Gelenke	Handgelenke	MCP	PIP
Pathologische Gelenke im GSUS	385	79	163	144
Pathologische Gelenke im PDUS	439	86	169	184
Gelenke mit Grad 1 im PDUS	118	13	45	60
Gelenke mit Grad 2 im PDUS	281	57	108	116
Gelenke mit Grad 3 im PDUS	40	16	16	8
Schmerzhafte Gelenke (TJC)	437	56	201	180
Geschwollene Gelenke (SJC)	350	44	133	173

Tabelle 30: Anzahl der auffälligen Gelenke in den einzelnen Untersuchungsmodalitäten

Bei der Untersuchung der OST-Werte zeigten sich durchschnittliche Werte von 0,75 (0,39-1,13 IQR). Für die Handgelenke lag der Median bei 0,82 (0,30-1,22 IQR), bei 0,77 (0,41-1,20 IQR) für die MCP und bei 0,73 (0,39-1,05 IQR) für die PIP.

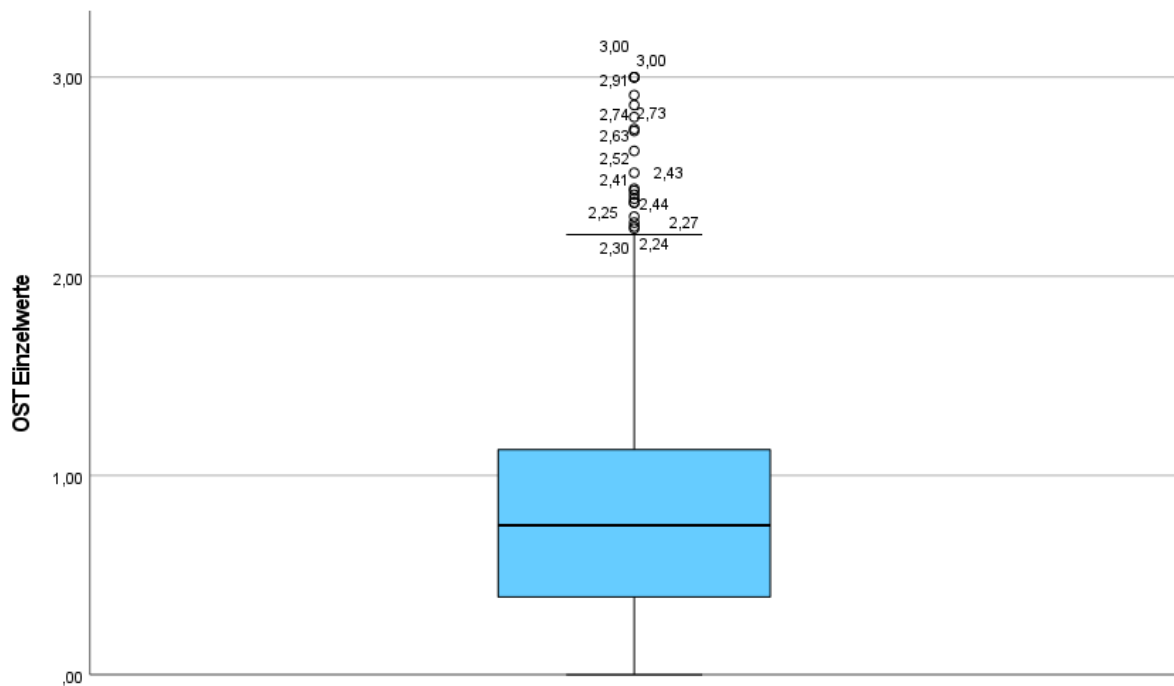


Abbildung 39: Boxplot aller OST-Einzelwerte in der Ultraschallkohorte

5. Ergebnisse

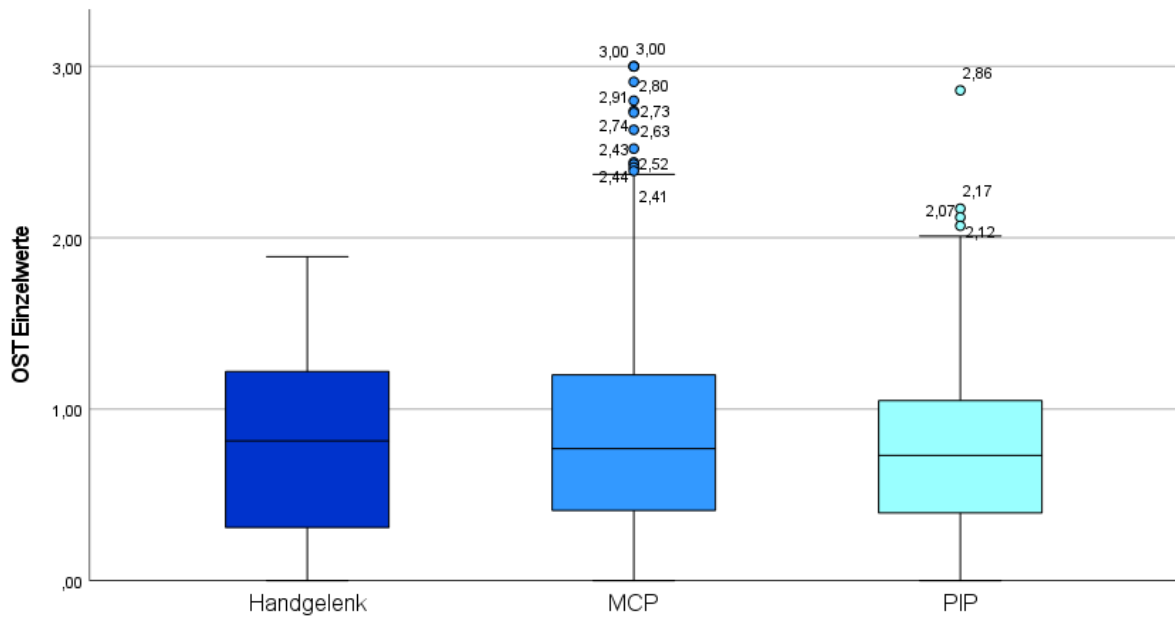


Abbildung 40: Boxplot der OST-Einzelwerte nach Gelenkregionen in der Ultraschallkohorte

Auch für die Korrelationsanalysen wurden alle Gelenktypen gemeinsam und getrennt betrachtet. Konstant in allen Analysen zeigten sich nur sehr schwache Korrelationen zwischen den OST-Werten und den schmerzhaften Gelenken, bei den PIP-Gelenken konnte hier keine signifikante Korrelation mehr gezeigt werden.

Für die geschwollenen Gelenke zeigten sich in den einzelnen Gelenkgruppen sehr unterschiedliche Ergebnisse: Während die Korrelation bei den Handgelenken nicht signifikant war, zeigten sich bei den MCP- und PIP-Gelenken jeweils signifikante Ergebnisse mit schwachem Korrelationskoeffizienten.

Bei den Handgelenken zeigten sich die Korrelationen zwischen den Untersuchungsergebnissen der beiden Ultraschallmodalitäten und der OST auf ungefähr demselben moderatem Niveau. Diese Korrelation war bei den MCP- und PIP-Gelenken wesentlich geringer ausgeprägt, wenn auch weiterhin signifikant. Bei den MCP-Gelenken zeigte sich die Korrelation zwischen den Ultraschallergebnissen und den OST-Werten sogar etwas geringer als im Vergleich mit den geschwollenen Gelenken. Alle Ergebnisse der Korrelationsanalyse finden sich in Tabelle [31] mit den berechneten Korrelationskoeffizienten nach Spearman sowie den dazugehörigen Signifikanzen.

5. Ergebnisse

	Korrelationskoeffizient nach Spearman	Signifikanz
Alle Gelenke		
OST-TJC	$\rho=0,107$	$p<0,001^*$
OST-SJC	$\rho=0,213$	$p<0,001^*$
OST-GSUS	$\rho=0,271$	$p<0,001^*$
OST-PDUS	$\rho=0,250$	$p<0,001^*$
HG		
OST-TJC	$\rho=0,176$	$p=0,043^*$
OST-SJC	$\rho=0,171$	$p=0,05$
OST-GSUS	$\rho=0,446$	$p<0,001^*$
OST-PDUS	$\rho=0,395$	$p<0,001^*$
MCP		
OST-TJC	$\rho=0,132$	$p<0,001^*$
OST-SJC	$\rho=0,278$	$p<0,001^*$
OST-GSUS	$\rho=0,265$	$p<0,001^*$
OST-PDUS	$\rho=0,261$	$p<0,001^*$
PIP		
OST-TJC	$\rho=0,053$	$p=0,165$
OST-SJC	$\rho=0,167$	$p<0,001^*$
OST-GSUS	$\rho=0,241$	$p<0,001^*$
OST-PDUS	$\rho=0,220$	$p<0,001^*$

Tabelle 31: Korrelationen der OST-Einzelgelenkwerten mit der klinischen Untersuchung und den Ultraschallergebnissen

Ebenfalls erfolgte die ROC-Kurvenanalyse auf Gelenkebene mit der Gruppe der Ultraschallpatient*innen. Hier wurde der Ultraschall als Goldstandard gewertet. Dabei wurden verschiedene Szenarien zugrunde gelegt. Zum einen wurden Gelenke im Ultraschall als positiv gewertet, wenn sie eine Auffälligkeit im GSUS oder ein Signal im PDUS aufzeigten. Eine zweite Analyse wurde durchgeführt, indem nur Gelenke als positiv gewertet wurden, die ein Signal im PDUS aufzeigten bei gleichzeitig vorliegender Pathologie im GSUS.

5. Ergebnisse

Die OST erreichte im Vergleich mit dem Greyscale-Ultraschall als Goldstandard eine Fläche unter der ROC-Kurve von 0,686 (95% CI 0,656-0,716). In der Analyse der einzelnen Gelenke zeigte sich in etwa dasselbe Niveau für die PIP- (AUC 0,677 (95% CI 0,630-0,725)) und MCP-Gelenke (AUC 0,686 (95% CI 0,641-0,732)), jedoch eine etwas größere AUC für die Handgelenke mit 0,758 (95% CI 0,677-0,839). Für die Sensitivität insgesamt bedeutete dies einen Wert von 76,6% mit einer Spezifität von 53,3%. Diese zeigte sich gleichbleibend für die Handgelenksanalyse mit 73,3% bei etwas verbesserter Spezifität von 66,7%. Die beste Sensitivität erreichte die MCP-Analyse mit 80,6% jedoch mit einer deutlich reduzierten Spezifität von 51,1% (vergleiche hierzu Tabelle [32] mit den Sensitivitäts- und Spezifitätswerten der einzelnen Gelenkgruppen).

Die ROC-Kurve mit dem Powerdopplerultraschall als Goldstandard erreichte eine Fläche von 0,661 (95% CI 0,631-0,691) mit einer deutlich schlechteren Sensitivität von 69,2% bei einer Spezifität von 56,8%. Auch hier zeigte sich die AUC in der Handgelenksanalyse etwas größer mit 0,715 (95% CI 0,629-0,801). Für die Sensitivität bedeutete dies jedoch eine deutliche Einbuße mit einem Bestwert von 46,2% bei verbesserter Spezifität von 86,7%. Die OST der MCP erreichte mit einer AUC von 0,678 (95% CI 0,633-0,723) eine etwas bessere Sensitivität mit 73,4% bei einer Spezifität von 57,8%. Deutlich schlechter schnitt dagegen die OST-Messung der PIP-Gelenke ab mit einer Spezifität von 44,7% bei einer Sensitivität von 78,9% mit einer AUC von 0,648 (95% CI 0,602-0,694) (vergleiche Tabelle [33]).

Wurden nur die Gelenke als entzündet gewertet, die gleichzeitig eine Auffälligkeit im Greyscale- und im Powerdopplerultraschall aufwiesen und diese als Grundlage für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität der OST-Messungen verwendet, erreichte man 76,4% bzw. 52,6% mit einer AUC von 0,687 (95% CI 0,656-0,718). Hier zeigten sich etwas verbesserte Werte für die Handgelenke (AUC 0,754 (95% CI 0,673-0,834)) und MCP (AUC 0,701 (95% CI 0,656-0,747)). Die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität für die Handgelenke erbrachte dann Werte von 58,9% respektive 78,5%. Bei den MCP-Gelenken wurde über den Youden-Index in etwa das gleiche Sensitivitäts- und Spezifitätsniveau errechnet wie für die Gesamtgelenkanalyse (75,6% bzw. 57,1%). Die OST der PIP-Gelenke (AUC 0,669 (95% CI 0,62-0,719)) zeigte zwar eine höhere Sensitivität mit 81,1%, dies jedoch auf Kosten der Spezifität. Diese erreichte nur noch 45,1% (vergleiche Tabelle [34]).

5. Ergebnisse

ROC-Analyse mit GSUS als Goldstandard

	Sensitivität	Spezifität	Errechneter Grenzwert
Alle Gelenke			
<i>Bester Youden-Index</i>	76,6%	53,4%	0,71
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	54,0%	0,72
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	24,5%	90%	1,36
HG			
<i>Bester Youden-Index</i>	73,3%	66,7%	0,76
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	61,9%	0,70
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	40,0%	90%	1,21
MCP			
<i>Bester Youden-Index</i>	80,6%	51,1%	0,69
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	55,6%	0,76
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	21,9%	90%	1,54
PIP			
<i>Bester Youden-Index</i>	75,2%	52,9%	0,71
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	52,9%	0,71
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	19,0%	90%	1,28

Tabelle 32: ROC-Analyse mit GSUS als Goldstandard

Es wurde jeweils die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität mithilfe des Youden-Index ermittelt, zudem die Grenzwerte für eine festgelegte Sensitivität von 75% bzw. eine festgelegte Spezifität von 90%

5. Ergebnisse

ROC-Analyse mit PDUS als Goldstandard

	Sensitivität	Spezifität	Errechneter Grenzwert
Alle Gelenke			
<i>Bester Youden-Index</i>	69,2%	56,8%	0,76
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	49,1%	0,67
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	21,3%	90%	1,37
HG			
<i>Bester Youden-Index</i>	46,2%	86,7%	1,12
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	51,7%	0,61
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	34,6%	90%	1,23
MCP			
<i>Bester Youden-Index</i>	73,4%	57,8%	0,79
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	55,9%	0,76
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	21,5%	90%	1,54
PIP			
<i>Bester Youden-Index</i>	78,0%	44,7%	0,61
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	46,4%	0,64
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	16,8%	90%	1,28

Tabelle 33: ROC-Analyse mit PDUS als Goldstandard

Es wurde jeweils die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität mithilfe des Youden-Index ermittelt, zudem die Grenzwerte für eine festgelegte Sensitivität von 75% bzw. eine festgelegte Spezifität von 90%

5. Ergebnisse

ROC-Analyse mit PDUS und gleichzeitig GSUS als Goldstandard

	Sensitivität	Spezifität	Errechneter Grenzwert
Alle Gelenke			
<i>Bester Youden-Index</i>	76,4%	52,6%	0,71
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	53,2%	0,72
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	24,5%	90%	1,36
HG			
<i>Bester Youden-Index</i>	58,9%	78,5%	0,94
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	58,5%	0,67
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	41,1%	90%	1,21
MCP			
<i>Bester Youden-Index</i>	75,6%	57,1%	0,79
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	57,1%	0,79
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	24,4%	90%	1,53
PIP			
<i>Bester Youden-Index</i>	81,1%	45,1%	0,63
<i>Festgelegte Sensitivität von 75%</i>	75%	48,3%	0,68
<i>Festgelegte Spezifität von 90%</i>	18,1%	90%	1,29

Tabelle 34: ROC-Analyse mit PDUS und gleichzeitig GSUS als Goldstandard

Es wurde jeweils die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität mithilfe des Youden-Index ermittelt, zudem die Grenzwerte für eine festgelegte Sensitivität von 75% bzw. eine festgelegte Spezifität von 90%

6 Diskussion

6.1 Bewertung der Ergebnisse aus dem Gesamtkollektiv

Im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv konnte gezeigt werden, dass die OST-Werte der RA-Gruppe signifikant höher lagen. Einen Vergleich mit einer gesunden Kontrollkohorte hatte es zu Studienbeginn bisher nur von van Onna et al. (75) gegeben, die die OST-Gesamtwerte ebenfalls auf Patient*innenebene mit denen von 10 gesunden Proband*innen verglichen hatten. Diese hatten jedoch unter Arthralgien gelitten, während in unserer Kontrollkohorte zum ersten Mal Personen ohne Gelenksbeschwerden untersucht wurden. Weiterhin wurden in der Studie von van Onna et al. die OST-Ergebnisse von RA-Patient*innen mit verschiedenen Krankheitsaktivitäten nach dem DAS28 verglichen ($\text{DAS28} < 2,6$ vs. $2,6 \geq \text{DAS28} \leq 5,1$ vs. $\text{DAS28} > 5,1$). Hier konnten in allen Gruppen signifikante Unterschiede gezeigt werden, wenngleich keine weitere Trennung der Aktivität nach DAS28 erfolgte. Auch in unserer Kohorte zeigten sich die OST-Werte zwischen den verschiedenen Aktivitätsleveln signifikant unterschiedlich, sowohl in der Berechnung der Krankheitsaktivität nach DAS28-BSG, als auch nach DAS28-CRP. Einzig die Unterscheidung zwischen der gesunden Kohorte und den Patient*innen in Remission bzw. mit niedriger Krankheitsaktivität ($2,6 \geq \text{DAS28} < 3,1$) gelang nicht, ebenso wenig wie die Differenzierung zwischen einer niedrigen und einer mittleren Krankheitsaktivität ($3,2 \geq \text{DAS28} < 5,1$). Zu bedenken gilt es hier jedoch, dass die Gruppe der Patient*innen mit niedriger Krankheitsaktivität relativ klein war ($n=18$ nach DAS28-BSG und respektive $n=26$ nach DAS28-CRP).

In der ROC-Kurvenanalyse konnte bei der Gegenüberstellung von erkrankten und gesunden Teilnehmenden eine AUC von 0,732 (95% CI 0,676-0,788) errechnet werden. Für die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität gemäß dem Youden-Index ergab sich eine Sensitivität von 64,3% bei einer Spezifität von 71,9% mit einem OST-Grenzwert von 13,00. Ein besseres Ergebnis konnte erzielt werden, wenn nur die Patient*innen mit mindestens einem klinisch geschwollenen Gelenk mit den gesunden Kontrollen verglichen wurden. Eine derartige Vorselektion scheint zulässig, da auch die ACR/EULAR-Kriterien nur bei denjenigen Patient*innen Anwendung finden sollen, die mindestens ein geschwollenes Gelenk aufweisen (10). Auch für ihre vergleichende Untersuchung von OST- und Ultraschallergebnissen von Besselink et al. von 2018 wurden nur RA Patient*innen eingeschlossen, die mindestens ein geschwollenes Gelenk aufwiesen (77). Sowohl die AUC als auch die Sensitivität verbesserten sich auf 0,794 bzw. 75,3% bei gleichbleibender Spezifität und bei gleichbleibendem Grenzwert. Auch dieses Ergebnis unterstützt den

Befund, dass eine genaue Trennung zwischen Gesunden und Patient*innen in Remission (und damit eher ohne ein geschwollenes Gelenke) schwer für die OST fassbar ist.

2019 haben Besselink et al. ein Studienprotokoll auf den Weg gebracht, das eine OST-gestützte *Treat-To-Target*-Therapie mit einer DAS28-gestützten Therapie vergleichen möchte (81). Hierfür wurde unter anderem ein OST-Grenzwert von 11 festgelegt, ab dem eine Therapieintensivierung stattfinden soll. Die Ergebnisse dieser Studie sind noch ausstehend.

Weiterhin konnten für die Ergebnisse der klinischen Untersuchung signifikante Korrelationen nachgewiesen werden (DAS28-CRP $\rho=0,418$, SCJ $\rho=0,451$ und TJC $\rho=0,235$; jeweils $p<0,001$). Diese bewegten sich auf demselben Niveau wie die gemessenen Korrelationen bei van Onna et al (DAS28 $\rho=0,42$, SCJ $\rho=0,5$ und TJC $\rho=0,25$; jeweils $p<0,05$) (75). Dass die Anzahl an schmerzhaften Gelenken zu einer schlechteren Korrelation führt, kann darin begründet liegen, dass durch die schmerzhaften Gelenke nicht die akute Entzündungssituation widerspiegelt wird, wie es bei den geschwollenen Gelenken der Fall ist. Stattdessen kann der Schmerz auch von einer langbestehenden RA mit fibrotischem Umbau herrühren, der keine akute Entzündungsreaktion mehr darstellt.

Für die Schmerzintensität konnte eine moderate Korrelation mit den OST-Ergebnissen nachgewiesen werden (VAS $\rho=0,343$, $p<0,001$), die der aus der Arbeit von Krabbe et al. entspricht (VAS $\rho=0,34$, $p=0,0006$) (76). Dort wurde auch eine schwache, gerade noch signifikante Korrelation mit dem CRP-Wert nachgewiesen ($\rho=0,25$, $p=0,047$), die in unserem Patient*innenkollektiv deutlich stärker und signifikanter ausfiel ($\rho=0,410$, $p<0,001$). Dagegen zeigte sich nur eine sehr schwache Korrelation mit der BSG ($\rho=0,245$, $p<0,001$). Grund hierfür könnte die Störanfälligkeit der BSG sein, die durch verschiedene Faktoren entsteht. Dazu gehören zum einen Fehler im präanalytischen wie analytischen Bereich (Umgebungstemperatur, Probenabnahme und -lagerung). Zum anderen beeinflussen Patient*innenmerkmale und Vorerkrankungen wie das Alter, Anämie, Schilddrüsen- oder maligne Erkrankungen die Höhe der BSG (82). Dementsprechend fiel die Korrelation mit dem DAS28-CRP auch stärker aus als mit dem DAS28-BSG ($\rho=0,418$ und respektive $\rho=0,383$, jeweils $p<0,001$).

Überraschenderweise zeigte sich kein Unterschied bei den Patient*innen mit oder ohne Kortisoneinnahme. Hier wurde jedoch unabhängig von der eingenommenen Kortisondosis nach Unterschieden der OST-Werte gesucht. Diese war zwischen den Patient*innen jedoch sehr unterschiedlich, was in einer weiten Interquartilsspanne von 5-20mg resultierte.

Weiterhin zeigte sich nur unter den Patient*innen mit einer kombinierten oder einer cDMARD Therapie ein Unterschied der OST-Werte zu denjenigen ohne bisherige Therapie. In der

genaueren Analyse zeigte sich hier als Begründung jedoch eine deutlich höhere Krankheitsaktivität im DAS28 in der Gruppe ohne Therapie als in der mit einer kombinierten Therapie oder einer cDMARD-Therapie, während es keine signifikanten Unterschiede des DAS28 in der Gruppe der mit einem Biologikum oder einem JAK-Inhibitor Therapierten gab. Zudem waren die Gruppe derer, die mit einem Biologikum oder einem JAK-Inhibitor therapiert wurden, relativ klein im Vergleich zu der Gruppe der cDMARD-Therapierten (n=18 respektive n=9 vs. n=77).

In ihrer Studie von 2018 konnten Besselink et al. zeigen, dass Erosionen zu einer Unterschätzung der entzündlichen Situation durch die OST auf Gelenkebene führten (77). Dies war auch bei Osteophyten der Fall gewesen, diese hatten jedoch ebenso zu einer Überschätzung der Entzündungsaktivität geführt. In unserer Patient*innenkohorte konnte weder für Erosionen noch für eine vorliegende Arthrose oder CPPD ein Einfluss auf die OST-Ergebnisse nachgewiesen werden. Jedoch kann dies auch in der unterschiedlichen Datenakquise liegen. Während Besselink et al. jedes Gelenk im Ultraschall von volar und dorsal auf das Vorliegen von Osteophyten oder Erosionen untersuchten, erfolgte in unserer Studie nur die Auswertung von Röntgenbildern der Patient*innen. Dies erfolgte nicht gelenkbezogen, sondern mit einem semiquantitativen System als vorhanden oder nicht vorhanden auf Patient*innenebene. Daher unterscheiden sich auch die Aussagen dieser beiden Ergebnisse: Während auf Gelenkebene knöcherne Pathologien einen Einfluss auf die OST-Messung zu haben scheinen, wenn mehr oder weniger Licht transmittiert wird, scheint sich das im OST-Gesamtwert auf Patient*innenebene nicht niederzuschlagen.

Auch einen Einfluss von möglicherweise gefäßverändernden Vorerkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus Typ2 oder Raynaudsyndrom konnten wir in unserem Kollektiv nicht nachweisen, weder in der gesunden noch in der von RA betroffenen Gruppe. Auch das Rauchverhalten zeigte keinen Einfluss auf den OST-Gesamtwert. Hierfür gibt es verschiedene Erklärungsansätze: Zum einen muss hier erwähnt werden, dass die Teilnehmenden lediglich nach ihren Vorerkrankungen befragt wurden. Es erfolgte vor den Messungen keine Blutdruckkontrolle, auch wurde die Therapieadhärenz bei Diabetes mellitus nicht abgefragt oder der HbA1c bestimmt. Zum anderen handelt es sich bei den Gefäßveränderungen, die diese Krankheiten provozieren, um systemische Veränderungen. Um diese von einer lokalen Veränderung im Gelenk zu unterscheiden, werden die ROIs über den Gelenken mit den distal gelegenen Referenz-ROIs von der Software verrechnet. Dass beispielsweise das Vorliegen eines Raynaudsyndroms keinen Einfluss auf die OST-Ergebnisse hat, konnte ebenfalls von van Onna et al. gezeigt werden (75). Auch wurde dort untersucht, ob antihypertensive Medikamente wie Betablocker oder Kalziumkanalantagonisten die OST-Werte beeinflussten, was nicht zutrifft.

Eine Neuheit dieser Studie stellt des Weiteren dar, dass in unserem Kollektiv der Einfluss von teilnehmerbezogenen Daten wie Alter, Geschlecht, BMI oder die Größe der Hände auf die OST-Ergebnisse untersucht wurden. Dabei konnte erstmals gezeigt werden, dass sich sowohl in der Patient*innengruppe als auch unter den Gesunden Korrelationen mit allen genannten Charakteristika ergaben. Vor allem der Handgelenksumfang korrelierte deutlich mit dem OST-Wert in der Patient*innengruppe. Die Daten zum Umfang wurden jedoch nicht bei allen, sondern bei nur 39 von 185 Patient*innen erhoben. Weiterhin zeigte sich ein deutlicher Einfluss des Geschlechts auf die OST-Messergebnisse. Sowohl bei den gesunden als auch bei den RA-Erkrankten hatten die Männer signifikant höhere Werte als die Frauen. In der Störfaktorenanalyse konnte dann das Geschlecht auch als beeinflussendes Element in der Kontrollkohorte identifiziert werden

In der nach Geschlecht getrennten ROC-Analyse konnten somit auch für den zuvor berechneten OST-Grenzwert von 13,00 völlig verschiedene Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Für die Frauen erwies sich dieser Grenzwert zunächst weiterhin als derjenige, der die höchste Sensitivität und Spezifität miteinander vereinte, mit einer guten Spezifität (85,2%) jedoch einer sehr schlechten Sensitivität (41,8%). Bei den Männern hingegen konnten bei diesem Grenzwert immerhin beinahe 90% zuverlässig als erkrankt diagnostiziert werden, dies jedoch bei einer ausgeprägt schlechten Spezifität von nur etwas über 25%. Bereits hier zeigte sich, dass für Männer eine höhere Grenzwertfestlegung sinnvoll erscheint, wenngleich die Sensitivität dadurch abnahm, konnten dann bessere Werte für die Spezifität erreicht werden (Sensitivität von 73,0% mit Spezifität von 69,2% bei einem Grenzwert von 15,77). Noch krasser trat dieser Unterschied in der ROC-Analyse hervor, wenn man jene Patient*innen unberücksichtigt ließ, die keine entzündeten Gelenke aufwiesen. Auch hier blieb bei den Frauen der Grenzwert annähernd gleich jedoch mit einer deutlich verbesserten Sensitivität (Grenzwert von 12,75 mit Sensitivität von 70,7% und Spezifität von 84,1%). Bei den Männern hingegen stieg der OST-Grenzwert sogar noch weiter an auf 18,14 mit einer verbesserten Spezifität von 88,5% und einer Sensitivität von 52,4%. Warum bei den männlichen Teilnehmenden ein so viel höherer Grenzwert zugrunde gelegt werden sollte, bleibt nur zu mutmaßen. In einer Analyse von Verhoeven et al. konnte jedoch ebenfalls ein Zusammenhang zwischen OST-Gesamtwert und Geschlecht gezeigt werden (83). Zurecht weisen die Autoren daraufhin, dass die Test-Retest-Variabilität der OST bisher gute Ergebnisse erzielen konnte und somit patient*inneneigene Charakteristika wie das Geschlecht bei der Verwendung für Follow-Up und *Treat-To-Target*-Strategien eine untergeordnete Rolle spielen. Dennoch sollten hier weitere Studien angeschlossen werden, um geschlechterspezifische Grenzwerte zu etablieren, die den Einsatz der OST auch in der Primärdiagnostik erlauben. Denn nur dann wäre eine Erleichterung in der

Versorgungssituation mit rheumatologisch tätigen Ärzt*innen möglich und die Diagnosestellung oder zumindest die Vorselektion der Patient*innen könnte auch außerhalb der fachrheumatologischen Praxis erfolgen.

Als weiterer Einflussfaktor auf die OST-Gesamtwerte der Gesunden konnte der BMI erkannt werden. In einer Studie mit einer noch kleineren RA-Kohorte konnten wir auch die Größe der Hände als Störfaktor identifizieren (84), dies spielte nun in der größeren Kohorte jedoch keine Rolle mehr. Hier rückte der BMI in den Vordergrund, es zeigten sich höhere OST-Gesamtwerte mit steigendem BMI. Ein Grund dafür könnte in der Messmethode der optisch-spektralen Transmission liegen. Durch dickere Hände findet eine stärkere Abschwächung des transmittierten Lichts statt als bei schlankeren Händen. Warum dies jedoch nicht durch die Referenz-ROIs erkannt wird, ist noch zu klären und sollte mit einer weiteren Kohorte überprüft werden. Ein weiterer Grund für höhere Werte der OST bei mehrgewichtigen Patient*innen könnte sein, dass sich ein Erguss im Gelenk auch durch die Belastung bei Übergewicht bilden kann (51). Dieser führt dann zu einer Abschwächung des transmittierten Lichts im Gelenk aber nicht außerhalb davon und wird somit von der optisch-spektralen Transmission fälschlicherweise als Entzündung gewertet. Bei den an RA erkrankten Teilnehmer*innen wurde der BMI zwar nicht als Störfaktor identifiziert, jedoch zeigte sich eine deutliche positive, signifikante Korrelation mit dem OST-Wert ($\rho=0,318$, $p<0,001$), sogar in einem stärkeren Ausmaß als bei den gesunden Teilnehmenden ($\rho=0,240$, $p<0,001$). Eine Erklärung hierfür kann sein, dass gezeigt werden konnte, dass Patient*innen mit Adipositas schlechter auf die Therapien ansprechen und weniger oft eine Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen (85).

Auch das Alter, welches vormals in der kleineren Kohorte von uns als *Confounder* identifiziert wurde (84), wurde nun nicht mehr als Einflussfaktor gehandelt. Bei der kleineren Kohorte gingen wir noch davon aus, dass mit steigendem Lebensalter auch die Erkrankungsdauer zunimmt und damit die Knochenpathologien, welche nach der Studie von Besselink et al. zu einer Überschätzung der Krankheitsaktivität führen können (81). Nun zeigte sich aber kein Einfluss auf die Höhe des OST-Messwerts durch das Alter mehr. Tatsächlich kann man hier auch argumentieren, dass mit steigendem Lebensalter und anhaltender Erkrankung ein Umbau der Synovia durch Fibroblasten stattfindet, der entzündliche Prozess in den Hintergrund tritt (3) und diese Gelenke somit keinen Einfluss mehr auf die Höhe des OST-Wertes haben. Zumindest weiß man aus Ultraschalluntersuchungen, dass in fibrotisch umgebauten Gelenken die Darstellung einer Synovitis im Greyscale-Ultraschall durch das Kollagen verdeckt werden kann (48). Aber auch hierzu fehlen weitere Studien, um die eine oder die andere genannte Theorie zu bestätigen.

6.2 Bewertung der Ergebnisse aus der Ultraschallgruppe

Auch in der Ultraschallgruppe konnte im Vergleich mit der gesunden Kontrollkohorte ein signifikanter Unterschied in den OST-Gesamtwerten festgestellt werden. Hier zeigte sich sogar eine starke Effektstärke, die dagegen in der Gesamtkohorte nur moderat ausfiel ($r=0,54$ vs. $r= 0,39$). Dies erklärt sich jedoch, wenn man die Ultraschallsubgruppe mit den anderen RA-Patient*innen, die keinen Ultraschall erhalten hatten, vergleicht. Es zeigte sich in der Subgruppe eine deutlich höhere klinische Aktivität der RA als im übrigen Kollektiv. Dies hing nicht nur an einem signifikanten Unterschied bei der klinischen Untersuchung, sondern auch an signifikant höheren Entzündungswerte im Blut, während es keine Unterschiede in den anthropometrischen Daten oder der Anzahl an seropositiven Erkrankungen gab. Auch die Erkrankungsdauer oder die Anzahl an unter Kortisontherapie stehenden Patient*innen unterschied sich nicht vom Gesamtkollektiv. Die Abweichungen in der Entzündungsaktivität wurden vor allem bei der Einteilung nach DAS28 deutlich. Während im Gesamtkollektiv noch ca. 25-30% der Patient*innen in Remission waren, waren es im Ultraschallkollektiv nur noch um die 10%. Dagegen zeigten 30-40% eine hohe Krankheitsaktivität mit einem DAS28 über 5,1. Hier lag der Anteil im Gesamtkollektiv dagegen nur bei 20-30%. Zwar wurden die Patient*innen, die einen Ultraschall erhielten, zufällig ausgewählt und der den Ultraschall durchführende Untersucher war gegenüber den DAS28- und OST-Ergebnissen verblindet, die unterschiedliche Krankheitsaktivität sollte dennoch in der weiteren Auswertung im Hinterkopf behalten werden.

In der Auswertung der Ultraschallergebnisse auf Patient*innenebene wurden beide verwendeten Untersuchungsmodalitäten mit den OST-Ergebnissen verglichen. Die Korrelation mit dem Greyscale-Ultraschall fiel dabei am stärksten aus ($\rho=0,670$, $p<0,001$), doch auch in Korrelation mit den Ergebnissen aus dem Powerdopplerultraschall zeigten sich signifikante Koeffizienten auf einem moderaten bis starken Niveau. Interessanterweise lag zwischen der Korrelation mit der Anzahl an auffälligen Gelenken im PDUS (PDUS Count $\rho=0,551$, $p<0,001$) und der Korrelation, bei der auch der Aktivitätsgrad beachtet wurde (PDUS Index $\rho=0,543$, $p<0,001$), kaum ein Unterschied in der Korrelationsstärke. Nach der Funktionsweise der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung wäre zu vermuten gewesen, dass eine stärkere Entzündung mit höherer Durchblutung auch eine stärkere Abschwächung des transmittierten Lichts zur Folge hätte. Unserem Ergebnis zufolge wirkt sich der Entzündungsgrad auf Patient*innenebene jedoch nicht maßgeblich mehr auf das OST-Gesamtergebnis aus als die reine Tatsache, ob eine Entzündung besteht oder nicht. Die Kombination aus beiden Ultraschallergebnissen (Combined Count und Combined Index) erbrachte wieder verbesserte Korrelationen im Vergleich zur alleinigen Betrachtung der PDUS-Werte ($\rho=0,627$ für Combined Count bzw. $\rho=0,602$ für Combined Index, jeweils mit

$p < 0,001$). Für den Ultraschall konnte, zumindest auf Gelenkebene, gezeigt werden, dass bei einer kombinierten Interpretation von GSUS- und PDUS-Pathologien der beste positive prädiktive Wert bezüglich der Entwicklung einer RA bei entzündlich veränderten Gelenken gesehen werden konnte (86).

In ihrer Pilotstudie konnten van Onna et al. Korrelationen mit den beiden Ultraschallmodalitäten auf einem ähnlichen Niveau zeigen (GSUS Count $\rho = 0,61$ und PDUS Count $\rho = 0,62$ jeweils mit $p < 0,001$) (75), wenngleich die verwendeten Ultraschallscores nicht vollständig vergleichbar sind. Zum Beispiel wurden die Befunde aus dem Greyscaleultraschall semiquantitativ bewertet (von 0-3), während bei uns nur eine binäre Einordnung nach Pathologie vorhanden/nicht vorhanden stattfand, da wir uns vor allem auf die entzündlichen Aktivitätslevel im Powerdoppler fokussieren wollten. Zudem fand in der Arbeit von van Onna et al. auch eine Bewertung der Sehnen statt und eine Tenosynovitis wurde in den Gesamtwert miteinbezogen. Insgesamt wiesen in dem Pilotkollektiv jedoch wenige Patient*innen eine Tenosynovitis auf, einzig in der Gruppe der Patient*innen mit einem DAS28 $> 5,1$ konnten im PDUS im Mittel 1 (0-5 IQR) Tenosynovitis gesehen werden. Auch bei den Kolleg*innen zeigte sich kein deutlicher Unterschied zwischen PDUS Count und PDUS Index in den Korrelationen ($\rho = 0,62$ bzw. $\rho = 0,63$, jeweils mit $p < 0,001$).

Dennoch wurde auch in unserem Patient*innenkollektiv auf Tenosynovitis der Handgelenke gescreent und diese als vorhanden oder nicht vorhanden bewertet. Hier zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied innerhalb der beiden Gruppen zwischen den OST-Werten, insgesamt fiel die Effektstärke aber nur schwach aus (OST-Gesamtwert von 19,05 bei Tenosynovitis und bei 14,69 ohne Tenosynovitis, $r = 0,26$). In ihrer Arbeit konnten Besselink et al. zeigen, dass eine Tendinitis der Extensoren zu einer signifikanten Überschätzung der Entzündungsaktivität führte, was die höheren OST-Werte der Patient*innen mit Tenosynovitis erklären könnte. Der Vollständigkeit halber darf jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass Besselink et al. alle Sehnen untersucht hatten, während unsere Arbeitsgruppe sich auf die Sehnen an den Handgelenken beschränkt hatte. Richtigerweise bemerkten die Autoren auch, dass bei bekannter RA eine Tendinitis oder eine aktive Entzündung im Gelenk dieselbe Konsequenz für das Therapieregime hätte und so eine Überschätzung in dieser Situation weniger ins Gewicht fallen würde. Will man die optisch-spektrale Transmission dagegen als diagnostisches Tool verwenden, kann es hier jedoch zu Fehleinschätzungen kommen, da die Tendinitis auch durch Überbelastung und nicht durch eine Autoimmunerkrankung entstanden sein kann.

Auch die Arbeitsgruppe um Besselink et al. untersuchte die Korrelation auf Patient*innenebene zwischen den OST-Gesamtwerten und einem Ultraschallgesamtwert. Hier erfolgte zuerst eine semiquantitative Bewertung der Pathologien im GSUS, ein Gelenk

wurde als entzündet bewertet, wenn es im GSUS einen Wert >1 und/oder im PDUS eine Pathologie aufzeigte. Die so als entzündet gewerteten Gelenke wurden für die Patientenebene addiert. Die errechnete Korrelation lag auf demselben Niveau wie unsere Untersuchungsergebnisse ($\rho=0,53$, $p<0,01$) (77).

6.3 Bewertung der Ergebnisse auf Gelenkebene

Der Vergleich der einzelnen OST-Ergebnisse erfolgte zunächst zwischen den einzelnen Gelenken der RA-Patient*innen als *krank* und den Gelenken der Kontrollkohorte als *gesund*. Für alle Werte gemeinsam aber auch für die einzelnen Gelenkgruppen (Handgelenke, MCP- und PIP-Gelenke) wurden jeweils signifikant höhere OST-Werte in der RA-Kohorte gesehen (vergleiche Tabelle [27]). Die beste AUC ergab sich für die PIP-Gelenke (0,661), gefolgt von den Hand- (0,607) und MCP-Gelenken (0,600). Über den Youden-Index errechneten sich dabei für die Gelenkgruppen extrem unterschiedliche Grenzwerte. Setzte man die Sensitivität jedoch auf einem Niveau von 75% fest, näherten sich die Grenzwerte einander deutlich an (0,30, 0,32 und 0,33), die Spezifität zeigte sich dabei auf einem schlechten Niveau (31,4% für die HG, 34,1% für die MCP und 45,5% für die PIP). Wurde die Spezifität auf ein Level von 90% festgesetzt, sank die Sensitivität deutlich ab (26,5% für die HG, 21,4% für die MCP und 28,5% für die PIP). Ein Grund für die schlechten Werte der Sensitivität bzw. Spezifität liegt sicherlich in der Art der Messmethode. Zum Untersuchungszeitpunkt befanden sich ca. 25-30% der Patient*innen in Remission, insgesamt zeigten sich im Median 2 Gelenke geschwollen. In der ROC-Kurvenanalyse waren jedoch alle Gelenke der RA Patient*innen als krank gewertet worden und somit auch die, die von der RA nicht oder nicht mehr affiziert waren. Eine Unterscheidung zwischen einem von der RA affizierten und einem gesunden Gelenk kann somit mittels der OST auf Gelenkebene nicht getroffen werden.

Daher erfolgte eine weitere Auswertung der Gelenke mit dem Ultraschall als Goldstandard, sowohl in getrennter Betrachtung der beiden verschiedenen Untersuchungsmodalitäten als auch gemeinsam. Dabei glichen sich die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte untereinander, egal welche Methode als Referenz herangezogen wurde. Für alle Einzelgelenke lag der errechnete Grenzwert mit bester Sensitivität und Spezifität zwischen 0,71 und 0,76. Die so erzielte Sensitivität lag bei 70-75% mit einer Spezifität von 52-56%. Wurde nun die Sensitivität auf 75% festgesetzt zeigten sich bei allen Gelenkanalysen bessere Spezifitätswerte als in der Analyse mit der gesunden Kohorte, vor allem die Spezifität bei den Handgelenken und MCP verbessert sich (von 31,4% auf rund 60%, je nach Methode und von 34,1% auf 57%, je nach Methode). Der errechnete Einzelgelenkgrenzwert lag dabei

auch deutlich höher (beispielsweise bei 0,72 für alle Gelenke im Vergleich zum Ultraschall und bei 0,32 im Vergleich zur gesunden Kohorte). Auch Krabbe et al. haben in ihrer Arbeit eine Einzelgelenkanalyse der OST-Werte im Vergleich zum Ultraschall durchgeführt und verschiedene Grenzwerte für festgelegte Sensitivitäts- bzw. Spezifitätsniveaus festgelegt. Bei uns zeigte sich auf Ebene der Handgelenke bei der OST-Performance eine deutlich bessere Sensitivität (49,1% vs. 38%) bzw. Spezifität (21,3% vs. 16%) bei vorher festgelegtem Spezifitätsniveau von 90% bzw. Sensitivitätsniveau von 75%. Ein Grund hierfür könnte eine Überarbeitung des HandScans sein, bei der eine weitere Lichtquelle für die Durchleuchtung der Handgelenke implementiert wurde. Mit dieser hatten auch Besselink et al. in ihrer Untersuchung gearbeitet (77). In unserer Studie konnten wir jedoch nur auf Handgelenkebene vergleichbar große Flächen in der ROC-Analyse erzielen (AUC von 0,75 vs. 0,74 bei Besselink et al.). Auf Ebene der MCP- und PIP-Gelenke sowie in der Gesamtgelenkanalyse blieben unsere AUC-Ergebnisse mit denen von Krabbe et al. vergleichbar, jedoch nicht mit denen von Besselink et al. Diese hatten für alle Gelenke gemeinsam sowie für die MCP- und PIP-Gelenke jeweils eine AUC von über 0,8 errechnet. Der beste Grenzwert der OST-Einzelmesswerte erreichte somit auch bei einer Spezifität von 90% eine Sensitivität von 60%, während in unserer Analyse bei einer Spezifität von 90% nur ca. ein Fünftel bis ein Viertel aller Gelenke richtigerweise als entzündet erkannt wurde. Dementsprechend zeigte sich auch in unserer Kohorte eine deutlich schlechtere Korrelation zwischen den OST-Einzelwerten und den Ultraschallergebnissen ($\rho=0,64$ bei Besselink et al. mit $p<0,01$ und $\rho=0,27$ bzw. $\rho=0,250$ in unserer Kohorte, jeweils mit $p<0,001$).

In ihrem Studienprotokoll zur OST-kontrollierten Therapie hat die Arbeitsgruppe um Besselink et al. das Eintreten einer Remission so definiert, dass sowohl der OST-Gesamtwert unter 12 liegen muss als auch, dass maximal ein Gelenk einen höheren OST-Einzelwert als 1 haben darf (81). Dieser Einzelgelenksgrenzwert würde in unserem Kollektiv in einer Sensitivität von ca. 25% bei einer Spezifität von etwas mehr als 70% resultieren. Es bleibt daher abzuwarten, was die Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zur DAS28 geleiteten Therapie ergeben.

Die Arbeitsgruppe um Verhoeven et al. versuchte mithilfe der OST-Einzelgelenkmessungen einen DAS-OST zu entwickeln, der zur klinischen Einordnung der Krankheitsaktivität beitragen kann, im Gegensatz zum DAS28 jedoch die Vorteile einer schnelleren und einfacheren Durchführung bietet, für die kein geschultes, rheumatologisch tätiges ärztliches Personal benötigt wird. Dafür sollte ebenfalls ein Einzelgelenksgrenzwert festgelegt werden, der die einzelnen Gelenke in entzündet/nicht entzündet unterteilt und somit eine Abzählung der entzündeten Gelenke der Hand zwischen 0-22 ermöglicht (analog zur Abzählung der geschwollenen oder schmerzhaften Gelenke für den DAS28). Hierfür wurde untersucht, ob 1

der ideale Grenzwert für alle Gelenke ist. Die Forscher*innen konnten nicht nur darstellen, dass sich die Grenzwerte der Einzelgelenke innerhalb der Gruppen (Handgelenke, MCP und PIP) unterscheiden, sondern etablierten sogar für jedes einzelne Gelenk einen individuellen Grenzwert (Handgelenk, MCP1-5, PIP 1-5) (87). Dabei konnten für die verschiedenen Grenzwerte Spezifitäten zwischen 72%-98% erreicht werden, allerdings war die höchste erzielte Sensitivität bei 50% und lag beim IP1 sogar bei 0%. Wurden die Einzelgelenkwerte dann jedoch in einem DAS-OST auf Patient*innenebene zusammengeführt, konnten wiederum eine gute Sensitivität und Spezifität für die Einschätzung der allgemeinen RA-Aktivität erreicht werden.

Insgesamt stehen die hier präsentierten Einzelgelenkmessungen in Übereinstimmung mit der existierenden Studienlage. Eine zuverlässige Einschätzung der einzelnen Gelenke mittels OST scheint aktuell nicht möglich ebenso wenig wie eine Unterscheidung von an RA erkrankten und gesunden Gelenken auf Gelenkebene. Jedoch zeigten sich gute Ergebnisse auf der Gesamtebene, insbesondere durch Erhöhung der Pretest-Wahrscheinlichkeit bei einem geschwollenen Gelenk, sodass die Etablierung der OST als Screeningmethode zur Entlastung der rheumatologisch tätigen Ärztinnen und Ärzte möglich scheint. Auch bei bereits festgestellter RA scheint die OST eine gute Möglichkeit zur Verlaufskontrolle zu bieten, da insbesondere Patient*innencharakteristika wie das Geschlecht hierbei nicht ins Gewicht fallen. Der OST-Score alleine wird dabei als Verlaufsparemeter jedoch nicht ausreichend sein (88) und so bleibt abzuwarten, ob sich der neu entwickelte DAS-OST, der wie der DAS28 auch noch klinische Informationen wie die BSG oder die Schmerzintensität miteinbezieht, auf diesem Gebiet etablieren kann. Ein erster Entwurf für so einen DAS-OST zeigte gute Ergebnisse im Vergleich mit dem DAS28 sowohl in einer internen als auch in einer externen Validierung (87). Nun müssen weitere Studien folgen, die das Krankheitsmanagement mit Hilfe des DAS-OST mit bisher etablierten Methoden vergleichen.

6.4 Limitationen

Die größte Limitation dieser Arbeit stellt sicherlich die Tatsache dar, dass sich das Kollektiv der Gesunden und das der Patient*innen hinsichtlich der personeneigenen Charakteristika wie Geschlecht, BMI oder Alter signifikant unterschieden. Die Übertragbarkeit der Daten könnte hierdurch eingeschränkt sein, eine Folgestudie mit einer an ein RA-Kollektiv gematchten Kontroll-Kohorte könnte hier Abhilfe schaffen. Dennoch war dies die bisher größte Vergleichsstudie zwischen RA-Patient*innen und Gesunden und steht bezüglich der Ergebnisse im Einklang mit der bisher existierenden Studienlage und kann diese gewinnbringend ergänzen.

Des Weiteren wurden bei der Untersuchung der Gelenke mittels Ultraschalls die Pathologien aus dem Greyscale-Ultraschall zum einen nur binär und nicht semiquantitativ bewertet, wie es mittlerweile von der *EULAR-OMERACT* Gruppe empfohlen wird (51). Dadurch konnten im Greyscale auch solche Gelenke als entzündet gewertet worden sein, die nur leichtgradige GSUS-Befunde aufzeigen. Bekannt ist mittlerweile jedoch, dass Grad 1-Befunde des GSUS bei einem semiquantitativen Scoring im GSUS auch bei Gesunden vorkommen (51, 79, 80). Die Überbewertung der Anzahl entzündeter Gelenke im GSUS könnte hieraus gefolgt sein. Aber auch das binäre Untersuchungssystem zeigte sich in Studien zuverlässig (52). Zudem war es das Ziel unserer Arbeitsgruppe vorerst die Korrelationen mit dem Powerdoppler-Ultraschall zu eruieren. Dieser stellt die Durchblutungssituation im betroffenen Gelenk dar, welche auch durch die Funktionsweise der optisch-spektralen Transmission abgebildet wird. Dennoch wollten wir Pathologien im Greyscale-Ultraschall nicht gänzlich unbeachtet lassen, da sich ebenfalls zeigen ließ, dass manche entzündeten Gelenk bei starker Synovialhypertrophie auch keine Farbdopplersignale aufweisen können (51).

Weiterhin sollte einschränkend erwähnt werden, dass in unserer Studie sowohl ein Erguss als auch eine Synovialhypertrophie als Pathologie im Greyscale-Ultraschall gewertet wurde (54). Mittlerweile gibt es aber die Empfehlung sich auf die Synovialhypertrophie zu konzentrieren und einen Erguss ohne gleichzeitige Synovialhypertrophie nicht als Synovitis zu werten (51). Auch hierdurch kann es zu einer Überschätzung der entzündlichen Aktivität auf Gelenkebene gekommen sein. Daher erfolgte neben der Auswertung nach GSUS- und PDUS- Befunden auch die Bewertung unter Beachtung beider Ultraschallmodalitäten gemeinsam, wenn in einem pathologischen Gelenk im Greyscale-Ultraschall auch eine Doppleraktivität nachgewiesen wurde. Dieser Befund ist in einem gesunden Gelenk nicht zu erwarten (51).

6. Diskussion

Um eine hohe Reliabilität unserer Ultraschallbefunde zu erreichen, wurden alle Untersuchungen von demselben Untersucher durchgeführt (89). Uns ist jedoch auch bewusst, dass dies die Generalisierung der hier erhobenen Ergebnisse beeinflussen kann.

6.5 Fazit

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Frage nach der Wertigkeit der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung in der Diagnostik und Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Die Vorteile dieser neuen Methode liegen in einer schnell durchführbaren und objektiven Untersuchung, die die Handhabung durch geschultes medizinisches, aber nicht zwingenderweise ärztliches Personal erlaubt.

Dafür wurde die OST von RA-Patient*innen zum einen mit der von gesunden Teilnehmenden verglichen. Zum anderen erfolgte der Vergleich mit der Arthrosonographie, welche bisher als Goldstandard in der Diagnostik von entzündlich betroffenen Gelenken dient.

Insgesamt zeigte die OST gute Ergebnisse in der Sensitivität und Spezifität, insbesondere bei einer ausgewählten Studienpopulation mit mindestens einem geschwollenen Gelenk. Hier konnte ein Grenzwert für die OST auf Personenebene definiert werden. Auch konnte die OST zwischen den verschiedenen Aktivitätsleveln der RA unterscheiden. Zudem zeigten sich auf Personenebene Korrelationen mit allen erhobenen klinischen und laborchemischen Entzündungsmarkern. Weiterhin konnte erstmals der Einfluss von krankheitsunabhängigen Faktoren wie dem Geschlecht dargestellt werden.

Auf Gelenkebene zeigten sich moderate bis gute Ergebnisse. Eine genaue Diskriminierung zwischen entzündet und gesund alleinig anhand des OST-Einzelwertes scheint aktuell jedoch noch nicht möglich.

Insgesamt stellt die optisch-spektrale Transmissionsbildgebung eine spannende, neue Technik im Werkzeugkasten der rheumatologisch tätigen Ärzte und Ärztinnen dar. Um allerdings zur Entlastung der aktuellen Versorgungssituation maßgeblich beitragen zu können, fehlt es an weiteren fundierten Studien. Eine kombinierte Betrachtung der OST gemeinsam mit laborchemischen Parametern oder dem klinischen Erscheinungsbild ist sicherlich weiterhin notwendig und in einzelnen Studien bereits in Planung. Bei hohen Spezifitätswerten scheint insgesamt aber auch ein Einsatz in der allgemeinen Grundversorgung zur Identifizierung rheumatologischer Erkrankungen vielversprechend. Auch hierfür sollten weitere Studien angebahnt werden.

Spannend bleibt zuletzt auch die Frage, ob die OST in der *Treat-to-Target*-Therapie sowie den engmaschigen Therapiekontrollen unterstützend mitwirken und somit nicht nur zu einer Entlastung des ärztlichen Personals beitragen kann, sondern auch den Patient*innen zu einer sicheren Entscheidung bezüglich der Therapieeskalation oder -deeskalation verhilft. Erste Ergebnisse über die Möglichkeit zu einer sinnvollen und zuverlässigen Follow-Up Untersuchung konnten wir bereits publizieren (90). Weitere Studien hierzu wären begrüßenswert.

7 Literaturverzeichnis

1. Dunky A, Geringer E-M. Historisches zum Begriff „Rheuma“. In: Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A, editors. *Praktische Rheumatologie*. 5. Auflage ed. Wien: Springer Wien; 2012. p. 3-8.
2. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):707-22.
3. H. P. Kiener KR. Chronische Polyarthritits (cP; Rheumatoide Arthritis, RA). In: Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A, editors. *Praktische Rheumatologie [E-Book]*. 5. Auflage ed: Springer Wien; 2012. p. 210-29.
4. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-72.
5. Zlabinger GJ, Scheinecker C. Immunologische Grundlagen von Entzündungsreaktionen. In: Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A, editors. *Praktische Rheumatologie*. 5. Auflage ed. Wien: Springer Wien; 2012. p. 24-39.
6. E. M. Sturm EB, A. Heinemann. Mediatoren der Entzündung und deren pharmakologische Beeinflussung. In: Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A, editors. *Praktische Rheumatologie*. 5. Auflage ed. Wien: Springer Wien; 2012. p. 40-6.
7. Ch. Duftner CD, H. Schennach, M. Schirmer. Genetik und rheumatische Erkrankungen. In: Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A, editors. *Praktische Rheumatologie [E-Book]*. 5. Auflage ed: Springer Wien; 2012. p. 47-54.
8. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9746):1094-108.
9. Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis, AWMF-Leitlinien-Registernummer 060/002, Klasse: S3, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/060-002.html>: AWMF online; 2004, überarbeitet 2019.
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
11. Herold G. *Rheumatologie*. Innere Medizin 2020. Berlin 2020. p. 660-8.
12. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
13. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2016;83(6):625-30.
14. Schwarting A, Dreher M, Assmann G, Witte T, Hoepfer K, Schmidt RE. Erfahrungen und Ergebnisse aus Rheuma-VOR. *Z Rheumatol*. 2019;78(8):743-52.
15. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:26-30.
16. E. Wagner WS. Epidemiologie in der Rheumatologie. In: Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A, editors. *Praktische Rheumatologie [E-Book]*. 5. Auflage ed: Springer Wien; 2012. p. 55-64.
17. Kim JM, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(3):473-84.

18. F. Kainberger AK, P. Peloschek, Th. Rettenbacher,, Schüller-Weidekamm C. Bildgebung in der Rheumatologie. In: Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A, editors. *Praktische Rheumatologie [E-Book]*. 5. Auflage
ed: Springer Wien; 2012. p. 137-61.
19. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1988;31(3):315-24.
21. Steiner G. Bedeutung von Autoantikörpern für die Diagnostik rheumatischer Erkrankungen. In: Dunky A, Graninger W, Herold M, Smolen J, Wanivenhaus A, editors. *Praktische Rheumatologie [E-Book]*. 5. Auflage
ed: Springer Wien; 2012. p. 118-30.
22. Fasola F, Schwarting A. Autoimmunerkrankungen rechtzeitig erkennen. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2017;159(6):44-51.
23. Fransen J, Stucki G, van Riel PL. Rheumatoid arthritis measures: disease activity score (DAS), Disease activity score-28 (DAS28), Rapid assessment of disease activity in rheumatology (RADAR), and Rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI). *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2003;49(S5):S214-S24.
24. van Hulst LT, Hulscher ME, van Riel PL. Achieving tight control in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(10):1729-31.
25. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):906-14.
26. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(12):3537-46.
27. Schwarting A, Pfeiff B, Amberger C, Pick D, Hesse M, Jendro M, et al. Das landesweite Netzwerk ADAPTERA, Erste Ergebnisse einer flächendeckenden, krankenkassenübergreifenden und transsektoralen rheumatologischen Versorgung. *Z Rheumatol*. 2016;75(10):999-1005.
28. Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 3(Suppl 3):iii56-60.
29. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9430):263-9.
30. Katchamart W, Bombardier C. Systematic monitoring of disease activity using an outcome measure improves outcomes in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(7):1411-5.
31. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):16-22.
32. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):861-70.
33. Haugeberg G, Bøyesen P, Helgetveit K, Prøven A. Clinical and Radiographic Outcomes in Patients Diagnosed with Early Rheumatoid Arthritis in the First Years of the Biologic Treatment Era: A 10-year Prospective Observational Study. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2279-87.
34. Lauter A, Triantafyllias K, Leiß R, Amberger C, Engels J, Hesse M, et al. ADAPTERA – Landesweit transsektorales Versorgungsnetzwerk für Patienten mit früher

rheumatoider Arthritis zeigt anhaltende Remissionen in der Regelversorgung. *Z Rheumatol.* 2019;78(7):660-9.

35. Zink A, Schneider M. Versorgungsplanung in der Rheumatologie: Eckpunkte aus dem 2016 aktualisierten Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität. *Aktuelle Rheumatologie.* 2018;43(05):390-4.

36. Chamberland D, Jiang Y, Wang X. Optical imaging: new tools for arthritis. *Integrative biology : quantitative biosciences from nano to macro.* 2010;2(10):496-509.

37. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *The Journal of rheumatology.* 2005;32(12):2485-7.

38. Delle Sedie A, Riente L, Bombardieri S. Limits and perspectives of ultrasound in the diagnosis and management of rheumatic diseases. *Modern Rheumatology.* 2008;18(2):125-31.

39. da Mota LM, Laurindo IM, dos Santos Neto LL, Lima FA, Viana SL, Mendlovitz PS, et al. Imaging diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(5):757-66.

40. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Pham T, Tebib J, Saraux A, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(6):1137-47.

41. Szkudlarek M, Terslev L, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint PV, Bruyn GA, et al. Summary Findings of a Systematic Literature Review of the Ultrasound Assessment of Bone Erosions in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of rheumatology.* 2016;43(1):12-21.

42. Krohn M, Ohrndorf S, Werner SG, Schicke B, Burmester GR, Hamm B, et al. Near-infrared Fluorescence Optical Imaging in Early Rheumatoid Arthritis: A Comparison to Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography. *The Journal of rheumatology.* 2015;42(7):1112-8.

43. Iagnocco A, Naredo E, Wakefield R, Bruyn GA, Collado P, Jousse-Joulin S, et al. Responsiveness in rheumatoid arthritis. a report from the OMERACT 11 ultrasound workshop. *The Journal of rheumatology.* 2014;41(2):379-82.

44. Ohrndorf S, Werner SG, Finzel S, Backhaus M. Musculoskeletal ultrasound and other imaging modalities in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology.* 2013;25(3):367-74.

45. Moller I, Janta I, Backhaus M, Ohrndorf S, Bong DA, Martinoli C, et al. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1974-9.

46. Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, Conaghan PG, D'Agostino MA. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. *The Journal of rheumatology.* 2011;38(9):2055-62.

47. Danielsen MA. Ultrasonography for diagnosis, monitoring and treatment of tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Danish medical journal.* 2018;65(3).

48. Ellegaard K, Torp-Pedersen S, Lund H, Henriksen M, Terslev L, Jensen PS, et al. Quantification of colour Doppler activity in the wrist in patients with rheumatoid arthritis--the reliability of different methods for image selection and evaluation. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980).* 2008;29(4):393-8.

49. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, d'Agostino MA, Backhaus M, Bentin J, et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):828-33.

50. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 2003;48(4):955-62.

51. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part

- 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD open*. 2017;3(1):e000428.
52. Terslev L, Naredo E, Aegerter P, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 2: reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. *RMD open*. 2017;3(1):e000427.
53. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):375-81.
54. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(3):733-43.
55. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(7):641-9.
56. Scheel AK, Backhaus M, Klose AD, Moa-Anderson B, Netz UJ, Hermann KG, 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.
57. Beuthan J, Cappius HJ, Hielscher A, Hopf M, Klose A, Netz U. Erste Untersuchungen zur Anwendung der linearen Signalübertragungstheorie in der Auswertung diaphanoskopischer Untersuchungen am Beispiel der Rheumadiagnostik - Initial Investigations of the Application of Linear Signal Transfer Theory to Tissue Optics. *Biomedizinische Technik - BIOMED TECH*. 2001;46:298-303.
58. Lasker JM, Fong CJ, Ginat DT, Dwyer E, Hielscher AH. Dynamic optical imaging of vascular and metabolic reactivity in rheumatoid joints. *Journal of biomedical optics*. 2007;12(5):052001.
59. Meier AJ, Rensen WH, de Bokx PK, de Nijs RN. Potential of optical spectral transmission measurements for joint inflammation measurements in rheumatoid arthritis patients. *Journal of biomedical optics*. 2012;17(8):081420.
60. Leppänen T, Kainulainen S, Korkalainen H, Sillanmäki S, Kulkas A, Töyräs J, et al. Pulse Oximetry: The Working Principle, Signal Formation, and Applications. *Advances in experimental medicine and biology*. 2022;1384:205-18.
61. Nitzan M, Romem A, Koppel R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Medical devices (Auckland, NZ)*. 2014;7:231-9.
62. Gompels LL, Lim NH, Vincent T, Paleolog EM. In vivo optical imaging in arthritis--an enlightening future? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1436-46.
63. Beck MC, Glimm AM, Ohrndorf S, Minden K, Trauzeddel R, Werner SG, et al. Fluorescence optical imaging in pediatric patients with inflammatory and non-inflammatory joint diseases: a comparative study with ultrasonography. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):233.
64. Werner S, Langer H-E. Fluoreszenzoptische Bildgebung. *Aktuelle Rheumatologie*. 2017;42(05):423-31.
65. Chatelain R, Wiemann O, Werner S, Langer H-E. ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung: Ein neues diagnostisches Verfahren zur Früherkennung und Therapiekontrolle bei Psoriasis-Arthritis. *Aktuelle Dermatologie*. 2016;42(10):398-405.
66. Schafer VS, Hartung W, Hoffstetter P, Berger J, Stroszczyński C, Müller M, et al. Quantitative assessment of synovitis in patients with rheumatoid arthritis using fluorescence optical imaging. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(5):R124.
67. Maugesten Ø, Ohrndorf S, Glinatsi D, Ammitzbøll-Danielsen M, Kisten Y, Østergaard M, et al. Feasibility, inter-reader reliability, and comparison of fluorescence optical imaging enhancement in patients with erosive hand osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27:S319-S20.
68. Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S, Bahner M, Schott P, Schwenke C, et al. Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):504-10.

69. Hirano F, Yokoyama-Kokuryo W, Yamazaki H, Tsutsumino M, Sakai R, Satoh S, et al. Comparison of fluorescence optical imaging, ultrasonography and clinical examination with magnetic resonance imaging as a reference in active rheumatoid arthritis patients. *Immunological medicine*. 2018;41(2):75-81.
70. Meier R, Thurmel K, Moog P, Noel PB, Ahari C, Sievert M, et al. Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(8):2489-98.
71. 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.
72. Haugen IK, Hammer HB. A need for new imaging modality to detect inflammation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):479-80.
73. Werner SG, Langer HE, 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 and rheumatism*. 2013;65(12):3036-44.
74. Liste R. Fachinformation ICG-Pulsion®. Rote Liste; Juni 2006.
75. van Onna M, Ten Cate DF, Tsoi KL, Meier AJ, Jacobs JW, Westgeest AA, 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.
76. Krabbe S, Ammitzboll-Danielsen M, Ostergaard M, Giard MC, 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.
77. 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 (Oxford)*. 2018;57(5):865-72.
78. A. den Broeder MZ, and M. Flendrie. DAS 28 Rechner [Internet], Version 1.2. Zitiert am 25.07.2023. URL: <https://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html>. 2023.
79. Padovano I, Costantino F, Breban M, D'Agostino MA. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1819-23.
80. Witt M, Mueller F, Nigg A, Reindl C, Leipe J, Proft F, et al. Relevance of grade 1 gray-scale ultrasound findings in wrists and small joints to the assessment of subclinical synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(7):1694-701.
81. 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.
82. Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Vikas Gupta declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
83. 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. *The Journal of rheumatology*. 2021.
84. 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. *The Journal of rheumatology*. 2020;47(9):1314-22.
85. Moroni L, Farina N, Dagna L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clinical rheumatology*. 2020;39(4):1039-47.

86. van de Stadt LA, Bos WH, Meursinge Reynders M, Wieringa H, Turkstra F, van der Laken CJ, et al. The value of ultrasonography in predicting arthritis in auto-antibody positive arthralgia patients: a prospective cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(3):R98.
87. 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 & research*. 2021.
88. Verhoeven MMA, Tekstra J, Marijnissen ACA, Meier AJL, Westgeest AAA, Lafeber F, et al. Utility of the HandScan in monitoring disease activity and prediction of clinical response in rheumatoid arthritis patients: an explorative study. *Rheumatology advances in practice*. 2021;5(1):rkab004.
89. Rezaei H, Af Klint E, Hammer HB, Terslev L, D'Agostino MA, Kisten Y, et al. Analysis of correlation and causes for discrepancy between quantitative and semi-quantitative Doppler scores in synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(2):255-62.
90. Triantafyllias K, Marinoska T, Heller C, de Blasi M, Muthuraman M, Schwarting A. Optical spectral transmission to assess glucocorticoid therapy response in patients with arthritis: a longitudinal follow-up comparison with joint ultrasound. *Arthritis research & therapy*. 2023;25(1):47.

8 Anhang

8.1 Patient*innenfragebogen

Datum _____

Name _____

ID _____

Geburtsdatum _____

Alter _____

Beruf _____

Größe _____ cm

Gewicht _____ kg BMI _____

Diagnose: Seronegativ

Seropositiv RF

Anti-ccP

Erstmanifestation: _____

Raynaud ja nein

Diabetes ja nein

Bluthochdruck ja nein falls ja: Behandlung ja nein

Raucher ja nein Jahre _____ Anzahl _____ PY__

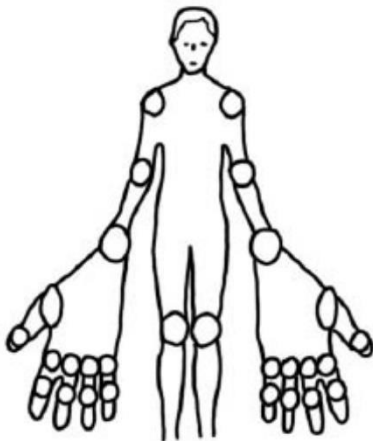
Medikamente

Basismedikamente: _____

Kortison ja nein falls ja: seit wann: _____

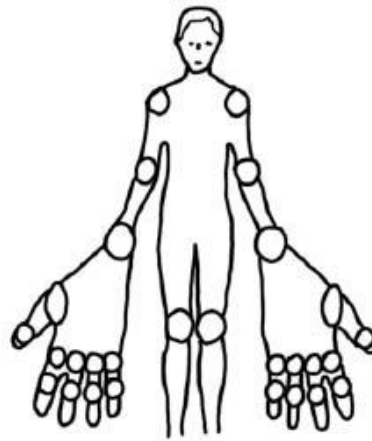
Sonstige: _____

DAS28



Druckschmerz

Schmerzskala: _____



Geschwollen

Umfang HG: links rechts

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

Optical Score Gesamt: _____ links: _____ rechts

8. Anhang

8.2 Fragebogen Gesunde

Datum _____

Name _____

ID _____

Geburtsdatum _____

Alter _____

Beruf _____

Größe _____ cm

Gewicht _____ kg BMI _____

Raynaud ja nein

Diabetes ja nein

Bluthochdruck ja nein falls ja: Behandlung ja nein

Raucher ja nein Jahre _____ Anzahl _____ PY__

Medikamente

Basismedikamente: _____

Kortison ja nein

Sonstige: _____

Umfang HG

links rechts

Optical Score Gesamt: _____ links: _____ rechts: _____

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, ohne die diese Dissertation nicht auf den Weg gebracht worden wäre und die mich im Rahmen der Promotion unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Schwarting für die Möglichkeit einer Promotion unter seiner Doktorvaterschaft und für die anhaltende Unterstützung über die Jahre hinweg.

Weiterhin möchte ich Prof. Dr. med. Miriam Wittmann für die Übernahme des Zweitgutachtens danken.

Priv.-Doz. Dr. med. Konstantinos Triantafyllias verdanke ich das gemeinsame Kennenlernen der neuen Technik und den Umgang mit dem HandScan. Zudem stand er mir bei der Durchführung und der Umsetzung unserer Studie immer entschlossen zur Seite.

Auch das Team der ACURA Klinik spielte eine besondere Rolle, insbesondere M. De Blasi, M. Rector, J. Sauer und Dr. M. Dreher. Ich danke euch für die stete Ansprechbarkeit sowie für die Zusprache bei Kongressen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden und Freundinnen danken. Ohne eure offenen Ohren, euren Beistand bei Fragen und Problemen und eure Liebe wäre dieser Weg nicht möglich gewesen. Seid euch versichert, dass ich euch genauso in meinem Herzen trage wie ihr mich.