

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

Optisch-spektrale Transmissionsbildgebung zur Erfassung der entzündlichen
Aktivität bei der Psoriasis Arthritis

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

Vorgelegt von

Stefanie Sofie Liverakos
aus München

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 24. November 2025

Nachnutzungslizenz: InC-1.0

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1 Definition	7
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	7
1.4 Klassifikationskriterien der Psoriasis Arthritis	11
1.4.1 Abgrenzung zur rheumatoiden Arthritis	12
1.4.2 Abgrenzung zur Fingerpolyarthrose	12
1.5 Klinisches Bild der PsA	12
1.6 Das Krankheitsbild der Psoriasis	15
1.7 Komorbiditäten der PsA	15
1.8 Diagnostik der Psoriasis Arthritis	16
1.8.1 Anamnese	16
1.8.2 Körperliche Untersuchung	17
1.8.3 Labor	18
1.8.4 Röntgen	19
1.8.5 Arthrosonographie	19
1.8.5.1 Greyscale-Einstellung	20
1.8.5.2 Power-Doppler-Untersuchung	21
1.8.5.3 Magnetresonanztomographie	21
1.8.5.4 Szintigraphie	22
1.8.5.5 Fluoreszenzoptische Bildgebung	22
1.8.6 Optisch-spektrale Transmission	23
1.8.6.1 Entwicklung	23
1.8.6.2 Messverfahren des HandScan®	25
1.9 Therapie der PsA	27
1.10 Multidisziplinarität	30
1.11 Stand der Forschung	31
1.12 Zielstellung der Arbeit	32
1.12.1 Wissenschaftliche Fragestellungen	33
1.13 Studiendesign	33
1.14 Probandenkollektiv	34

1.15	Einschluss- und Ausschlusskriterien	34
1.16	Anamnese und klinische Untersuchung	35
1.16.1	Diagnosestellung	36
1.16.2	Bildgebende Verfahren	37
1.16.2.1	HandScan® -Untersuchung	37
1.16.2.2	Arthrosonographie.....	37
1.17	Messinstrumente	39
1.17.1	Visuelle Analogskala.....	39
1.17.2	Disease Activity Score 28	39
1.17.3	DAPSA.....	40
1.18	Klinisch erhobene Daten	40
1.18.1	Druckschmerzhafte Gelenke	40
1.18.2	Geschwollene Gelenke.....	41
2	Statistische Auswertung.....	42
2.1	Prüfung der Daten auf Normalverteilung.....	42
2.2	Unterschiede zwischen Variablen	42
2.3	Korrelationen	42
2.4	ROC- und Cut-Off Analyse.....	43
2.5	Lineare Regressionsanalyse	44
2.6	Logistische Regressionsanalyse	44
2.7	Modell zur Risikoabschätzung von PsA	45
2.8	Haupthypothese	46
2.9	Moderations- und Mediationsanalyse.....	46
2.9.1	Mediation	46
2.9.2	Die Moderation	47
3	Ergebnisse	48
3.1	Handscan®-Ergebnisse	48
3.2	Studienpopulationen.....	50
3.3	Hauptthesenanalyse.....	56
3.4	Korrelationen	56
3.5	ROC-Analyse der OST-Werte	60
3.5.1	Cut-Off-Analyse	63
3.5.2	Ultraschallbefunde	65
3.6	Lineare Regression	70
3.7	Logistische Regression	72
3.8	Logistische Regression zur Ermittlung des Abschätzungsmodells	73

3.9 Ergebnis der Mediations- und Moderationsanalyse	75
3.9.1 Interaktion mit dem Alter	75
3.9.2 Interaktion mit dem BMI	76
3.9.3 Interaktion mit dem Geschlecht	76
3.10 Cut-Off-Werte der einzelnen Gelenke	77
3.11 Vergleich der OST-Werte zwischen Patienten mit verschiedenen Basitherapeutika.....	78
4 Diskussion.....	79
4.1 Epidemiologie und Diagnostik der PsA	79
4.2 Patientenausschluss	80
4.3 Zusammenhang zwischen PsA und OST.....	80
4.3.1 Einflussfaktoren der PsA	81
4.3.1.1 Geschlecht und OST.....	81
4.3.1.2 Alter und OST	81
4.3.1.3 Nikotin und OST.....	82
4.3.2 PsA und Komorbiditäten	83
4.3.3 Entzündungsparameter bei PsA.....	84
4.4 Modell zur Abschätzung des PsA-Risikos.....	84
4.5 Validierung von OST	84
4.5.1 ROC-Analyse und Cut-Off Werte.....	86
4.5.2 Cut-Off-Werte der einzelnen Gelenke	87
4.6 Stärken und Schwächen der OST	87
4.7 Stärken und Schwächen der Studie	88
4.8 Zusammenfassung und Ausblick	88
5 Literaturverzeichnis.....	90
6 Anhang.....	102
7 Danksagung.....	105
8 Tabellarischer Lebenslauf.....	106

Abkürzungsverzeichnis

Anti-CCP-AK	Antikörper gerichtet gegen zyklisch citrullinierte Peptide (CCPs)
APC	Antigen präsentierende Zellen
AS	ankylosierende Spondylitis
AUC	Area Under the Curve
AV	abhängige variable
BMI	Body Mass Index
boDMARDs	biologische DMARDs
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CCD	charge-coupled-device
CMOS	complementary metal-oxide semiconductor
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
csDMARDs	konventionelle DMARDs
DAMPs	endogene schadensassoziierte molekulare Muster
DAPSA	Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis
DAS28	Disease Activity Score 28 bzw. Krankheitsaktivitätsscore 28
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DIP	distale Interphalangealgelenke
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
EULAR	European League Against Rheumatism
FOI	floureszenzoptische Bildgebung
GBP	Britisches Pfund
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
GS	Greyscale-Ultraschall
HLA	Human Leukozyten Antigen
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
ICG	Inodcyaningrün
IFN γ	Interferon gamma
IL-1	Interleukin-1
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin-6
IL-12	Interleukin 12
IL-17	Interleukin-17
IL-21	Interleukin-21
IL-22	Interleukin-22
IL-23	Interleukin-23
IL-6	Interleukin 6
IQR	Interquartilbereich
JAK-Inhibitoren	Januskinase-Inhibitoren
LR	Likelihood Ratio
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MRT	Magnetresonanztomographie
MTP	Metatarsophalangealgelenk

MTX	Methotrexat
NF-kB	Nuclear factor kappa B
NIR	naher Infrarot Bereich
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory Drugs
OR	Odds Ratio
OST	optisch-spektrale Transmission
PAMPs	pathogenassoziierte molekulare Muster
PD	Power-Doppler
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PsA	Psoriasis Arthritis
PsO:	Psoriasis
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
SD	Standard Deviation
SI	Sakroiliakal Gelenk
SJC	swollen joint count
T2T	treat-to-Target
TcDP:	99mTc-Phosponatkomplex
TGFβ	Transforming growth factor beta
Th1	T-Helfer Zellen 1
Th17	T-Helfer Zellen 17
Th22	T-Helfer Zellen 22
TICOPA	Tight Control of Psoriatic Arthritis
TJC	tender joint count
TLR	Toll-like-Rezeptoren
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
Treg-Zellen:	T- regulatorische Zellen
tsDMARDs	targeted synthetic DMARDs
US	Ultraschall
UV	unabhängige Variable
VAS	Visuelle Analogskala zur Abschätzung der Schmerzen
VEGF	Vascular endothelial Growth Faktor
WHO:	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathomechanismus der PsA	8
Abbildung 2: PsA Patient mit sog. Teleskopfinger (eigene Aufnahme)	18
Abbildung 3: Der HandScan® (mit freundlicher Genehmigung von Hemics [84])	24
Abbildung 4 Schematische Darstellung des Funktionsprinzips des HandScan® (mit freundlicher Genehmigung von Hemics [84])	25
Abbildung 5: Positionierung der Gelenke vor der HandScan®-Analyse; blau: Referenzbereiche;	26
Abbildung 6: Ablauf der Studie [61]	36
Abbildung 7: Studienaufnahmebogen	38
Abbildung 8: Die Anzahl der geschwollenen Gelenke in den Kohorten	40
Abbildung 9: Die Anzahl der geschwollenen Gelenke in den Kohorten	41
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Mediatorinteraktion	46
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Moderatorinteraktion	47
Abbildung 12: Ein PsA Patient mit OST-Werten von 18,28 und DAS28-CRP von 2,46	48
Abbildung 13: PsA Patient mit OST-Werten von 23,64 und DAS28-CRP von 4,55 ...	49
Abbildung 14: PsA Patient mit OST-Werten von 15,74 und DAS28-CRP von 1,91 ...	49
Abbildung 15: Kontrollproband mit OST-Werten von 4,99	50
Abbildung 16: Boxplot der OST-Werte der Kontroll- und PsA-Gruppe Grafische Darstellung der Verteilung der OST-Werte bei der Kontrollgruppe vs. der PsA-Gruppe; 10,24 (8,05-14,30) vs. 15,76 (14,14-19,19); $p < 0,001$	55
Abbildung 17: Verteilung der OST-Werte in der Kontrollgruppe, differenziert nach Geschlecht	55
Abbildung 18: Verteilung der OST-Werte in der PsA-Gruppe, differenziert nach Geschlecht	56
Abbildung 19 Korrelationen zwischen den OST-Werten und VAS	58
Abbildung 20: Korrelationen zwischen den OST-Werten und dem DAS28-BSG	59
Abbildung 21: Die AUC von OST-Werten zwischen PsA- und Kontrollgruppe ohne Stratifizierung nach Geschlecht (AUC: 0,848, 95%-KI 0,795-0,900; $p < 0,001^{***}$)	61
Abbildung 22: Die AUC von OST-Werten bei Männern zwischen der PsA und der Kontrollgruppe liegt bei 0,595 (95%-KI (0,436-0,755; $p = 0,241$))	62
Abbildung 23: Die AUC von OST-Werten bei Frauen zwischen der PsA und der Kontrollgruppe liegt bei 0,901 (95%-KI 0,854-0,949; $p < 0,001^{***}$)	63

Abbildung 24 Liniendiagramm mit den OST-Mittelwerten der MCP-Gelenke im Vergleich zwischen den beiden Gruppen	103
Abbildung 25 Liniendiagramm mit den OST-Mittelwerten der PIP-Gelenke im Vergleich zwischen den zwei Gruppen	104
Abbildung 26 Liniendiagramm mit den OST-Mittelwerten der DIP-Gelenke im Vergleich zwischen den zwei Gruppen	104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verlaufsformen der PsA [38]	14
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	35
Tabelle 3: Zusammenhangsmaße nach Skalenniveau [113]	43
Tabelle 4: Entworfenene Modelle zur Risikoabschätzung.....	45
Tabelle 5: Übersicht der aufgenommenen metrischen Variablen der beiden Kohorten. °Daten werden als Median (Interquartilbereich) dargestellt, da sie nicht normal verteilt sind. *p<0,05, **p< 0,01, ***p< 0,001	52
Tabelle 6: Übersicht der aufgenommenen Parameter bei männlichen Probanden....	53
Tabelle 7:Übersicht der aufgenommenen Parameter bei weiblichen Probanden.....	54
Tabelle 8 Korrelationen zwischen den OST-Werten und der erhobenen Parametern Rho / r: Korrelationskoeffizient; *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001.....	57
Tabelle 9 Partielle Korrelationen zwischen den OST-Werten und der erhobenen Parametern Rho / r: Korrelationskoeffizient; *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001.....	58
Tabelle 10:Korrelationen zwischen PDUS und GSUS und den erhobenen Parametern, *p<0,05, **p<0,01, ***p< 0,001.....	59
Tabelle 11: AUC-Werte der -Kurve der weiblichen und männlichen Subgruppe mit statistischem Ergebnis.....	61
Tabelle 12:AUC-Werte der ROC-Kurve der männlichen Subgruppe mit statistischem Ergebnis	62
Tabelle 13:AUC-Werte der ROC-Kurve der weiblichen Subgruppe mit statistischem Ergebnis	63
Tabelle 14:Ausschnitt aus der Cut-Off Analyse der OST-Werte ohne Stratifizierung nach Geschlecht.....	64
Tabelle 15:Ausschnitt aus der Cut-Off Analyse der OST-Ergebnissen bei den männlichen Probanden.....	65
Tabelle 16:Ausschnitt aus der Cut-Off Analyse der OST-Ergebnissen bei den weiblichen Probanden.....	65
Tabelle 17: Power-Doppler Befunde der MCP-Gelenke	66
Tabelle 18: Greyscale Befunde der MCP-Gelenke.....	66
Tabelle 19: Power-Doppler Befunde der PIP-Gelenke.....	67
Tabelle 20: Greyscale Befunde der PIP-Gelenke	67
Tabelle 21:Power-Doppler Befunde der DIP-Gelenke.....	67
Tabelle 22:Greyscale Befunde der DIP-Gelenke	68
Tabelle 23: Power-Doppler Befunde der Handgelenke.....	68

Tabelle 24: Greyscale Befunde der Handgelenke	68
Tabelle 25:Analyseergebnis der linearen Regression; *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001, abhängige Variable: OST	72
Tabelle 26: Vergleich der drei entworfenen Modelle anhand der -2-Log-Likelihood-Funktion und Darstellung des Prozentsatzes der richtigen Vorhersage	73
Tabelle 27:Analyseergebnis der logistischen Regression. B: Regressionskoeffizient; SE: Standardfehler; Exp (B) Odds Ratio vom Regressionskoeffizienten, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, abhängige Variable: Gruppenzugehörigkeit.....	74
Tabelle 28: Rechenformeln für die frei Modelle. X1: Alter, X2: Geschlecht, X3: OST-Wert, X4: Nikotin, X5: BMI, Referenzwerte: Geschlecht: Mann (0); Nikotin: negativer Raucherstatus (0)	75
Tabelle 29: AUC-Werte der verschiedenen Gelenke.....	77
Tabelle 30: Schwellenwerte der verschiedenen Gelenke mit p <0,05	78
Tabelle 31:Übersicht über die OST-Mittelwerte der einzelnen Gelenke im Vergleich zwischen PsA- und Kontrollgruppe mit einem Kruskal-Wallis-Test. MW: Mittelwert, p-Wert <0,05 im Fettdruck	103

1 Einleitung

1.1 Definition

Die Psoriasis Arthritis (PsA) ist als eine chronische, überwiegend seronegative, entzündlich-rheumatische Erkrankung aus der Gruppe der Spondylarthritiden definiert. Diese Beschreibung beinhaltet den entzündlichen Charakter der Erkrankung und betont den in der Regel fehlenden Nachweis des Rheumafaktors (RF; seronegativ) [1]. Die PsA ist durch verschiedene Befallslokalisationen gekennzeichnet. Es können von den distalen Interphalangealgelenken (DIP) bis hin zur Wirbelsäule potenziell alle Gelenke von einer PsA betroffen sein. Die Erkrankung führt zu erosiven und osteoproliferativen Veränderungen der Gelenke, die bis zu einem Funktionsverlust reichen können.

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der PsA in der allgemeinen Bevölkerung schwankt zwischen 0,1% und 1,0% [2]. In Deutschland sind ungefähr 200.000 Personen von einer PsA betroffen [3]. Die Inzidenz liegt bei 6/100.000 pro Jahr [4].

Das Krankheitsbild der Psoriasis (PsO) wiederum wird mit einer Häufigkeit von 2-3% angegeben entsprechend sind ca. 2 Millionen Menschen in Deutschland davon betroffen. Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz bei Psoriasis Patienten bei 6-41% [5, 6]. Die Dunkelziffer dürfte allerdings höher sein, da aufgrund der Vielseitigkeit der Erkrankung die Diagnosestellung recht schwierig ist und die Patienten häufig fälschlicherweise unter anderen Diagnosen des rheumatoiden Formenkreises z.B. seronegative rheumatoide Arthritis oder undifferenzierte Arthritis geführt werden.

Das Durchschnittsalter der Erkrankung liegt bei Frauen bei 59,4 Jahren und bei Männern bei 57,4 Jahren. Anders als die meisten rheumatischen Erkrankungen zeigt sich bei der PsA ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis [7].

1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Der genaue Pathomechanismus, der zur Entwicklung und zum Fortschreiten der PsA führt, ist noch nicht vollständig verstanden. Es wird jedoch von einer multifaktoriellen Ätiologie ausgegangen [8], die durch eine Wechselwirkung zwischen der genetischen Prädisposition und Umweltfaktoren, wie beispielsweise Adipositas, Infektionen, Nikotinabusus, gekennzeichnet ist und in der Folge die Entstehung der Erkrankung begünstigt.

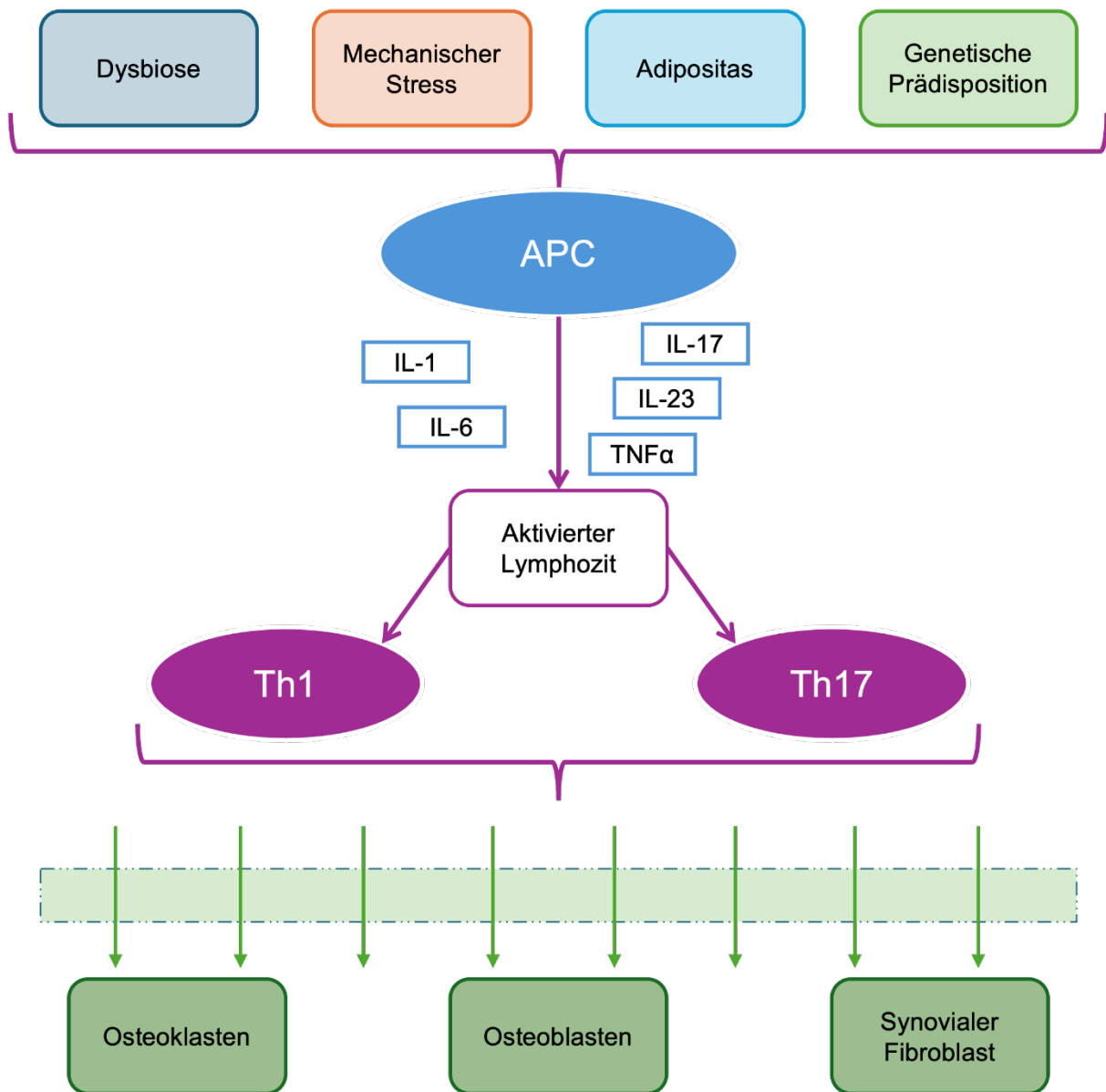


Abbildung 1: Pathomechanismus der PsA

APC: Antigen präsentierende Zelle

IL-1: Interleukin 1

IL-6: Interleukin 6

IL-17: Interleukin 17

IL-23: Interleukin 23

TNFα: Tumornekrosefaktor α

Th1: T-1-Helfer-Zellen

Th17: T-17-Helfer-Zellen

Genetische Faktoren

Die PsA weist eine starke hereditäre Komponente auf. Die Prävalenz bei Verwandten ersten Grades beträgt 7,7% [9]. Zu den mit PsA in Zusammenhang stehenden Genen gehören diejenigen innerhalb der Human Leukozyten Antigen (HLA)-Region, die an der Antigenpräsentation beteiligt sind [10]. Die Allele für HLA befinden sich in der Genregion des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6. Man geht jedoch davon aus, dass bisher gerade mal ein Viertel der genetischen Komponenten der PsA identifiziert werden konnten. Zudem bestand die Herausforderung darin, die genetischen Faktoren, die zur Hautmanifestation (PsO) führen, von jenen zu unterscheiden, die zur Gelenkerkrankung (PsA) führen [11]. Zu den genetischen Assoziationen bei PsA zählen HLA-B*08, HLA-B*27, HLA-B*38, HLA-B*39 [8]. HLA-B*27 wird mit axialer Beteiligung bei symmetrischer Sakroiliitis, Enthesitis in Verbindung gebracht [10]. HLA-B*39 Träger weisen eine kürzere Zeitspanne zwischen Auftreten von PsO und PsA auf. HLA-B*44 wiederum ist mit einem milderem Krankheitsverlauf verbunden [11].

Basierend auf aktuellen Daten ist das HLA-Cw6-Allel am engsten mit dem Krankheitsbild der PsO assoziiert. Die Rolle des Allels ist in der Pathogenese von PsO noch nicht ausführlich geklärt, Es wird jedoch davon ausgegangen, dass es an der Immunantwort auf Ebene der CD8+-Antigenpräsentation gegenüber T-Lymphozyten beteiligt sein könnte [12]. Zudem kommt das HLA-C*06-Allel gehäuft auch bei PsA Patienten vor, sodass der Nachweis des Allels auch zusätzlich zur Diagnosestellung herangezogen werden kann.

Adipositas

Mehrere Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter Body Mass Index (BMI) mit einem erhöhten Risiko für eine PsA einhergeht [13]. Fettgewebe ist ein aktives sekretorisches Organ, das proinflammatorische Zytokine mit pro- oder antiinflammatorischen Effekten sezerniert. PsA und Adipositas teilen sämtliche pathophysiologische Mechanismen, wie beispielsweise die Angiogenese und die Rolle der proinflammatorischen Makrophagen. Zusätzlich führt der biomechanische Stress durch die Adipositas zu Gewebsmikroverletzungen, das wiederum die lokale Entzündung fördert [13]. Zusammenfassend kann Adipositas durch mehrere Mechanismen, die der PsA zugrunde liegende Entzündungswege aktivieren.

Demnach bietet die Assoziation zwischen Adipositas und PsA, durch die Möglichkeit der Gewichtsreduktion, die Möglichkeit das Auftreten der PsA zu minimieren.

Nikotinabusus

Bezüglich des Rauchens bestehen in der Literatur entgegengesetzte Daten. Einerseits wird das Rauchen mit einem erhöhten Risiko für PsA in Verbindung gebracht [14]. Andererseits belegen Studien den positiven Einfluss des Rauchens auf das geringe Risiko für eine Psoriasis, auch als paradoxer Effekt bezeichnet [15].

Infektionen

Infektionen wirken als Auslöser für das Immunsystem und führen zur Entwicklung einer immunvermittelten Erkrankung. Eine Infektion mit Streptokokken ist eng mit der Entstehung einer PsO verbunden [16]. Auch bei Patienten mit PsA konnten Streptokokken sowohl in der Synovialflüssigkeit als auch im peripheren Blut nachgewiesen werden [17]. Thrastardottir et al konnten in einer 2023 publizierte Studie nachweisen, dass eine Racheninfektion das Risiko für die Entwicklung einer PsA erhöhen kann. Diese Studie postulierte einen starken Zusammenhang zwischen einer positiven Rachenkultur, unabhängig vom Erreger, und einem erhöhten Risiko für PsA [18].

Pathomechanismus der PsA

Die immunologische Entzündungsreaktion wird bei Patienten mit einer genetischen Prädisposition nach der Interaktion mit bestimmten Umweltfaktoren (Dysbiose, Stress, Adipositas) ausgelöst [8]. Diese Faktoren aktivieren die Toll-like Rezeptoren (TLR) der Antigen präsentierenden Zellen (APC), insbesondere in Monozyten, dendritische Zellen und Makrophagen. Dadurch kommt es bei diesen APC zur Ausschüttung von IL-1, IL-6, TNF- α , IL-17 und IL-23 mittels exogene pathogenassoziierte molekulare Muster (PAMPs) und/oder endogene schadensassoziierte molekulare Muster (DAMPs) [19]. In den Lymphknoten und dem lokalen Gewebe aktivieren die APC die T-Lymphozyten (hauptsächlich CD8 über MHC HLA-Klasse I), was zur Freisetzung von Zytokinen führt, die die angeborenen und adaptiven Effektorreaktionen aufrechterhalten [20]. Naive T-Lymphozyten differenzieren sich in Gegenwart von TGF β und IL-6 zu Th17-Zellen, was zur Produktion von IL-17, IL-22 und IL-21 führt, die die Proliferation von Th17 begünstigen [19]. IL-17, insbesondere IL-17A, fördert die Aktivierung von Synovialfibroblasten, Chondrozyten und Osteoklasten und induziert eine erhöhte Proliferation von Synovialgewebe sowie eine Knochenresorption. Die Verdickung des Synovialgewebes und das Vorhandensein aktiver Wachstumsfaktoren fördern die Hypoxie, die wiederum die Angiogenese (Neovaskularisierung) induziert [21, 22].

Obwohl IL-17 für die Pathophysiologie von PsA von entscheidender Bedeutung ist, sind auch weitere Mediatoren relevant. IL-23 hat beispielsweise eine Schlüsselfunktion bei der Differenzierung von Th17- und Th22-Zellen [23]. Zusätzlich stimuliert IL-23 die $\alpha\beta$ T-Zellen, $\gamma\delta$ T-Zellen und ILC3 zur Produktion von IL-17, IL-22, TNF α und IFN- γ . Dadurch werden die

Entzündungsschleifen von Zytokinen die zu einer anhaltenden Entzündung führen gefördert [8].

Des Weiteren induziert IL-23 in den Osteoblasten die Knochenbildung [24]. IL-22 wiederum reguliert die Differenzierung von Keratinozyten herunter und induziert Hyperkeratose. TNF α , IL-17 und IL-23 induzieren die Aktivierung des NF-kB Signalwegs und fördern dadurch die Synthese von weiteren entzündungsfördernden Zytokinen [23]. Die Anwesenheit von IL-12 und IFN α stimuliert die Th1-Reaktion, die TNF α , IFN- γ und IL-2 freisetzt. TNF α fördert darüber hinaus die Produktion von Vascular endothelial Growth Faktor (VEGF). Eine erhöhte Expression von VEGF konnte in Synovialgeweben von PsA Patienten nachgewiesen werden [25].

Schließlich spiegelt sich die Aktivierung der Entzündungskaskade pathologisch in dermalen Hyperplasie, Synovitis, Enthesitis, Erosionen und Knorpelabbau wider (Abbildung 1).

1.4 Klassifikationskriterien der Psoriasis Arthritis

Die Diagnose einer PsA ist aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes und fehlenden spezifischen Autoantikörpern erschwert. Häufig erfolgt die Diagnose als Ausschlussdiagnose. Die Diagnose der PsA sollte in Zusammenschau von Bildgebung, klinischer Symptomatik und Labor gestellt werden. Konkurrierende Diagnosen wie die RA oder Fingerpolyarthrose sollten mittels Gelenkuntersuchung, Labordiagnostik und Bildgebung ausgeschlossen werden. Als Unterstützungsmaßnahme können die Klassifikationskriterien der Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) herangezogen werden. Anhand dieser Kriterien wird gewährleistet, dass die Patienten mit derselben Erkrankung für Studien rekrutiert werden [7]. Gemäß den CASPAR-Kriterien zeigt ein Patient mit entzündlicher muskuloskelettaler Erkrankung eine klassifizierte PsA, wenn er mindestens 3 Punkte aus den nachfolgenden Kategorien erfüllt [26]:

- Psoriasis in der Anamnese (1 Punkt),
- Psoriasis in der Familienanamnese (1 Punkt),
- Nagelpsoriasis (1 Punkt),
- Rheumafaktor negativ (1 Punkt),
- bestehende Daktylitis (1 Punkt),
- Daktylitis in der Anamnese (1 Punkt),
- radiologisch gesicherte juxtaartikuläre Knochenneubildung.

Die CASPAR-Kriterien weisen eine Spezifität von 98,7 % und Sensitivität von 91,4 % auf [26].

1.4.1 Abgrenzung zur rheumatoiden Arthritis

Im Gegensatz zur PsA befällt die RA öfter Frauen als Männer, und das Alter bei der Erstdiagnose der RA ist höher. Die RA manifestiert sich als symmetrische Polyarthritits mit Gelenkschwellung und Druckschmerzhaftigkeit. Die RA befällt zum größten Teil die Metakarpophalangealgelenke (MCP), proximale Interphalangealgelenke (PIP) und die Metatarsalgelenke, während die DIP bei der RA gewöhnlich nicht befallen sind. In der Laboruntersuchung imponieren eine Auslenkung des Entzündungsparameters CRP und erhöhte BSG-Werte. Zusätzlich sind die Patienten meist Rheumafaktor positiv und zeigen ACPA auf [7].

1.4.2 Abgrenzung zur Fingerpolyarthrose

Bei beiden Erkrankungen können die DIP-Gelenke betroffen sein. Der Unterschied macht sich grundsätzlich bei der Tastuntersuchung bemerkbar. Bei der PsA imponiert eine synovitische, teilig-weiche Schwellung, während bei der Fingerpolyarthrose der Tastbefund sich knöchern darstellt [2].

1.5 Klinisches Bild der PsA

Die Manifestation der PsA kann individuell sehr unterschiedlich verlaufen. Grundsätzlich zeigt jedoch die Erkrankung eine Progredienz auf und im Verlauf sind zunehmend mehr Gelenke befallen. Bei Beginn der Erkrankung kommt es meist zur einseitigen Entzündung einzelner oder weniger Gelenke. Bei über 50% der Fälle ist der Befall der PsA asymmetrisch und befällt weniger als fünf Gelenke der oberen und unteren Extremitäten. Häufig befallen sind die großen Gelenke der unteren Extremität, vor allem die Kniegelenke. An den Händen sind zumeist die DIP und die PIP befallen. Sind die gesamten Gelenke eines Fingers oder eines Zehs geschwollen, wird von einem Wurstfinger bzw. Wurstzeh (Daktylitis), gesprochen. Eine Daktylitis tritt bei bis zu 50% der Patienten auf und kann ein Marker für eine Progression der Erkrankung sein [27].

Eine Enthesitis, eine schmerzhafte Entzündung der Sehnen-, Bändern- oder Kapselansätze, kann ebenfalls ein frühes Zeichen einer PsA sein. Häufig sind bei PsA Patienten die Achillessehne, die plantare Faszie sowie die Muskelinsertionen am Beckenknochen befallen [27].

Durch rezidivierende Schübe kann es zur fortschreitenden Gelenkschädigung kommen, die wiederum zu funktionellen Einschränkungen und irreversibler körperlicher Beeinträchtigung führt. Die PsA Patienten fühlen sich in ähnlichem Maße wie RA Patienten in ihrer Funktionsfähigkeit und Lebensqualität eingeschränkt [28]. Die Lebensqualität wird dabei nicht nur durch den Schweregrad der Erkrankung, sondern auch durch die subjektiv empfundene Krankheitslast beeinträchtigt. Die Erkrankung beeinflusst das Sozial-, das Arbeits- und das

Privatleben der Betroffenen. Das Selbstwertgefühl der Patienten ist gemindert und sie fühlen sich durch das äußerliche Erscheinungsbild der PsO weiterhin sozial stigmatisiert. Die daraus resultierenden Konsequenzen spiegeln sich in der Inzidenz für psychische Erkrankungen, wie eine Depression wider. Patienten mit einer PsA haben laut einer Studie aus Kanada eine zu 21,27% höhere Inzidenzrate im Vergleich zur gesunden Population [29]. Durch den Krankheitsverlauf und den Komorbiditäten kommt es bei den PsA Patienten zu stärkeren Beeinträchtigungen der Erwerbstätigkeit, zu häufigeren Krankenhausaufenthalten und zur häufigeren Inanspruchnahme der Gesundheitsleistungen im Vergleich zu den Patienten nur mit einer PsO [30]. Von dem Krankheitsleiden der Patienten abgesehen resultieren die Schwere und Chronizität der Erkrankung in erhöhten sozialen Gesundheitskosten mit entsprechenden ökonomischen Konsequenzen [31]. Exemplarisch lagen im Jahr 2018 in Großbritannien die Kosten zwischen 11.000 und 20.782 GBP pro Patienten und Jahr [32].

Der Mangel an Rheumatologen hat desaströse Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung. Selbst bei der bekanntesten und häufigsten entzündlich-rheumatischen Erkrankung, die RA, dauert es im Durchschnitt ca. neun Monate, bis diese erkannt wird [33]. Ca 1,5 Millionen Menschen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wurden im Jahr 2016 von 776 internistischen Rheumatologen in Deutschland versorgt, d.h. ca. 6000 Patienten pro Arzt [34]. Bei der PsA kommt es aufgrund des Versorgungsdefizites durch den Mangel an Rheumatologen und der Krankheitsheterogenität zu einer Verzögerung der Diagnostik von bis zu 7 Jahren [35].

Um die Progredienz der Erkrankung und somit den Prozess der Gelenkdestruktion jedoch vorzubeugen, ist es wichtig die Krankheit möglichst frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Denn eine frühzeitige Behandlung der PsA ist notwendig, um signifikant bessere Therapieergebnisse zu erzielen. Oberstes Ziel der zielgerichteten Therapie stellt die Remission und nur noch in Ausnahmefällen die geringe Krankheitsaktivität dar.

Bei der PsA lassen sich grundsätzlich zwei Ausprägungen unterscheiden: Die periphere Ausprägung (am häufigsten) ist durch den Befall der kleinen Gelenke der Extremitäten (Polyarthritis), vor allem die PIP und DIP, oder durch das Auftreten mehrerer Gelenkentzündungen an nur einem Finger oder einer Zehe gekennzeichnet. Es kann sich auch eine Oligoarthritis der großen Gelenke (bspw. Kniegelenk) zeigen. Tendenziell bildet sich eine asymmetrische Oligoarthritis aus, bei der die Gelenke einer Körperseite stärker befallen sind als die der anderen [36]. Bei der axialen Ausprägung der PsA zeigen sich Symptome, die anderer axialer Spondylarthritiden entsprechen. Dazu gehören insbesondere die Sakroiliitis, chronisch entzündlicher Rückenschmerz sowie knöcherne Veränderungen am Sakroiliakal (SI)-Gelenk und der Wirbelsäule [27]. Die ankylosierende Spondylitis (AS) und die axiale PsA weisen überschneidende Merkmale auf. Bis zu einem Viertel der AS oder PsA Patienten erfüllen die Kriterien beider Krankheiten [37]. Die axiale PsA unterscheidet sich jedoch von der

AS vor allem durch radiologische Untersuchungen: Axiale SpA zeichnet sich durch symmetrische Läsionen aus, während bei PsA eine asymmetrische Sakroiliitis üblich ist. Bei beiden Typen kann sowohl eine Nagelbeteiligung als auch eine Augenbeteiligung vorkommen. Zudem lässt sich die PsA je nach Befallsmuster nach Moll und Wright (1973) in fünf verschiedene Subtypen unterteilen (Tabelle 1).

Verlaufsformen	Häufigkeit	Bevorzugte Gelenke	Besonderheiten
Asymmetrische Form (Oligoarthritis)	Über 50%	Finger- oder Zehennittel-, -end- und -grundgelenke, Knie- und Hüftgelenke	Milder Verlauf, nur wenige Gelenke sind entzündet, Gelenke sind meist geschwollen oder schmerzhaft
Symmetrische Polyarthritis	20-40%	Handgelenke, Zwischen- und Endgelenke der Finger und Zehen	Zumeist symmetrische Verteilung, eher schwerer Verlauf
Distale interphalangeale (DIP) Arthritis	Ca. 5%	Finger- oder Zehenendgelenke	Mehrere Gelenke sind entzündet, Nagelveränderungen häufig
Wirbelkörperentzündung (Spondylarthritis)	Allein selten, häufiger gemeinsam mit anderen Verlaufsformen (Bis zu 15%)	Iliosakralgelenke und/ oder Wirbelgelenke	Häufig schmerzhafte Bewegungseinschränkungen im Bereich der Wirbelsäule
Mutilierende Arthritis	Ca. 5%	Meist viele Gelenke an Händen und Füßen, aber auch Wirbelgelenke und das Iliosakralgelenk	Relativ schwerer Verlauf mit Veränderungen in den Knochen (Knochenabbau) und Gelenken, die zu schweren Deformitäten und Bewegungseinschränkungen führen, häufig begleitet von Allgemeinsymptomen (z.B. Fieber, Gewichtsverlust) und ausgeprägten Hauterscheinungen

Tabelle 1: Verlaufsformen der PsA [38]

Bei der häufigsten Arthritisform, der Oligoarthritis, sind weniger als fünf Gelenke von der PsA betroffen. Der Befall ist meist asymmetrisch. Bei der nächsthäufigsten Form stellt sich der Befall polyartikulär dar und bei den meisten Patienten kommt es zu einer symmetrischen Verteilung. Die mutilierende ossäre Arthritis, bei der es zur Destruktion der Phalangen mit Ausbildung von sogenannten „Teleskopfingern“ kommt, ist die seltenste und schwerste Form der Erkrankung [39].

1.6 Das Krankheitsbild der Psoriasis

Während in der Gesamtbevölkerung die PsA relativ selten vorkommt, entwickeln bis zu einem Drittel der Psoriatiker im Verlauf eine Entzündung der Gelenke oder gelenknaher Strukturen [40]. Dabei ist die Gelenkbeteiligung unabhängig vom Schweregrad der Hauterscheinungen. Die Hautbeteiligung manifestiert sich in $\approx 75-80\%$ der Fälle vor der Gelenkmanifestation und typischerweise liegen 7-12 Jahre im Durchschnitt zwischen den ersten Hautsymptomen und Auftreten der PsA [41]. Aber auch Patienten ohne Hautbeteiligung können von einer PsA betroffen sein. Typisch bei Hautbeteiligungen ist der Befall des Kapillitiums, der Analfalte und der Nägel. Die psoriatische Nagelbeteiligung weist typische Tüpfelnägel, Onycholyse und Hyperkeratosen auf [42].

Die PsO beginnt meistens mit rötlichen, scharf begrenzten Hautveränderungen mit weißlichen, schuppigen Auflagerungen [43]. Die von der Schuppenflechte (Psoriasis) befallenen Hautareale führen zu einem starken Juckreiz, der die Patienten beeinträchtigt. Am häufigsten sind die Streckseiten der Ellenbogen, der Knie, der Haaransatz und die Ohrregion von einer Psoriasis befallen. Die PsO kann jedoch auch an den Händen, am Rücken und an der Region um den Bauchnabel auftreten. Des Weiteren weisen 80% aller PsO Patienten Nagelveränderungen auf [44].

Die am häufigsten auftretende Form der Schuppenflechte ist mit 80-90% die Psoriasis vulgaris. Man kann die Psoriasis in 2 Typen unterteilen:

Die Typ I-Psoriasis zeigt einen frühen Beginn, typischerweise vor dem 40. Lebensjahr. Patienten mit einer Typ I-Psoriasis haben häufig eine positive Familienanamnese. Der Typ I neigt zu einem schwereren Verlauf der Erkrankung im Vergleich zum Typ II. Beim Typ II-Psoriasis, auch Spättyp genannt, tritt die Erkrankung in der Regel nach dem 40. Lebensjahr auf. Der Verlauf ist in diesem Fall wesentlich milder, da die positive Familienanamnese und der signifikante Bezug zu HLA-Allelen fehlen [45].

1.7 Komorbiditäten der PsA

Außer der muskuloskelettalen und der Hautbeteiligung ist die PsA durch eine erhöhte Prävalenz von extraartikulären Manifestationen und Komorbiditäten gekennzeichnet, wie Infektionen, Malignomen und weiteren Autoimmunerkrankungen [46]. Des Weiteren ist die PsA

mit einem hohen Risiko für kardiometabolische Erkrankungen wie Bluthochdruck, Dyslipidämie, Diabetes, Fettleibigkeit und kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden [47]. Insbesondere eine Metaanalyse von 11 Studien ergab ein um 43% erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit PsA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [48]. Die kardiovaskulären Ereignisse wurden als eine der häufigsten Todesursachen bei PsA Patienten beschrieben [47]. Ein derart erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen kann jedoch nicht vollständig durch die höhere Prävalenz traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren erklärt werden. Eine systemische Entzündung im Zusammenhang mit der Krankheit ist mit einer endothelialen Dysfunktion und einer beschleunigten Bildung atherosklerotischer Plaques verbunden, was zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führt [49, 50]. Darüber hinaus treten bei PsA Patienten häufiger Depressionen, Diabetes mellitus Typ II, Morbus Crohn und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) auf. Zusätzlich begünstigt die chronische Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α und IL-6 das Auftreten des metabolischen Syndroms bei PsA Patienten [51]. Die Prävalenz vom metabolischen Syndrom bei Patienten mit PsA variiert zwischen 23,5% und 58,1%. Die Prävalenz ist höher als bei der normalen Bevölkerung oder sogar bei Patienten mit RA [52]. Uveitis, Keratoconjunctivitis sicca, Keratitis, Blepharitis, Konjunktivitis, Episkleritis und Skleritis treten schätzungsweise bei 31% der Patienten mit PsA auf [53].

1.8 Diagnostik der Psoriasis Arthritis

1.8.1 Anamnese

Jede internistische Befunderhebung sollte mit der Anamnese beginnen. Die Mehrzahl der rheumatologischen Krankheitsbilder kann durch eine gründliche Befragung und klinische Untersuchung bereits mit großer Sicherheit und durch wenige technische Untersuchungen bestätigt werden oder zu anderen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen abgegrenzt werden.

Typische Leitsymptome sollten explizit durch den Untersucher erfragt werden, da die Patienten diese nicht immer spontan äußern. Angaben des Patienten zu Gelenkschwellungen sollten nach der Anamnese durch den Untersucher objektiviert werden. Häufig wird die Gelenkschwellung mit einem Knöchelödem verwechselt [54].

Kommt im Gespräch der Verdacht auf eine rheumatische Erkrankung auf, folgen gezielte Fragen, um die Diagnose zu verfestigen bzw. auszuschließen [55]:

- Treten Gelenkschmerzen und -schwellungen auf, unter Umständen verbunden mit Einschränkungen der Beweglichkeit?
- Treten die Beschwerden einseitig oder beidseitig auf?
- Liegt Morgensteifigkeit vor?

- Gibt es Knotenbildung in den betroffenen Bereichen?
- Leidet der Patient unter Müdigkeit und Abgeschlagenheit?
- Sind die Lymphknoten vergrößert?
- Sind Augen und/oder Schleimhäute trocken?
- Ist der Patient körperlich aktiv und bewegt sich regelmäßig?
- Gibt es Vorerkrankungen, insbesondere Knochen- und Gelenkerkrankungen?
- Wurden in der Vergangenheit Operationen durchgeführt?
- Welche Medikamente nimmt der Patient regelmäßig?

1.8.2 Körperliche Untersuchung

Die Anamnese und die körperliche Untersuchung bilden die Grundlage für die Erhebung von standardisierten Scores. Diese Scores sind für die Beurteilung der Krankheitsaktivität und für die Therapiesteuerung maßgebend. In der klinischen Routine findet analog zur RA in der PsA der Disease Activity Score of 28 (DAS28) weiterhin Anwendung. Grundsätzliches Problem dieses Scoring Systems stellt jedoch die Tatsache dar, dass es nicht für die PsA konzipiert wurde, und somit häufig betroffene Gelenkregionen wie beispielsweise die DIP außen vorlässt [56].

Deshalb wurde zusätzlich auch der Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) konzipiert und entwickelt, welcher druckschmerzhaft (0-68) und geschwollene Gelenke (0-66) erfasst. Berechnet wird der DAPSA, in dem die Anzahl der klinisch geschwollenen Gelenke und die Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke gezählt werden. Dazu kommt noch das c-reaktive Protein (CRP) in mg/dl, die Krankheitsaktivität (0-10) und das Schmerzbefinden auf einer Skala von 0-10. Der sich hieraus ergebende Wert lässt sich anhand einer Einteilung interpretieren. Dabei entspricht ein Score von 4 oder weniger einer Remission, ein Wert von 5-14 einer niedrigen Krankheitsaktivität („low disease activity“), 15-28 einer moderaten Krankheitsaktivität („moderate disease activity“) und Werte >28 einer hohen Krankheitsaktivität („high disease activity“) [57].

Die klinische Gelenkuntersuchung stellt einen zentralen Bestandteil der rheumatologischen Untersuchung dar. Die Befunde fließen unmittelbar in die Berechnung von Krankheitsaktivitätsindezes ein und bilden folglich die Grundlage für Therapieentscheidungen und sind für die Diagnosestellung der PsA von entscheidender Bedeutung. Die klinische Gelenkuntersuchung hat, wie alle anderen von Menschen durchgeführten Untersuchungsverfahren, eine Abhängigkeit von dem Untersuchenden. Eine frühzeitige Durchführung der Untersuchung ermöglicht dem Arzt, sich einen unmittelbaren Eindruck über den Gelenkstatus der Patienten zu verschaffen.



Abbildung 2: PsA Patient mit sog. Teleskopfinger (eigene Aufnahme)

1.8.3 Labor

Im Gegensatz zu vielen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen bei denen spezifische Laborwerte die Diagnose erleichtern, lassen sich typischerweise bei der PsA keine Rheumafaktoren nachweisen und die Laboruntersuchungen sind wenig aussagekräftig. Die Bestimmung von Entzündungsparametern wie das CRP (C-reaktives Protein) oder die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) gibt nur eine unspezifische Auskunft über das Vorliegen einer Entzündungsreaktion im Körper. Die Normbereiche von der BSG sind geschlechts- und altersabhängig. Die pathologische BSG Einstundenwerte bei Frauen unter 50 Jahren liegen ab 20 mm und bei Männern unter 50 Jahren ab 15 mm. Für Frauen älter als 50 Jahre gelten BSG-Werte >30 mm und für Männer älter als 50 Jahre >20 mm als auffällig [58]. Der Normbereich des CRP liegt bei $\leq 0,5$ mg/dl. Diese Parameter zeigen eine gute Korrelation mit anderen Aktivitätsvariablen und sind sensitiv für Veränderungen [59]. Aus diesem Grund sind sie auch ein fester Bestandteil in der Berechnung der Krankheitsaktivitätsindizes.

Bei 10-20% der Betroffenen etablieren sich erhöhte Harnsäurewerte im Blut, jedoch stellt dies auch kein eindeutiges Indiz für eine PsA dar.

Zur Abgrenzung der Erkrankung von einer RA werden folgende Marker bestimmt:

- Rheumafaktor 5-9% und Cyclische Citrullin Peptid-Antikörper (Anti-CCP) bis zu 10% positiv
- HLA-B27 häufig positiv beim zentralen Typen
- Harnsäure bei 10-20% erhöht [60, 61]

Führt die klinische Untersuchung zu einem indifferenten Ergebnis, können bildgebende Verfahren wie das Röntgen, das MRT und die Gelenksonographie zum Einsatz kommen [62].

1.8.4 Röntgen

Mit der Einführung der konventionellen Röntgentechnik Ende des 19. Jahrhunderts wurde diese in der rheumatologischen Diagnostik eingesetzt und stellt auch heutzutage noch einen wichtigen Pfeiler für Erst- und Verlaufsuntersuchungen dar [39]. Vorteil der Röntgentechnik ist die kostengünstige und schnelle Durchführung sowie die allgemeine Verfügbarkeit.

Mit dieser Bildgebung lassen sich hauptsächlich in späteren Stadien Veränderungen an den Gelenken nachweisen, während bei den Frühphasen radiologische Zeichen fehlen können. Im Röntgenbild finden sich häufig Veränderungen wie Erosionen, Gelenkspaltverschmälerungen, Ankylosis und Spondylitis [63]. Als frühe Zeichen einer Knochendestruktion sind unscharfe Erosionen und Pseudozysten an der Fingerbasis zu bewerten [64]. Im weiteren Verlauf der PsA werden Destruktionen und Deviationen mit Luxationen oder Subluxationen der Phalangen beobachtet [65].

Bei den Patienten mit Beteiligung der Wirbelsäule sind Syndesmophyten und Sakroiliitis die häufigsten Manifestationen [64].

Zusammenfassend können mittels Röntgenaufnahmen bei PsA Patienten Folgendes nachgewiesen werden:

- Knochenerosionen und -destruktionen, Ankylosen mit Gelenkspaltverschmälerungen,
- Knochenneubildung, z.B. periostal und Verkalkungen
- Finger: Pencil-In-Cup-Phänomen
- Wirbelsäule: Syndesmophyten, typisch sind insb. Parasyndesmophyten [60]

Die Röntgenuntersuchung ist jedoch in der Frühdiagnostik wenig hilfreich, da die betroffenen Gelenke noch keine röntgenologischen Veränderungen aufweisen. Zu Zwecken der Verlaufskontrolle wird dennoch eine initiale Röntgendiagnostik empfohlen.

1.8.5 Arthrosonographie

Um die Diagnose einer PsA zu bestätigen bzw. zu widerlegen, empfiehlt es sich bei indifferenten Befunden eine Gelenksonographie durchzuführen. Dabei ermöglicht die Gelenksonographie die Beurteilung peripherer Gelenke hinsichtlich entzündlicher Veränderungen der Weichteile (Synovitis, Tenosynovitis). Bei der PsA können sowohl die Gelenkkapsel als auch die Sehnenscheide betroffen sein. Im Vergleich zu modernen MRT mit 3 Tesla, die nur eine Auflösung von 1 mm anbieten, werden durch die US-Geräte in der Rheumatologie mit 15 Hz eine Bildauflösung bis zu 0,18 mm erzielt [66]. Die Gelenksonographie bietet Informationen über die Morphologie und Vaskularisation der Synovia.

Eine Synovialhypertrophie und verschiedene andere Ursachen für eine Gelenkschwellung, wie Tenosynovitis oder ein Ödem in der Subkutanebene, können durch den Graustufen-Ultraschall unterschieden werden. Die Power-Doppler-Sonographie wiederum stellt eine erhöhte Weichteilvaskularität mit höherer Detektionsrate dar und kann daher zwischen entzündeten und nicht entzündeten Synovialschwellungen unterscheiden [62].

Die Sonographie ist zeitaufwendig und erfordert die Expertise von speziell ausgebildetem ärztlichem Personal. Ein weiterer Nachteil des Ultraschalls ist, dass Knochenveränderungen wie etwa das Knochenödem, das auch bei Arthritiden auftritt, nicht dargestellt werden kann. Auf der anderen Seite birgt die Ultraschalluntersuchung keinerlei gesundheitliche Risiken, weder für den Patienten noch für den Untersuchenden. Zu ihrer Durchführung bedarf es keiner Strahlen, wie etwa bei der Röntgenuntersuchung und Patienten mit Klaustrophobie müssen keine enge Röhre, wie etwa bei der MRT-Untersuchung, fürchten. Zudem kann die Ultraschalluntersuchung am Patientenbett durchgeführt werden und ist in der Regel schneller verfügbar als die MRT oder das Röntgen.

1.8.5.1 Greyscale-Einstellung

Der Greyscale (GS)-Ultraschall wird auch als B-Mode (= englisch: brightness modulation) bezeichnet [67]. Bei dieser Aufnahmetechnik erscheint ein schwarzweiß-Bild mit unterschiedlichen Grauabstufungen auf dem Bildschirm des Ultraschalls (US) [67]. Dank des Kontaktgels gelangen die Schallwellen, die die Ultraschallsonde aussendet, in das zu untersuchende Gewebe. Bei der Reflexion von Schallwellen an Gewebestrukturen werden sie erneut von der Ultraschallsonde empfangen. Der Impedanzunterschied der Grenzflächen, also die unterschiedliche Schallleitungsgeschwindigkeit zweier angrenzender Medien, bildet die Basis für die Einteilung in verschieden starke Signale. Beispielsweise ist der Knochenkortex ein stark reflektierendes Gewebe, sodass Ultraschallwellen nicht durchdringen können. Im Gegensatz dazu reflektiert Wasser deutlich weniger und kann daher als dunkle Bildpunkte, auch als echoarm bezeichnet, dargestellt werden. Wenn zwei nebeneinander liegende Gewebsstrukturen den Schall gleich schnell leiten, sind diese im Bild nicht oder nur sehr schwer zu unterscheiden [68].

Mittels GS-Modus können die verschiedenen Gelenke und Sehnen auf bestimmte Pathologien, wie beispielsweise auf das Vorliegen eines Ergusses oder einer synovialen Hypertrophie, untersucht werden [67]. Dabei wird das Vorliegen einer Kapseldistension im Sinne einer mit Synovialflüssigkeit gefüllten Kapsel und/oder einer synovialen Hypertrophie als Synovialitis bezeichnet [67]. Mit dem GSUS kann durch ein semiquantitatives Graduierungssystem der Grad der Synovialitis bestimmt werden. Dabei werden die Werte 0-3 wie folgt definiert:

- 0 = keine,
- 1 = milde,
- 2 = moderate und
- 3 = schwere Synovialitis vorhanden.

Bei unauffälligem Befund erhält das Gelenk eine Wertung von 0. Grad 1 wird verliehen, wenn die Kapseldistension minimal ist und eine schmale, echoarme bis echofreie Linie entlang des Knochens dargestellt wird. Die Bedingung für Grad 2 ist erfüllt, wenn die erweiterte Kapsel und das Gelenkköpfchen auf derselben Höhe sind. Eine konvexe Anhebung der Kapsel über beide Gelenkköpfchen hinweg wird als Grad 3 eingestuft [69].

1.8.5.2 Power-Doppler-Untersuchung

Die Untersuchung basiert auf der Beobachtung Christian Dopplers (1982), wonach sich die Frequenz der Schallwellen in Abhängigkeit davon verändern, ob sich jeweils Sender und Empfänger aufeinander zu- oder sich voneinander wegbewegen [67].

Durch diese Einstellung gelingt es dem Untersuchenden eine Hyperfusion bzw. Hypervaskularität der Synovia zu bestimmen. Ein positives PD-Signal wird als vorhandene entzündliche Aktivität interpretiert, da sich im Rahmen dieser Aktivität im Bereich der hypertrophen Synovia neue Gefäße bilden und eine verstärkte Durchblutung stattfindet [70]. Eine PD-Signal-positive synoviale Hypertrophie kann trotz der klinischen Remission des Patienten eine fortgesetzte subklinische Krankheitsaktivität anzeigen. Darüber hinaus zeigt das PD-Signal eine deutliche Korrelation zum unspezifischen Entzündungsparameter CRP [71].

Wie bei der GSUS gibt es auch bei dem PDUS eine semiquantitative Graduierung:

- 0 = kein Signal,
- 1 = bis zu drei Farbsignale oder zwei einzelne konfluierende und ein konfluierendes Farbsignal,
- 2 = mehr als Grad 1 jedoch weniger als die Hälfte des intraartikulären Bereiches,
- 3 = mehr als die Hälfte des intraartikulären Bereichs ist mit Farbsignale gefüllt [72].

1.8.5.3 Magnetresonanztomographie

Mehr Objektivität in der Beurteilung der entzündlichen Veränderungen der Weichteile, wie die Synovitiden, bietet die MRT-Untersuchung. Die MRT eignet sich besonders für die Detektion einer Synovitis als auch für die Detektion von Knochenveränderungen [64]. Sie liefert sehr gute Ergebnisse bei Gelenkergüssen, Marködemen und Enthesitiden, vorausgesetzt, es wurde vorweg die richtigen Darstellungssequenzen gewählt.

Im Gegensatz zu den voran genannten Methoden ist diese Bildgebung weder zeitnah noch kostengünstig umzusetzen. Insbesondere im Hinblick auf Verlaufskontrollen ist die MRT, trotz ihres Standes als Goldstandard, keine gängige Methode im klinischen Alltag [39].

1.8.5.4 Szintigraphie

Der Vollständigkeit halber wird diese Bildgebung aufgelistet. Zur Diagnose der PsA wird bei der Drei- oder Zweiphasenskelettszintigraphie ^{99m}Tc -Phosphonatkomplex (TcDP), das intravenös appliziert wird, verwendet [64]. Es kommt zu einer Verbindung des TcDP mit dem Kalzium des Hydroxylapatit der Knochenoberfläche. Bei einer Gelenkentzündung tritt aufgrund der erhöhten Durchblutung in den betroffenen Geweben eine verstärkte Anreicherung von Radioaktivität auf [64]. Sowohl chronische als auch akute Entzündungen können demzufolge bei einem normalem Szintigraphiebefund ausgeschlossen werden. Die Szintigraphie wird jedoch aufgrund des hohen Aufwandes und der Strahlenbelastung nur noch vereinzelt und bei speziellen Fragestellungen eingesetzt. Da die pathologischen Veränderungen vielfältige Ursachen haben können, weist sie zudem eine niedrige Spezifität auf.

1.8.5.5 Fluoreszenzoptische Bildgebung

Die fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI) ist die bildgebende Methode, die zur Visualisierung von Mikrozirkulationsstörungen in den Händen mittels fluoreszenz-basierte Darstellung eingesetzt werden kann. Im Rahmen der Entzündungsreaktion kommt es durch diverse Mediatoren zu einer erhöhten Vasodilatation und Kapillardurchlässigkeit der betroffenen Bereiche. Zudem treten Hypervaskularisationen auf und die Angiogenese wird angeregt. Dadurch kommt es zur Ansammlung des intravenös injizierten Farbstoffes Indocyaningrün (ICG) in den betroffenen Bereichen [39]. Der Farbstoff, der sich über den Blutstrom in den Händen verteilt, wird über Licht mit einer Wellenlänge von 740 nm, im nahen Infrarot-Bereich (NIR) angeregt. Eine charge-coupled-device (CCD) Kamera misst die entstandene Fluoreszenz-Lichtemission, welche über eine angeschlossene Software visuell dargestellt wird [39]. Über den Zeitraum von über sechs Minuten wird jede Sekunde ein Bild aufgenommen, um das An- und Abfluten des Farbstoffs zu visualisieren. Die Ergebnisse der FOI korrelierten in experimentellen Tiermodellen im Zusammenhang mit einer histologisch gesicherten Synovitis [64, 73]. Die FOI ist besonders geeignet, um entzündliche Veränderungen des Gewebes darzustellen [74]. Sie wird zudem seit vielen Jahren sowohl in der Augenheilkunde als auch zur Abgrenzung von Tumorgewebe in der Onkologie verwendet [64]. Die ersten Studien konnten eine gute Übereinstimmung zwischen FOI und Gelenksonographie bzw. MRT zeigen [75].

Es steht außer Frage, dass die genannten bildgebende Verfahren in der Rheumatologie ihre Berechtigung sowie Vor- und Nachteile aufweisen. Wie kann ein weiteres bildgebendes

Verfahren dieses Spektrum erweitern und von Vorteil für die Diagnostik der PsA sein? Und wie genau soll diese Bildgebung funktionieren?

1.8.6 Optisch-spektrale Transmission

1.8.6.1 Entwicklung

Die im Jahre 1966 von Cosh publizierte Studie beschrieb erstmalig, dass die Hautregion über einem entzündeten Gelenk erwärmt ist [76]. In seiner 1970 veröffentlichten Studie thematisierte Collins die thermographische Darstellung der durch die Entzündung erwärmten Gelenke mittels einer Kamera [77]. 1974 konnte Collins mittels einer weiteren Studie belegen, dass die thermographische Untersuchung des Knies vor und sieben Tage nach einer Cortisoninjektion bei einer akuten RA den Verlauf der Therapie widerspiegelte [78]. Die Verwendung von Infrarot-Bildgebung fand in den 1990er Jahren ihren Einsatz bei der Diagnostik des Raynaud-Syndroms.

Durch Publikationen zum Verfahren der Infrarot-Diaphanoskopie in der HNO und folgend in der Rheumatologie von Jürgen Beuthan [79], analog zu den Studien Collins, konnte das innovative und nichtinvasive Verfahren zur Durchleuchtung des Gewebes mittels infraroten Lichts als erster Meilenstein zum gegenwärtigen HandScan®, ermittelt und verifiziert werden. 1995 wurde mit der ersten klinisch-rheumatologischen Studie während Untersuchungen von gesunden und entzündeten Gelenken ein nachweisbarer Unterschied im Lichtspektrum beschrieben [61, 80]. In weiteren Studien, beispielsweise zur Röntgenstrahlung oder der fusionierten Bildgebung von Laserstreulicht, wurde die Etablierung des Verfahrens angestrebt [61, 81]. 2012 wurde nach einer Beobachtungsstudie das in den Niederlanden entwickelte Verfahren der optisch-spektralen Transmission (OST) präsentiert [82]. Damit einher ging die Entwicklung des Gerätes zur Anwendung des OST, mit dessen Hilfe bereits eine Vielzahl von RA-Patienten untersucht wurden. Die durch die OST erhobenen Daten wurden anschließend denen aus klinischen Untersuchungen gegenübergestellt [61]. Zur Untersuchung eines PIP-Gelenks wurde die Struktur als Referenzpunkt, welche sich distal zwischen PIP und DIP befindet, genutzt und in fünf Zyklen beleuchtet. Um die Ergebnisse noch zu verdeutlichen und den Entzündungseffekt zu verstärken, wurde eine venöse Abflussstauung genutzt. Dazu wurde am Unterarm mittels proximal gelegener Blutdruckmanschette während der einzelnen Testzyklen eine venöse Stauung erzeugt und wieder aufgehoben. In der Folge der Studie konnte eine moderate Korrelation zwischen OST-Werten und den Werten aus den klinischen Untersuchungen festgestellt werden [82]. Die Weiterentwicklung des HandScan®, resultierte in einem Prototyp welcher die Entzündungswerte der MCP-, PIP- und Handgelenke (folglich in der Summe zwölf Gelenke) pro Seite bestimmen kann [83].

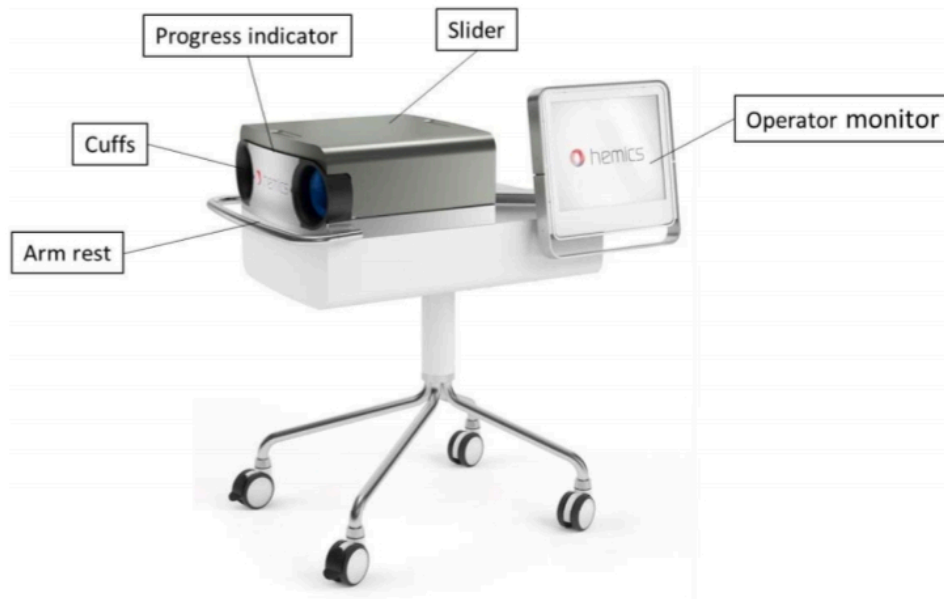


Abbildung 3: Der HandScan® (mit freundlicher Genehmigung von Hemics [84])

Der HandScan®, (Hemics B.V, Eindhoven, Niederlande) basiert auf dem Prinzip der OST und wurde entwickelt, um die Inflammation an den Handgelenken, den MCP und PIP zu messen. Der HandScan®, bietet eine nichtinvasive optische Methode, deren Kosten im Vergleich zu anderen Modalitäten, wie beispielsweise der MRT gering sind. Darüber hinaus ist die Strahlung bei den relevanten Wellenlängen völlig harmlos. Es handelt sich dabei um eine ähnliche Technik wie bei der Pulsoxymetrie [83]. Der HandScan® nutzt die Tatsache, dass das desoxygenierte Hämoglobin im Bereich der Wellenlängen 660 nm und 808 nm das Licht stärker absorbiert als das oxygenierte Hämoglobin. Da entzündete Gelenke im Vergleich zu gesunden Gelenken eine stärkere metabolische Aktivität aufweisen, und damit einhergehend mehr desoxygeniertes Hämoglobin, lassen sich diese mittels OST gut detektieren [82, 85]. Während der Untersuchung werden die Gelenke mit rotem und infrarotem Licht (Wellenlänge 660 nm und 808 nm) durchleuchtet. Die Lichttransmission wird durchgehend durch eine complementary metal-oxide semiconductor (CMOS) Kamera aufgenommen. Wenn ein Gelenk entzündet ist, kommt es zu Veränderungen der hämodynamischen Eigenschaften des Blutes. Durch die venöse Blutstauung der Unterarme mittels Manschetten kommt es auch zu einer Stauung auf Ebene der Kapillaren. Bei Gesunden lässt sich diese Stauung durch Ausgleichmechanismen kompensieren, bei Erkrankten wiederum kommt es durch die Entzündungsmediatoren zu einer starken arteriolen Vasodilatation [86]. Durch das gesammelte Blut im und um das Gelenk, nimmt die Lichtdurchlässigkeit ab, sodass die Kamera weniger Licht aufnehmen kann. OST misst die Lichtdurchlässigkeit vor und nach der vorübergehenden Behinderung des venösen Blutrückflusses aus den Unterarmen.

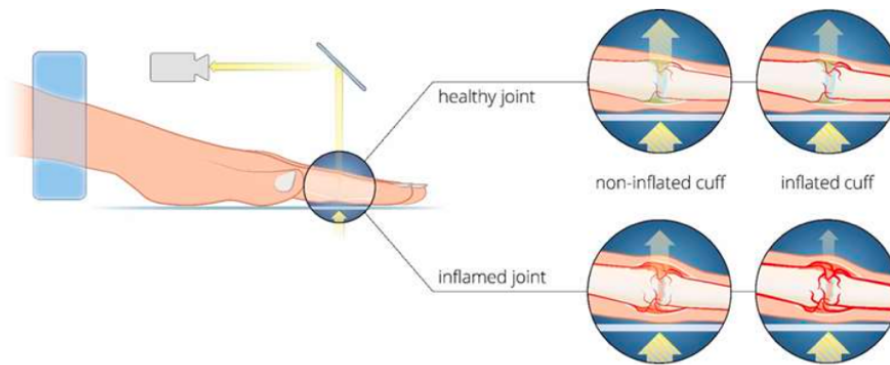


Abbildung 4 Schematische Darstellung des Funktionsprinzips des HandScan® (mit freundlicher Genehmigung von Hemics [84])

1.8.6.2 Messverfahren des HandScan®

Das hochgefahrene System muss vor der Verwendung des HandScan® einmal mit einer leeren Messung für etwa 30 Sekunden geeicht werden. Der Proband kann dessen Hände durch die beiden Öffnungen schieben und auf die Messfläche positionieren. Der Untersuchende gewährleistet die richtige Positionierung der Hände auf der Glasplatte. Auf dem Monitor kann der Untersuchende mit der Messung beginnen. Die Messung erstreckt sich über einen Zeitraum von 100 Sekunden und beinhaltet drei Zyklen zwischen den Wellenlängen von 660 nm und 808 nm. In der Anfangsphase werden die Manschetten für eine Dauer von 10 Sekunden bis zu einem Druck von 5 mmHg gefüllt. In der zweiten Phase (60 Sekunden) wird der Druck auf 55 mmHg erhöht, wodurch es zu einer Blutstauung in den zu untersuchenden Regionen kommt. Im Anschluss folgt die dritte und abschließenden Phase, die 30 Sekunden dauert. In dieser Phase wird der Druck wieder auf 5 mmHg gesenkt, wodurch die Blutstauung wieder aufgehoben wird.



Abbildung 5: Positionierung der Gelenke vor der HandScan®-Analyse; blau: Referenzbereiche; grün: ROI; Bild: Rheumazentrum Rheinland-Pfalz

Vor Ermittlung der OST-Ergebnisse ermöglicht die integrierte Software die automatische Identifizierung von Regionen von Interesse (ROI; Handgelenke, MCP I–V und PIP I–V) und Referenzbereichen, die distal der untersuchten Gelenke liegen. Bei Bedarf lassen sich die ROI durch den Untersuchenden manuell korrigieren. Ein Vergleich zwischen dem Blutfluss in den ROI und in den Referenzbereichen dient als Kontrollmechanismus für das Vorhandensein eines beeinträchtigten oder erhöhten peripheren Blutflusses aufgrund systemischer Faktoren wie Körpertemperatur, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum oder vasoaktiver Medikamente.

Der HandScan® definiert am Ende der Untersuchung einen OST-Index für jedes Gelenk zwischen 0 und 3. Ein höherer Index bedeutet eine geringere Transmission des Lichts und folglich einen höheren Grad der Inflammation. Zusätzlich zum spektralem Transmissionsindex wird das Ergebnis auch farblich kodiert. Die Farbintensität und der Umfang der Farben deuten auf das Maß der Gelenkentzündung hin. Je gelber und größer die Farbkodierung, desto höher der Grad der Entzündung.

Zur Berechnung des Gesamt-OST-Scores der MCP, der PIP und der beiden Handgelenke, wurde folgende Formel benutzt:

$$\text{Gesamt-OST-Score} = \frac{(\text{Summe der OST-Werte aller gemessenen Gelenke})}{\text{Anzahl der gemessenen Gelenke}} * 22$$

Basierend auf der oben genannten Formel wird zuerst die Quersumme der erhobenen OST-Werte von allen gemessenen Gelenken (2 Handgelenke, 10 MCP, 10 PIP) gebildet. Jedes Gelenk erhält je nach Krankheitsaktivität einen Wert von 0 bis 3. Die maximal erreichbare Summe liegt bei 66. Die ermittelte Summe wird im nächsten Schritt durch die Anzahl der gemessenen Gelenke dividiert. In dieser Studie betrug bei allen eingeschlossenen Probanden die Anzahl der gemessenen Gelenke 22. Probanden mit Amputationen oder Fehlstellungen, bei denen die Anzahl der gemessenen Gelenke niedriger wäre, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Das ermittelte Ergebnis wird dann zum Schluss mit der Konstanten „22“ multipliziert, die sich aus der Summe aller maximal verfügbaren MCP, PIP und Handgelenke ableitet.

Da der OST-Algorithmus zur Bestimmung von Entzündungen bei RA entwickelt wurde, wurde für diese Studie der RA-Algorithmus modifiziert und neu validiert, um die häufig befallene Gelenke der PsA, die DIP, einzubeziehen. Durch den Hersteller des HandScan® wurde der neue Algorithmus so konfiguriert, dass der ursprünglich auf der PIP-Region liegender Messpunkt (ROI) manuell auf die DIP-Region ausgerichtet werden konnte. Dieser Algorithmus wurde in beiden Gruppen, sowohl bei der PsA als auch bei der Kontrollgruppe zusätzlich appliziert.

Zur Berechnung des Gesamt-OST-Scores unter Einbezug der DIP wird die Summe der gemessenen Gelenke um 8 erhöht (8 DIP). Daraus folgt, dass die Anzahl der gemessenen Gelenke 30 beträgt, statt wie zuvor beim ursprünglichen RA-Algorithmus 22. Das ermittelte Ergebnis wird dann ebenfalls mit der Konstanten „22“ multipliziert, um eine Vergleichbarkeit zum RA-Algorithmus herzustellen.

1.9 Therapie der PsA

Wie bei anderen chronischen Erkrankungen ist die Anlehnung an Therapieleitlinien maßgebend, um den Patienten evidenzbasierte Therapieempfehlungen machen zu können. Im deutschsprachigen Raum sind die Leitlinien der European League against Rheumatism (EULAR) und Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) von großer Bedeutung bei der klinischen Anwendung. Eine nationale deutschsprachige Leitlinie wird durch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zurzeit erstellt und voraussichtlich im Verlauf des Jahres 2025 publiziert.

Auch im Bereich der PsA ist in den letzten Jahren das Konzept des Treat-to-Target (T2T) in den Vordergrund gerückt. Ursprünglich wurde dieses Konzept für chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder Hypercholesterinämie konzipiert, wodurch die Behandlungsergebnisse nachweislich verbessert werden konnten. Ein vergleichbarer Paradigmenwechsel konnte zuerst im Gebiet der RA beobachtet werden. Hierbei hat die Einführung des T2T-Ansatzes die Therapie bei der RA revolutioniert [9]. Auch im Bereich der

PsA erfolgte die Ausweitung des T2T-Konzeptes mit der Studie TICOPA (Tight Control of Psoriatic Arthritis). Analog zur Therapie der RA gibt es ein definiertes Behandlungsziel, eine minimale Krankheitsaktivität bzw. eine Remission, das im Sinne eines T2T-Prozesses erreicht werden soll.

Das Ziel des T2T bei PsA ist es, die Gelenkentzündung zu eliminieren und einer strukturellen Gelenkschädigung vorzubeugen, um so die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Funktionsfähigkeit zu maximieren und die körperlichen Einschränkungen zu minimieren [9]. Um dieses Behandlungsziel zu erreichen, ist eine akkurate und engmaschige Kontrolle durch den behandelnden Rheumatologen erforderlich.

Auch bis dato publizierte Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass eine frühe Diagnose und Therapieeinleitung bei PsA mit besseren klinischen, radiologischen und funktionellen Ergebnissen assoziiert sind [87-89].

Ziel der medikamentösen Therapie ist es, das Fortschreiten der entzündlichen Erkrankung zu verhindern. Dadurch soll die Destruktion der Gelenke so früh wie möglich und so effektiv wie möglich verhindert werden.

Da für die PsA aktuell noch keine nationale Leitlinie zur Verfügung steht, werden als Hilfestellung für die Therapiewahl bestehende internationale Empfehlungen herangezogen. Im Wesentlichen werden zwei internationale Therapieempfehlungen im klinischen Alltag zur Therapiesteuerung der PsA genutzt: die Empfehlungen der EULAR [90] sowie die der GRAPPA [91, 92].

- Bei der EULAR Empfehlung wird ein schrittweiser Therapiealgorithmus aufgezeigt, der sich an den Therapieempfehlungen der RA Behandlung orientiert.

- Bei der GRAPPA hingegen wird eine Übersicht der Substanzen dargestellt, die als Behandlungsmöglichkeiten mit hinreichender Evidenz zur Verfügung stehen und den verschiedenen PsA Manifestationsmustern zugeordnet sind. Dabei wird eine mögliche Abfolge von Therapiestadien vorgeschlagen. Da bei der Erstellung auch Dermatologen und andere Fachrichtungen miteinbezogen werden, sind zudem Behandlungsempfehlung sowohl für die PsO als auch für die Nagelbehandlung aufgelistet.

Bei beiden Therapieleitlinien wird als Erstlinientherapie bei Arthralgien, bei Nachweis einer Gelenkschwellung bei mindestens vier Gelenken und/oder bei einer Daktylitis eine symptomatische Therapie mittels Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) empfohlen. NSAIDs sind nicht steroidale Antirheumatika und können auch vor der Diagnosestellung eingenommen werden. Mit Beginn dieser Therapie werden meist unselektive COX Hemmer wie Ibuprofen oder Diclofenac eingesetzt. Des Weiteren werden die selektiven COX 2 Hemmer, die Coxibe verordnet. Der Einsatz systemischer Glukokortikoide spielt bei der PsA nur eine untergeordnete Rolle. Bei einer klinisch vorliegenden peripheren Arthritis/Daktylitis oder einem objektiven Nachweis im Ultraschall, konventionellem Röntgen oder MRT wird die

Einleitung einer Basistherapie empfohlen, um destruktive Verläufe zu vermindern. Bei persistierenden entzündlichen Beschwerden am Bewegungsapparat wird eine Vorstellung beim Facharzt für Rheumatologie empfohlen.

Bei nächster Stufeneskalation und bei Sicherung der Diagnose der Therapie kommen krankheitsmodifizierende Medikamente (DMARDs) zum Einsatz. Hierbei werden die conventionell Disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) von den biologischen DMARDs (bDMARDs) unterschieden. Zu den csDMARDs gehören Methotrexat (MTX), Sulfasalazin, Leflunomid und Hydroxychloroquin. MTX wird am häufigsten von den csDMARD zur Therapie von PsA eingesetzt [91]. MTX hat auch positive Auswirkungen auf die Hauterscheinungen der PsO. Neben MTX stellt Leflunomid eine gute medikamentöse Alternative im klinischen Alltag dar. Leflunomid zeigt jedoch nur eine limitierte Wirksamkeit auf die Behandlung von Hauterscheinungen und kommt deshalb hauptsächlich für die Therapie von muskuloskelettalen Beteiligungen außerhalb des Achsenskelettes infrage [93]. Die vollständige Wirkung dieser Arzneimittel sollte innerhalb von 6 bis 12 Wochen beobachtet werden. Bei Patienten mit peripherer Arthritis/Daktylitis, die auf mindestens ein konventionell synthetisches DMARD nicht adäquat angesprochen haben, wird die Einleitung eines biologischen DMARDs als Monotherapie oder in Kombination mit einem synthetischen DMARD empfohlen.

Bei den biologischen DMARDs handelt es sich um Medikamente, welche zielgerichtet Zytokine inhibieren, die in der Pathogenese der PsA involviert sind [91]. Dazu zählen Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) Blocker, wie z.B. Etanercept. Des Weiteren gehört der Interleukin-17A-Inhibitor Secukinumab dazu. Mehrere randomisierte Studien belegen die Effektivität dieser Substanzklasse sowohl auf Hauterscheinungen als auch bei muskuloskelettaler Ausprägungen des Krankheitsbildes inklusive axialer Manifestationen [94]. Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen TNF weist zudem einen therapeutischen Effekt auf die assoziierten entzündlichen Erkrankungen des Darms und der Uveitis auf [87].

Daneben stehen auch noch verschiedene targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) zur Verfügung. Hierzu wird der Phosphodiesterase (PDE)-4 Hemmer wie Apremilast oder der Januskinase (JAK)-Inhibitor Tofacitinib subsummiert. Biologika sind Arzneistoffe, die biotechnologisch hergestellt werden und gezielt in den entzündungsfördernden Prozess eingreifen und diesen stoppen, indem sie sich gezielt an Proteine binden und dadurch ausschalten.

Neben der Behandlung der muskuloskelettalen Manifestationen treten bei der PsA auch extraartikuläre Manifestation bzw. Komorbiditäten auf. Laut GRAPPA sollten die Komorbiditäten bei der individualisierten Therapie des PsA Patienten definitiv berücksichtigt werden. Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beispielsweise, wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, kommt den Biologikatherapien ein wesentlicher Stellenwert zu [85].

Aufgrund der Gesamtkomplexität ist die Umsetzung der o.g. therapeutischen Richtlinien in der Praxis eine Herausforderung, insbesondere in Ländern mit einem niedrigen Einkommen, in denen der Zugang zu den teuren bo/tsDMARDs begrenzt ist. Selbst in entwickelten Ländern schränken die nationale Politik und die Krankenversicherung den Zugang zur evidenzbasierten Therapie ein [95]. In den Vereinigten Staaten beispielsweise, wird Patienten unabhängig von ihrer Krankheitsmanifestation weiterhin 2 csDMARDs empfohlen, bevor sie ein boDMARD verschrieben bekommen [96].

Neben der medikamentösen Therapie kommen zusätzlich weitere Therapieoptionen wie Ergotherapie, Physiotherapie und physikalische Therapieformen (Kälteanwendung, Wärmeanwendung, Elektrotherapie) zum Einsatz. Körperliche Betätigung und – im Falle einer Adipositas – Gewichtsreduktion werden abseits der medikamentösen Behandlung empfohlen. Eine Studie, die im Jahr 2021 in Norwegen durchgeführt wurde und an der 36.626 Personen teilgenommen haben, hat ergeben, dass Adipositas, speziell eine stammbetonte Adipositas, das Risiko einer PsA erhöht [97]. Auch ein geringes Maß an sportlicher Betätigung war mit einem erhöhten Risiko für PsA verbunden. Es ist jedoch unklar, ob eine körperliche Aktivität eine PsA verhindern kann [97].

1.10 Multidisziplinarität

Die Prävalenz bei PsA Patienten variiert zwischen 6-41%, während bei der Allgemeinbevölkerung die Prävalenz bei 0,05-0,25% liegt. Diese Variabilität der PsA bei Psoriasis-Patienten kann auf die mangelnde Aufmerksamkeit beginnender Symptome und die damit fehlende Diagnose zurückzuführen sein. Dreißig Prozent der Patienten mit Psoriasis vulgaris entwickeln nach durchschnittlich sieben Jahren eine PsA [64]. Bei zwei Dritteln (67%) der Patienten tritt die Hautmanifestation vor den Gelenkveränderungen auf. Daher sollten auch Dermatologen in der Lage sein eine PsA zu erkennen. Die PsA, die seit 2019 von der Weltgesundheitsorganisation als Systemerkrankung anerkannt ist, benötigt zur Optimierung der Diagnostik und Therapie eine fachübergreifende Betreuung [98]. Aus diesem Grund wurde im September 2015 ein multidisziplinäres Board (Rheumaboard) durch die Hautklinik und die Rheumatologie der Universitätsmedizin Mainz etabliert. Interdisziplinäre Boards die aus verschiedenen Fachrichtungen, sich vor allem in der Onkologie bewährt haben, optimieren das Versorgungsmanagement und führen somit zu einer schnelleren Diagnosesicherung [98]. Die Studie von spiegelte genau diese Vorteile der Multidisziplinarität wider. Durch die Etablierung des Rheumabords konnte die Zeitspanne zwischen Vorstellung und Diagnosesicherung sowie Therapieeinleitung signifikant verkürzt werden.

1.11 Stand der Forschung

Zum neuen bildgebenden Verfahren des OST wurden bis dato insgesamt ca. zehn Studien publiziert [82, 83, 99-107]. Es ist jedoch zu betonen, dass bis zum Zeitpunkt der vorliegenden Dissertation noch keine Studie über OST mit Bezug zum Krankheitsbild der PsA veröffentlicht wurde.

Erstmals wurden 2016 im Zuge einer klinischen Pilotstudie die Ergebnisse von MRT und Ultraschall mit denen des OST-Messgerätes, welches auf einer Lichtdiode als Lichtquelle basierte, unter Berücksichtigung von DAS28 verglichen [83]. Innerhalb der Patientengruppe wurden 59 Probanden mit diagnostizierter RA mittels DAS28 unterteilt. Zur Kontrollgruppe zählten zehn Patienten, welche keinerlei Anzeichen für Entzündungen und eine undefinierte Arthralgie aufwiesen. Die Ergebnisse der Messungen wurden ausgewertet, woraufhin sich eine stärkere Korrelation zwischen Ultraschall- und OST-Werten als eine mit geschwollenen Gelenken erkennen ließ.

Eine weitere Studie mit 50 RA Patienten belegte den Anstieg der Area Under the Curve (AUC) der OST-Messungen von den einzelnen Gelenkgruppen nach einem Wechsel der Lichtquelle (von LED auf Laserlicht). Am auffälligsten war der Anstieg der AUC bei den Handgelenken von 63% auf 74%. Bei dem Ultraschall als Referenz für die OST-Werte wurde eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 89% ermittelt [61, 100]. Im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz wurde die bisher umfangreichste HandScan®-Studie durchgeführt, für die 168 Patienten mit RA und 114 Kontrollpersonen rekrutiert wurden [103]. Zudem wurde ein Vergleich bei einer Untergruppe von 59 Patienten zwischen den OST-Werten und Gelenksonographie-Parametern hergestellt. In der durchgeführten Studie zeigte sich mit einem OST-Medianwert von 14,55 ein höherer Wert als der der Kontrollgruppe, welcher bei 10,32 lag. Erstmals konnte mit dieser Studie eine schwache bis moderat signifikante Korrelation zwischen den klinischen Parametern (BMI, Alter, BSG CRP, Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, VAS, DAS28-BSG, und DAS28-CRP) und den OST-Werten ermittelt werden. Zum Krankheitsbild der Arthrose wurde ebenfalls eine Studie mit Bezug auf den HandScan® publiziert. Ziel einer veröffentlichten Studie war die diagnostische Fähigkeit des HandScan® im Vergleich zum Ultraschall eine Synovitis festzustellen. Für die Studie wurden bei 47 Patienten mit diagnostizierter Arthrose und klinisch vorhandenen Gelenkschwellungen ca. 1500 Gelenke untersucht. Eine Synovitis konnte lediglich bei 6,7 % aller Gelenke mittels Arthrosonographie nachgewiesen werden. Ein vergleichbares Ergebnis wurde auch mit der Messung mittels OST festgestellt, deren Mittelwert mit 9,27 im unteren Bereich lag. Zudem zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen dem Ultraschall und den OST-Werten aller Gelenke. Unter Anschauung der einzelnen Gelenkgruppen zeigten sich keine signifikanten Korrelationen bei den DIP und den Handgelenken. Die AUC der OST-Werte aller Gelenkgruppen lag bei 0,74 [101].

In der Studie von Triantafyllias et al. erwies der HandScan® die Fähigkeit das Ansprechen auf die Glukokorticooidtherapie zuverlässig zu identifizieren [104]. Hierfür wurden 1174 Gelenke bei 54 Patienten mit Arthritiden mittels OST zweizeitig untersucht. Die Untersuchungen erfolgten an zwei verschiedenen Zeitpunkten, jeweils vor und nach der Glucocorticooid (GC)-Einnahme. Bei der Beurteilung entzündlicher Veränderungen durch GC zeigten OST und US ähnliche Ergebnisse (gleiche Wertänderungstendenz in 83,2 % der Fälle).

In der Anfang 2024 veröffentlichten Studie konnte der HandScan® eine US-definierte Remission bei RA auf Gelenkebene zuverlässig identifizieren [107]. Bei dieser Studie wurden insgesamt 61 Patienten rekrutiert. Deren Krankheitsaktivität wurde sowohl klinisch als auch mittels Ultraschalles ermittelt. Auch in dieser Studie zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen den -Werten und den Ultraschall-Parametern PD und GS. Der HandScan® konnte mit einer Sensitivität von 81% und einem positiv prädiktiven Wert von 96% die mittels US definierte Remission an den Gelenken detektieren.

1.12 Zielstellung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung der diagnostischen Wertigkeit der OST (HandScan®) in der Diagnose einer PsA durch den Vergleich mit klinischen Parametern und Befunden der Arthrosonographie. Dadurch soll auch beim Krankheitsbild der PsA erstmalig eine Validitätsprüfung der OST erfolgen.

Die Früherkennung einer PsA stellt derzeit weiterhin eine Herausforderung dar. Haut- und Gelenkbefunde sowie eine vereinzelt auftretende Nagelbeteiligung sind klinische Diagnoseparameter. Zur Diagnosestellung werden häufig Röntgenaufnahmen, Ultraschalluntersuchungen der Gelenke und MRT der klinisch betroffenen Gelenke hinzugezogen. Der Ultraschall des Gelenks benötigt eine umfangreiche Erfahrung des Prüfers. Radiologisch erkennbare Veränderungen der PsA zeigen sich erst in späteren Stadien der Erkrankung. Die MRT wiederum erfordert hohe Anschaffungskosten und birgt das Risiko einer klaustrophobischen Reaktion oder Kontrastmittelallergien. Durch das Fehlen von spezifischen Antikörpern im Blut, ist die PsA am ehesten eine Ausschlussdiagnose.

Eine schnelle Diagnosestellung erfordert verlässliche diagnostische Maßnahmen, die eine klare Diagnose und damit einen frühen Therapiebeginn erlauben. Mit Hilfe des neuen bildgebenden Verfahrens der OST sollen mögliche Gelenkveränderung frühzeitig erkannt werden, um dadurch Spätfolgen der PsA zu verhindern. Die OST bietet eine nicht invasive, kostengünstige, untersucherunabhängige Alternative zu den herkömmlichen Bildgebungsverfahren.

Falls das Verfahren der OST sich als zuverlässige diagnostische Methode herausstellt, können durch die Untersuchung viele Patienten nicht invasiv und in kurzer Zeit diagnostiziert werden.

Im Verlauf können die Patientin von der OST profitieren, da durch den frühen Therapiebeginn die Spätfolgen der Erkrankung verhindert oder zumindest hinausgezögert werden können. Bei dieser Studie werden zunächst die OST-Werte mit klinischen und Laborparametern verglichen. Zudem werden die OST-Werte der PsA-Gruppe mit Werten einer Kontrollgruppe in Vergleich gesetzt. Zusätzlich werden die OST-Werte einem bewährten diagnostischen Verfahren, der Arthrosonographie, gegenübergestellt.

1.12.1 Wissenschaftliche Fragestellungen

Im Rahmen der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit werden folgende Thesen analysiert. Zusätzlich werden auch nachstehend aufgelistete Fragestellungen betrachtet.

Diese Studie zielt darauf ab, die Verteilung der OST-Werte zwischen PsA- und Kontrollgruppe zu ermitteln.

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

Die Alternativhypothese (H1) lautet: Die Verteilung der OST-Werte ist zwischen den Gruppen nicht gleich.

- 1) Welche Korrelationen bestehen zwischen OST-Werten und laborchemischen, anthropologischen und klinischen Parametern?
- 2) Ab welchem Cut-Off-Wert kann bei OST von einer PsA ausgegangen werden?
- 3) Welchen Einfluss haben bestimmte Einflussfaktoren (Geschlecht, BMI) auf die OST-Werte?
- 4) Aufgrund der bereits belegten Sensitivität des Gelenkulterschalls in der Detektion von Kapseldistensionen wird die Arthrosonographie in einer Subgruppe als Referenzmethode zur OST hinzugezogen. Wie ist die diagnostische Fähigkeit der OST im Vergleich zur Arthrosonographie zu bewerten?
- 5) Wie lässt sich das Risiko mittels OST für eine PsA abschätzen?
- 6) Lassen sich potenzielle Interaktionen zwischen OST und den Parametern der Gruppenzugehörigkeit, dem Alter, dem BMI sowie dem Geschlecht mittels Mediations- und Moderationsanalyse bestimmen?

1.13 Studiendesign

Die Untersuchungen der vorliegenden Studie wurden im Rheumazentrum Rheinland-Pfalz durchgeführt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission für klinische Studien Rheinland-Pfalz überprüft und genehmigt. Die ethischen Richtlinien der medizinischen Forschung der Deklaration von Helsinki wurden ebenfalls berücksichtigt.

Entsprechend der Zielsetzung der Studie wurden die Hände der Probanden mittels HandScan® und eine Subgruppe mittels Arthrosonographie untersucht. Im Zuge der Studie wurde außerdem eine Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Folgende Parameter wurden zusätzlich erfasst: Geschlecht, Alter, Medikation, Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, Diabetes, Adipositas). Zur Bestimmung der Gelenkbeteiligung wurde der DAS28 und der DAPSA bestimmt. Durch die visuelle Analogskala (VAS) erfolgte die subjektive Einschätzung des Gelenkzustandes der Patienten.

1.14 Probandenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden insgesamt 100 PsA Patienten rekrutiert. Das Patientenkollektiv stammte aus der Sprechstunde, sowie aus den stationären und tagesstationären Einrichtungen des Rheumazentrums Rheinland-Pfalz. Als Kontrollgruppe dienten Mitarbeiter des Rheumazentrums ohne grundlegende entzündliche Erkrankungen und ohne arthritische Gelenkveränderungen und deren Bekanntenkreis, die freiwillig ihre Bereitschaft meldeten, an dieser Studie zu partizipieren.

Für die Durchführung dieser Studie wurden zwei Kohorten gebildet:

1. Die erste Kohorte umfasste Patienten mit gesicherter PsA basierend auf den CASPAR-Kriterien (n=100 Patienten).
2. Die Kontrollkohorte bestehend aus 100 Probanden, ohne grundlegende entzündliche Erkrankungen.

1.15 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien der PsA Gruppe

Die Probanden der PsA Kohorte wurden unter Berücksichtigung bestimmter Voraussetzungen (vgl. Tabelle 2) durch direkte Ansprache in die Studie eingeschlossen. Neben der gesicherten Diagnose einer PsA war das Vorliegen mindestens eines geschwollenen oder eines druckschmerzhaften Gelenkes ein weiteres Einschlusskriterium für diese Studie. Die Krankheitsdauer sollte mindestens 6 Wochen betragen und die Probanden mussten 18 Jahre oder älter sein. Eine weitere Voraussetzung für den Studieneinschluss war die Vorlage der unterzeichneten Einverständnisaufklärung.

Einschlusskriterien der Kontrollgruppe

Die Kontrollprobanden mussten über 18 Jahre alt sein und durften keine Gelenkerkrankungen aufweisen.

Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten: (1) mit Zustand eines operativen Eingriffes oder Traumas an den Händen in den letzten 6 Monaten, (2) mit Haut-Plaques (3) mit Tätowierung an den Händen, (3) mit Lichthypersensibilität, (4) mit Arthritiden anderer Genese, (5) mit schwerer multilierende Arthritiden und jene, (6) die nicht einverstanden waren mit der Aufnahme in die Studie. Der Teilnahmewiderruf oder die Non-Compliance der Probanden gehörten ebenfalls zu den Studienabbruchkriterien.

Einschlusskriterien für die Psoriasis Arthritis Gruppe	Ausschlusskriterien
Mind. ein geschwollenes bzw. druckschmerzhaftes Gelenk	Operativer Eingriff / Trauma in der vergangenen 6 Monaten
Diagnostizierte PsA	Haut-Plaques
Alter zwischen 18-90 Jahren	Tätowierung an den Händen
	Lichthypersensibilität
	Andere diagnostizierte rheumatische Erkrankung
	Mutilierende Arthritis
	Keine Bereitschaft die Einverständniserklärung zu unterschreiben

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

1.16 Anamnese und klinische Untersuchung

Im Rahmen von Neuaufnahmen im ambulanten oder stationären Setting im Rheumazentrum wurde bei einem ausführlichen ärztlichen Aufnahmegespräch die Anamnese des jeweiligen Patienten erhoben. Die Probanden wurden bezüglich ihrer Krankheitsvorgeschichte, ihrer Vortherapien, Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen befragt. Darüber hinaus wurden die Größe und das Gewicht zur BMI-Berechnung dokumentiert. Zudem wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt. Dabei wurde der gesamter Gelenkstatus mit der Anzahl der geschwollenen (swollen joint count, SJC) und der schmerzhaften Gelenke (tender joint count, TJC) erhoben. Zusätzlich wurde das subjektive Schmerzgefühl mittels der VAS und das subjektive Gefühl der Krankheitsaktivität dokumentiert. Aus den erhobenen Daten konnten dann im Verlauf der Studie Aktivitätsspezifische Scores, wie das DAS28 und DAPSA ermittelt

werden. Als Abgrenzung zu anderen rheumatischen Erkrankungen bzw. zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose wurden bei den Patienten bestimmte Laborwerte bestimmt: BSG, CRP, Harnsäure sowie Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (Anti-CCP-AK).

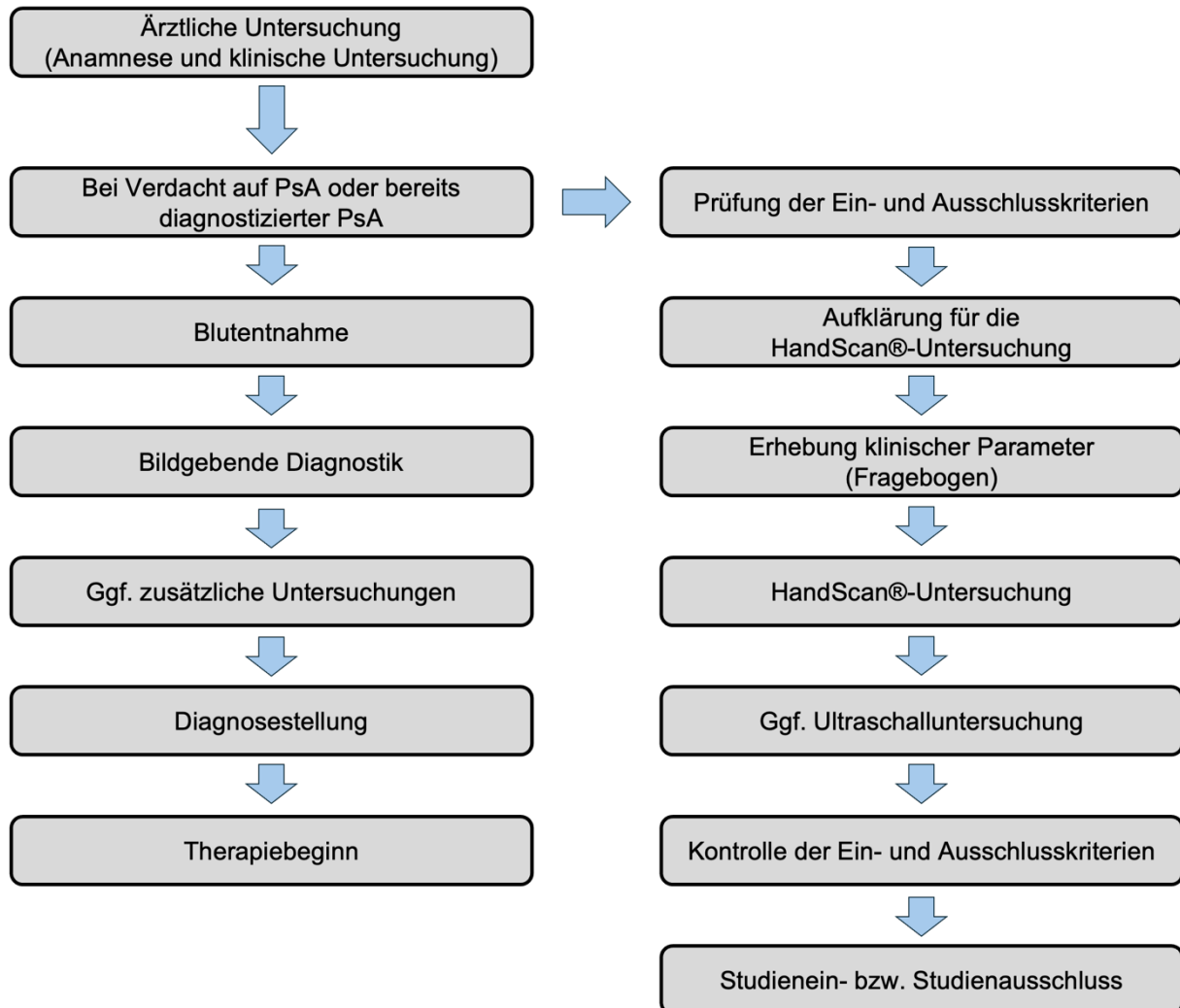


Abbildung 6: Ablauf der Studie [61]

1.16.1 Diagnosestellung

Im Verlauf des stationären Aufenthalts bzw. der ambulanten Versorgung wurde dann nach Zusammenschau der Befunde bei Patienten mit Verdacht auf PsA die endgültige Diagnose gestellt. Bei Patienten mit Verdacht auf eine PsA wurden entsprechend weitere naheliegende rheumatologische Erkrankungen, wie RA, Kollagenosen oder dergleichen, ausgeschlossen. Erst dann wurden diese Patienten in die Studie konsekutiv eingeschlossen bzw. sofern bei Aufnahme direkt die Diagnose stand, erfolgte nach Überprüfung der Diagnose ein zeitnaher Einschluss in die Studie.

1.16.2 Bildgebende Verfahren

1.16.2.1 *HandScan® -Untersuchung*

Die Patienten erhielten sowohl eine mündliche als auch eine schriftliche Aufklärung. Die Aufklärung umfasste Informationen über das Prinzip und das Ziel der Studie, über den Verlauf, die Vorteile und Risiken der Studie. Die Teilnehmer der Studie hatten genügend Zeit, um den Studieninhalt kennenzulernen und Fragen zu stellen. Erst wenn alle Fragen geklärt waren, erfolgte die Unterzeichnung der schriftlichen Einverständniserklärung. Bei der Erfassung der gesammelten Daten wurden Excel-Tabellen verwendet und personenbezogenen Daten wurden pseudonymisiert.

Nach Aufklärung der Patienten über die Durchführung der beschriebenen Studie, wurde den Patienten ausreichend Bedenkzeit gewährt, um sich für oder gegen den Einschluss in die Studie zu entscheiden. Bei Vorhandensein der schriftlichen Einwilligung konnte dann die HandScan®-Untersuchung durchgeführt werden.

Während der OST-Messung wurden die Patienten angewiesen, ihre Unterarme durch zwei zylindrische Öffnungen an der Vorderseite des HandScan®-Geräts einzuführen und diese auf der Messfläche abzulegen. Kurz vor Start der Untersuchung konnte durch Eröffnung des Schutzdeckels die korrekte Händeposition kontrolliert werden. Bei Bedarf konnte diese dann nachgebessert werden. Das Ergebnis der Untersuchung wurde dann vom Untersuchenden dokumentiert.

1.16.2.2 *Arthrosonographie*

Da die Arthrosonographie eine wichtige Bildgebung in der Diagnostik und Aktivitätsbeurteilung bei Patienten mit PsA ist, wurde bei 34 Patienten am selben Tag wie die HandScan®-Untersuchung eine Arthrosonographie durchgeführt. Die Arthrosonographie wurde durch einen erfahrenen verblindenden Untersuchenden (KT, DEGUM II) standardisiert und anhand eines Befundbogens durchgeführt. Die Ultraschalluntersuchungen wurde mit einem Linear Transducer of MyLab 70 durchgeführt. Zudem wurde für die Fingergelenke eine Sonde höherer Frequenz (bis 18 MHz) verwendet. Dabei wurden arthrosonographisch dieselben Gelenke untersucht wie mit dem HandScan®. Für jedes Gelenk (MCPs, PIPs, DIPS und der Handgelenke) wurden sowohl GSUS- als auch PDUS-Bilder aufgezeichnet. Die Synovitis wurde anhand der Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)-Definitionen [72] im GSUS- und PDUS-Modus getrennt definiert. Die Synovitis wurde auf GSUS-Bildern anhand einer Skala von 0-3 bewertet, wobei die einzelnen Grade wie folgt definiert sind: Grad 0 (keine Synovialverdickung) und Grad 1-3 (leichte, mäßige bzw. starke Verdickung). Für PDUS-Bilder wurde auch eine Skala von 0-3 verwendet, wobei Grad 0 kein Signal oder intraartikulären Fluss zeigte, Die PDUS-Einstufung wurde semiquantitativ wie folgt durchgeführt: A. Grad 0 = kein

Fluss in der Synovialmembran; B. Grad 1 = Einzelgefäßsignale; C. Grad 2 = konfluierende Gefäßsignale in weniger als der Hälfte der Synovialmembran; D. Grad 3 = Gefäßsignale in mehr als der Hälfte der Synovialmembran.[72, 103].

Studienpatient Datum.....

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

Geb.Dat: **Alter**.....

Größe.....cm **Gewicht**.....kg **BMI**.....

Diagnose.....

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

Erstmanifestation..... **Erstdiagnose**..... **In Behandlung seit**.....

Raynaud Syndrom ja nein

Diabetes ja nein

Bluthochdruck ja nein

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

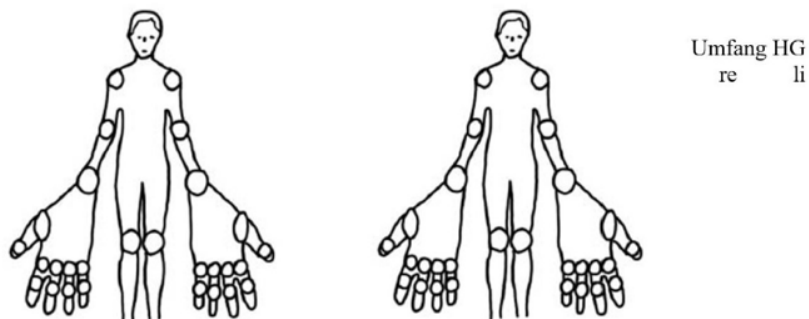
Medikation:

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

Basismedikamente:.....

.....

DAS28



Druckschmerz

Geschwollen

Schmerzen /100

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

DAS28-BSG:

Untersuchungen: US ja nein

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

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

Abbildung 7: Studienaufnahmebogen

1.17 Messinstrumente

1.17.1 Visuelle Analogskala

Die VAS wird zur Bestimmung der subjektiven Einschätzung eines bestimmten Merkmals durch den Patienten eingesetzt. Die VAS reicht von 0 bis 100. Der Patient wird aufgefordert, die Selbsteinschätzung bezüglich der Stärke der Schmerzen während der letzten sieben Tage mithilfe dieser Skala anzugeben. Die VAS hat ihre Validität und Änderungssensitivität in mehreren Studien belegt [108].

1.17.2 Disease Activity Score 28

Im Rahmen der Studie wurde der Gelenkstatus in Hinblick auf Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit der Patienten erhoben. Die Krankheitsaktivität des jeweiligen Patienten wurde mittels DAS28 berechnet. Die Zahl "28" beim DAS28 beschreibt die Anzahl der untersuchten Gelenke (Finger- (MCP I-V, PIP I-V), Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke beidseits). Die Formel setzt sich aus folgenden Parametern zusammen:

- Anzahl der geschwollenen Gelenke (0–28; SJC)
- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (0–28; TJC)
- BSG in der ersten Stunde (mm/h)
- globales Patientenurteil zur Krankheitsaktivität (VAS 0–100 mm).

Nach der Bestimmung der genannten Parameter wird der DAS28 mit folgender Formel berechnet:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0,70 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{VAS mm}$$

Bei einer modifizierten Variante wird zur Berechnung des DAS28 anstatt der BSG (DAS28-BSG) das CRP (DAS28-CRP) zur Berechnung hinzugezogen.

$$\text{DAS28 (CRP)} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0,36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0,014 \times \text{VAS mm} + 0,96$$

DAS28-Werte können folgendermaßen klassifiziert werden:

- <2,6 klinische Remission
- ≥2,6 und ≤3,2 niedrige Krankheitsaktivität
- 3,2 bis <5,1 moderate Krankheitsaktivität
- ≥5,1 hohe Krankheitsaktivität [109]

1.17.3 DAPSA

Der DAPSA stellt eine validierte und krankheitsspezifische Methode zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der PsA Patienten dar. Er wird aus folgenden Parametern zusammengesetzt:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (0-68)
- Anzahl geschwollener Gelenke (0-66)
- CRP (mg/l)
- Selbsteinschätzung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch den Patienten.

Der DAPSA lässt sich durch folgende Formel berechnen:

DAPSA = Druckschmerzhafte Gelenke (0-68) + geschwollene Gelenke (0-66) + CRP (mg/l) + Krankheitsaktivität + VAS

Um die Krankheitsaktivität zu bestimmen, gelten folgende Werte:

- 0-4 Remission
- 5-14 niedrige Krankheitsaktivität
- 15-28 mittlere Krankheitsaktivität
- >28 hohe Krankheitsaktivität [110]

1.18 Klinisch erhobene Daten

1.18.1 Druckschmerzhafte Gelenke

Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten auf die Druckschmerzhaftigkeit ihrer Gelenke untersucht. Dabei wurden sowohl die 28 Gelenke des DAS28 als auch die 68 Gelenke des DAPSA berücksichtigt.

Studiengruppe	Anzahl der schmerzhaften Gelenke (DAS28)	Anzahl der schmerzhaften Gelenke (DAPSA)
PsA-Gruppe	516	706
Gesunde	0	0

Abbildung 8: Die Anzahl der geschwollenen Gelenke in den Kohorten

1.18.2 Geschwollene Gelenke

Die Entzündung der Gelenkinnenhaut (Membrana Synovialis) mit Vermehrung des Schleims, die durch eine Hyperämie im Gelenkt entsteht, wird als geschwollenes Gelenk bezeichnet [61]. Dies kann klinisch mithilfe der 2-Finger-Technik überprüft werden. Trotz der jüngsten Daten zur 4-Finger-Technik, die eine höhere Sensitivität der 4-Finger-Technik im Vergleich zur 2-Finger-Technik zeigte [111], wurde die 2-Finger-Technik beibehalten, um Diskrepanzen in den Ergebnissen zu vermeiden.

Studiengruppe	Anzahl der geschwollenen Gelenke (DAS28)	Anzahl der geschwollenen Gelenke (DAPSA)
PsA-Gruppe	276	360
Gesunde	0	0

Abbildung 9: Die Anzahl der geschwollenen Gelenke in den Kohorten

2 Statistische Auswertung

Die Patientendaten und die erhobenen HandScan®-Werte wurden zunächst in Microsoft Excel gespeichert. Kurz vor der statistischen Analyse wurden sie dann auf die Statistik- und Analysesoftware SPSS überspielt. Alle enthaltenen Daten wurden auf Plausibilität und Vollständigkeit überprüft. Unvollständige Daten wurden ergänzt und fehlerhafte Daten korrigiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des IBM Programms-SPSS in der Version 23, das von der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz den Studenten frei zur Verfügung gestellt wird.

2.1 Prüfung der Daten auf Normalverteilung

Die Annahme einer Normalverteilung wurde durch den Shapiro-Wilk-Test und Quantil-Quantil-Diagramme bewertet. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert (SD) dargestellt, wenn sie normalverteilt waren, oder als Median (25./75. Perzentil), wenn sie verzerrt waren. Kategoriale Variablen wurden als absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten zusammengefasst.

2.2 Unterschiede zwischen Variablen

Der Vergleich kategorialer Variablen wurde mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Um zu messen, ob es einen Unterschied in Bezug auf zwei metrische Variablen gab, wurden erstmals die Variablen auf die Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Wenn $p < 0,05$ betrug, lag keine Normalverteilung der Daten vor, sodass der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben zur Berechnung herangezogen wurde. War wiederum eine Normalverteilung der Daten gegeben, wurde der Unterschied zwischen den Variablen mit dem t-Test für unabhängige Stichproben ermittelt. Die Voraussetzungen des t-Tests mit unabhängigen Stichproben sind Normalverteilung, Ausreißerfreiheit und Homoskedastizität. Vor jeder Durchführung eines t-Tests wurden entsprechend die jeweiligen Voraussetzungen überprüft.

2.3 Korrelationen

Um die Zusammenhänge zwischen zwei Variablen zu bestimmen, wurde anhand des kleinsten Skalenniveaus entschieden, welches Korrelationsmaß angewendet wird (vgl. Tabelle 3).

Die Korrelationsmaße variieren zwischen -1 und +1, wobei die 1 (gleich ob positiv oder negativ) je den perfekten Zusammenhang abbildet. Bei 1 ist der Zusammenhang perfekt proportional, bei -1 perfekt antiproportional. Zusätzlich kann man die Korrelationsmaße wie folgt interpretieren:

Pearsons r (r)/ Spearmans Rho (rho) (in Anlehnung an Cohen 1988 [112])

- Schwache Korrelation r/ rho <0,3
- Moderate Korrelation r/ rho <0,5
- Starke Korrelation r/ rho >0,5

Paarung	Nominal	Ordinal	Metrisch
Nominal	Kendall-Tau		
Ordinal	Chi ²	Spearmans Rho (rho)	
Metrisch	Eta-Koeffizient	Spearmans Rho (rho)	Pearsons Korrelationskoeffizient (r)

Tabelle 3: Zusammenhangsmaße nach Skalenniveau [113]

2.4 ROC- und Cut-Off Analyse

Zur Beurteilung der diagnostischen Fähigkeit des Handscan® zwischen PsA und Kontrollgruppe wurde eine Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) durchgeführt. Die ROC-Analyse bedingt eine dichotome Variable, in dem Fall die Gruppenzugehörigkeit der PsA mit (0/1).

Die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde zudem berechnet und bei dem Ergebnisteil aufgeführt.

Bei der Festlegung der Cut-Off-Werte musste bedacht werden, ob die Sensitivität oder die Spezifität im Vordergrund stehen sollte. Dabei versteht man unter Sensitivität, die Fähigkeit eines Tests, Patienten mit einer Krankheit korrekt zu identifizieren und unter Spezifität, die Fähigkeit eines Tests, Menschen ohne Krankheit korrekt zu identifizieren [114].

Allgemein sind Screening-Test sehr sensitiv, wohingegen bei Bestätigungstest eine hohe Spezifität vorausgesetzt wird [115].

Ausschnitte aus der Tabelle zur Sensitivität und Spezifität werden ebenfalls im Ergebnisteil aufgeführt.

Anhand des Youden-Index wurden diese Cut-Off-Werte gewählt, die eine möglichst hohe Sensitivität unter geringen Verlust der Spezifität anboten.

Youden-Index= Sensitivität + Spezifität – 1

Zudem erfolgte eine weitere ROC-Kurve mit Stratifizierung nach Geschlecht, um die HandScan® Cut-Off-Werte jeweils für beide Geschlechter zu ermitteln. Hierbei orientierte sich ebenfalls die Wahl der Cut-Off-Werte nach dem Youden-Index.

Im nächsten Auswertungsschritt wurden zur Überprüfung der diagnostischen Wertigkeit des HandScan® gegenüber dem Ultraschall (PDUS-Score und GSUS-Score) weitere ROC-Analysen durchgeführt. Dabei galt ein Gelenk als entzündet, wenn der PDUS-Score >0 und GSUS >0 war. Die US-Inflammation wurde mit den entsprechenden OST-Werten verglichen. In der Folge entstanden verschiedene Gelenkkategorien: Handgelenk, MCP rechts, MCP links, PIP rechts, PIP links, DIP rechts und DIP links.

2.5 Lineare Regressionsanalyse

Mittels der linearen Regression soll berechnet werden, welchen Effekt die unabhängigen Variablen auf die abhängige metrisch skalierte Variable, OST-Werte, haben. Hierbei müssen bestimmte Voraussetzungen im Vorfeld überprüft werden, damit das Modell optimal interpretiert werden kann. Diese Voraussetzungen beinhalten die Linearität, die Normalverteilung der Residuen, keine Autokorrelation, Homoskedastizität, keine Multikollinearität und die Ausreißerfreiheit [116]. Sofern diese gegeben sind, können verschiedene Werte der Modellgüte interpretiert werden. Bei einem positiven Regressionskoeffizienten kann von einem positiven Effekt ausgegangen werden. Im Falle einer negativen Ausprägung des Koeffizienten weist dies auf einen negativen Effekt der unabhängigen auf die abhängige Variable hin. Die o.g. Voraussetzungen wurden entsprechend vor Ausführung der Regression überprüft.

2.6 Logistische Regressionsanalyse

Durch die logistische Regression soll ein Effekt der unabhängigen Variable auf die abhängige binär ausgeprägte Variable ermittelt werden. Hierbei war die Gruppezugehörigkeit (Kontrollgruppe: 0 / PsA-Gruppe: 1) die abhängige Variable.

Bei der logistischen Regression werden die Chancenverhältnisse ermittelt, also wie wahrscheinlich das Eintreten eines Ereignisses, in diesem Falle der PsA Erkrankung, im Gegensatz zum Nicht-Eintreten des Ereignisses ist. Diese Verhältnisse nennt man Odds Ratio. Odds >1 geben an, dass es wahrscheinlicher ist, dass das Ereignis eintritt, als dass es nicht eintritt.

Odds von 1 geben an, dass Eintreten und Nicht-Eintreten des Ereignisses gleich wahrscheinlich sind.

Odds <1 geben an, dass es wahrscheinlicher ist, dass das Ereignis nicht eintritt, als dass es eintritt [117].

Auch die logistische Regression unterliegt verschiedenen Voraussetzungen, die Linearität, die Multikollinearität und die Ausreißerfreiheit [117]. Diese Voraussetzungen müssen gegeben sein, damit das Modell richtig interpretiert werden kann. Die o.g. Voraussetzungen wurde entsprechend vor Ausführung der Regression überprüft.

2.7 Modell zur Risikoabschätzung von PsA

Die Berechnung des Abschätzungsmodells erfolgte mittels der logistischen Regression. Es wurden insgesamt drei Modelle erstellt unter Berücksichtigung der Variablen, die ggf. die PsA beeinflussen. Das erste Modell umfasste die Variablen OST-Werte, Alter und Geschlecht. Dabei wurde berücksichtigt, dass bei höherem Alter die Durchblutung der Extremitäten nachlässt, was einen Einfluss auf die OST-Werte haben kann [118, 119].

Beim zweiten Modell wurde die Variable des Rauchens hinzugefügt. Durch das Rauchen kommt es zu einer Verringerung der hämodynamischen Eigenschaften der Gefäße [120]. Als Letztes wurde das dritte Modell um den BMI erweitert. Dabei lässt sich nicht ausschließen, dass das erhöhte subkutane Fettgewebe die Licht Transmission beeinflusst [40].

Modell	Variablen im Modell
Erstes Modell	OST- Wert, Alter, Geschlecht
Zweites Modell	OST- Wert, Alter, Geschlecht, Rauchen
Drittes Modell	OST- Wert, Alter, Geschlecht, Rauchen, BMI

Tabelle 4: Entworfenene Modelle zur Risikoabschätzung

Die drei durchgeführten Ergebnisse der logistischen Regressionen wurden bewertet und mittels Likelihood-Quotienten-Tests (LR-Test) untereinander verglichen. Abgezielt wurde dabei, das optimale Modell zur Risikoabschätzung für eine PsA basierend auf die Likelihood-Quotienten-Tests (LR-Test) zu ermitteln.

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

Die Variablen des jeweiligen gewählten Modells wurden mittels logistischer Funktion in eine Rechenformel eingesetzt. Durch diese Funktion lässt sich unter Berücksichtigung der jeweiligen Variablen das Risiko für die Entstehung einer PsA ermitteln.

$$P(y(i) = 1 | X = X(i)) = \frac{\exp(\beta_0 + x_{i,1}\beta_1 + x_{i,2}\beta_2 + \dots + x_{i,p}\beta_p)}{1 + \beta_0 + x_{i,1}\beta_1 + x_{i,2}\beta_2 + \dots + x_{i,p}\beta_p}$$

Formel 1: Formel der logistischen Regression [121]

2.8 Haupthypothese

Die Überprüfung der Haupthypothese erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Dabei stellte die Gruppenzugehörigkeit (0 = gesund; 1 = PsA) die abhängige Variable dar, und die OST-Werte die Testvariable. Die Grenze des Signifikanzniveaus betrug $p < 0.05$.

2.9 Moderations- und Mediationsanalyse

Zur Bestimmung von potenziellen Interaktionen wurde eine Mediations- und Moderationsanalyse durchgeführt.

2.9.1 Mediation

Der Mediator mediiert die Beziehung zwischen der unabhängigen (UV) und der abhängigen (AV) Variable und berechnet eine zeitlich bedingte Kausalität zwischen den beiden Variablen [122]. So wird beispielsweise der Effekt zwischen der UV und AV durch den Mediator bedingt. Als Mediator dient der OST-Wert und als abhängige Variable die Gruppenzugehörigkeit (PsA- vs. Kontrollgruppe). Für die unabhängige Variable wurden die Variablen Alter, BMI und Geschlecht der Reihe nach gewählt. Die Mediation unterliegt bestimmten Voraussetzungen: Linearität, Normalverteilung der Residuen, Homoskedastizität, Unabhängigkeit und zeitliche Präzedenz [122, 123]. Die letzten beiden Vorannahmen sind jedoch Grundannahmen, die sich nicht statistisch überprüfen lassen. Bei der Linearität wurde der lineare Zusammenhang aller Variablen untereinander untersucht, sowohl zwischen unabhängiger und abhängiger Variable, unabhängiger Variable und Mediator als auch Mediator und abhängiger Variable.

Die Mediationsanalyse wird in SPSS üblicherweise über das SPSS Makro von Andrew Hayes vorgenommen [124].

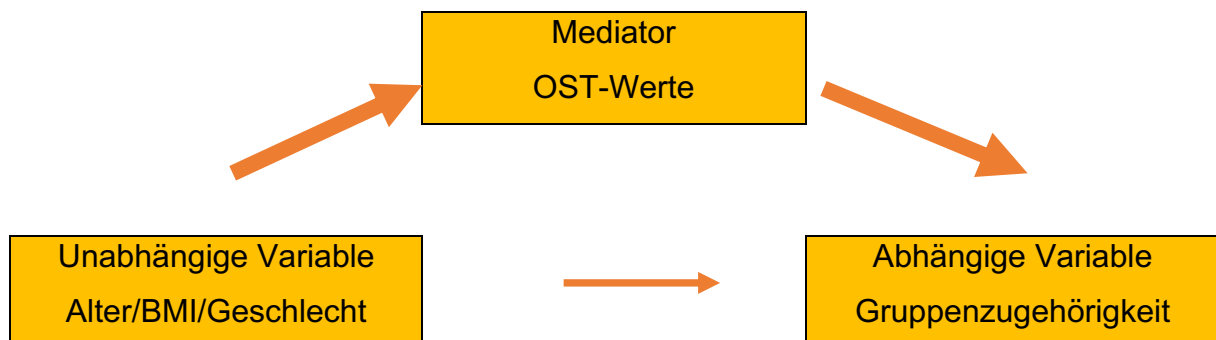


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Mediatorinteraktion

2.9.2 Die Moderation

Die Moderation zielt darauf ab, den Einfluss einer dritten Variable auf die Stärke zwischen der abhängigen und der unabhängigen Variable zu bestimmen [123]. Diese Analyse baut auf das Prinzip der linearen Regression auf und ist mit einer Interaktion zwischen der unabhängigen und dem Moderator gleichzusetzen. In dieser Analyse wurden die Variablen Alter; BMI, Geschlecht als potenzielle Moderatoren auf das Verhältnis zwischen OST-Wert und Gruppenzugehörigkeit untersucht. Für die Berechnung der Moderation wurde mit dem PROCESS Makro von Andrew Hayes gearbeitet.

Auch bei dieser Analyse müssen für die Durchführung der Berechnung bestimmte Voraussetzungen gegeben sein, wie die Linearität, die Normalverteilung der Residuen, die Homoskedastizität und die Unabhängigkeit [123]. Die Voraussetzung der Unabhängigkeit wird jedoch als Grundannahme betrachtet und kann nicht statistisch überprüft werden.

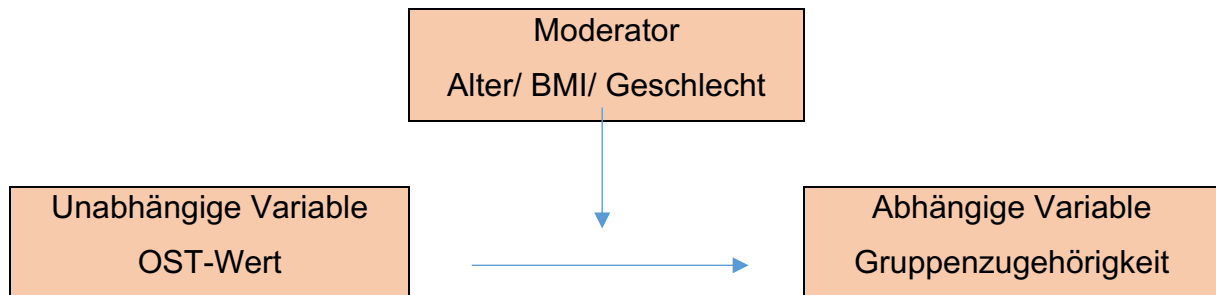


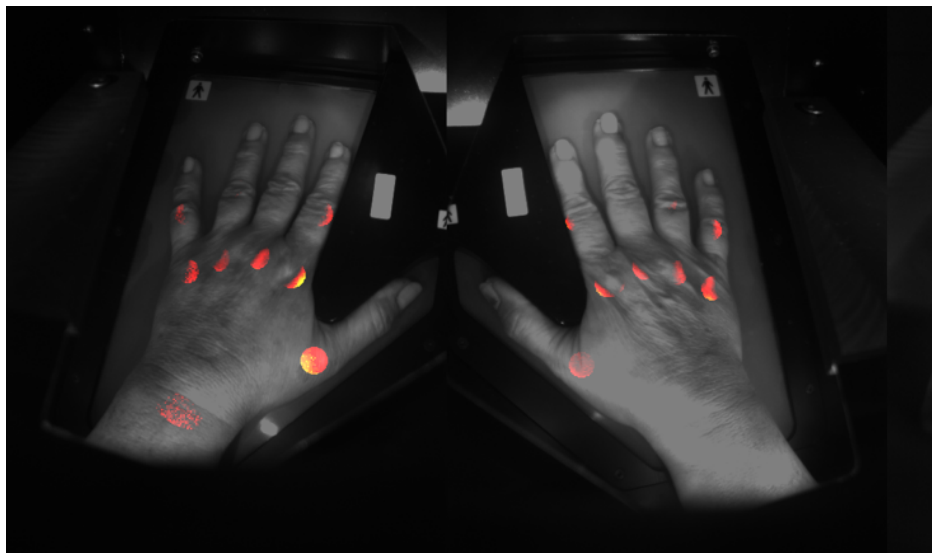
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Moderatorinteraktion

3 Ergebnisse

3.1 Handscan®-Ergebnisse

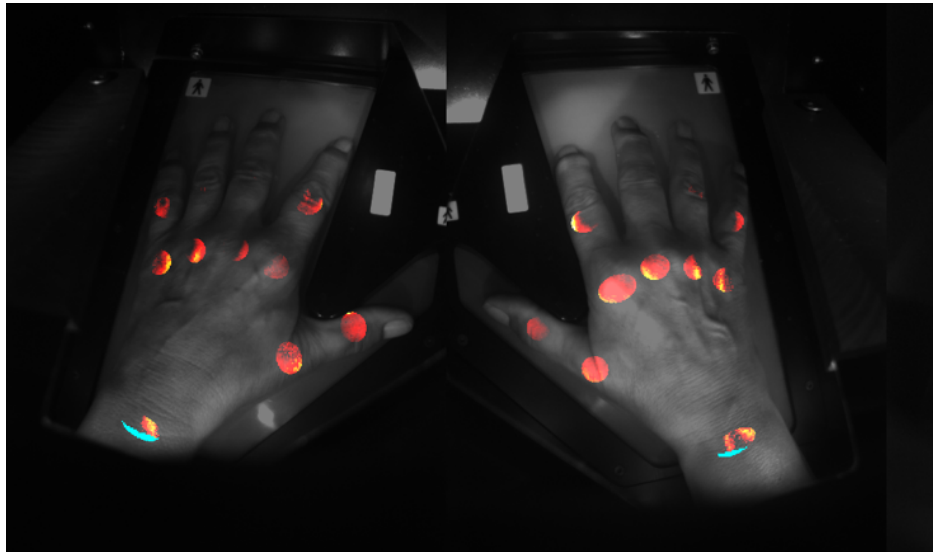
Zur besseren Veranschaulichung der HandScan® Ergebnisse sind Beispiele von Kontrollprobanden und PsA Patienten aufgeführt.

Je nach Grad der Lichtabsorption erhält jedes einzelne aufgeführte Gelenk einen Wert zwischen 0-3. Anhand dieser Werte kann der Untersuchende die Werte leicht interpretieren. Bildlich lässt sich der Grad der Aktivität mittels farblicher Kodierung ablesen. Die Farbskala beginnt bei Schwarz und zeigt einen zunehmenden Entzündungsgrad an, der von Rot (sehr gering) über Gelb (mäßig) bis Weiß (hoch) reicht.



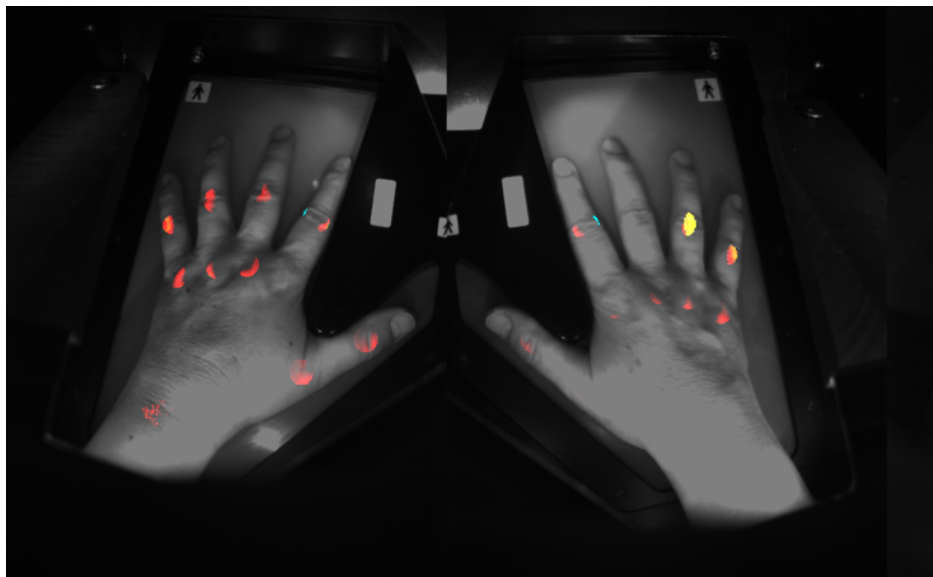
Left	5	4	3	2	1	Total score	1	2	3	4	5	Right
PIP	0.83	0.63	0.32	0.62	0.48		0.70	0.52	0.10	0.74	0.87	PIP
MCP	0.98	0.90	1.04	0.93	1.83	18.28	1.30	0.93	0.75	1.14	1.25	MCP
WRIST	1.12										0.31	WRIST

Abbildung 12: Ein PsA Patient mit OST-Werten von 18,28 und DAS28-CRP von 2,46



Left	5	4	3	2	1	Total score	1	2	3	4	5	Right
PIP	0.84	0.60	0.14	0.97	1.36		1.16	1.00	0.51	0.64	0.88	PIP
MCP	1.09	1.26	0.90	1.06	1.35	23,64	1.47	1.67	1.59	1.22	1.21	MCP
WRIST	0.74										2.00	WRIST

Abbildung 13: PsA Patient mit OST-Werten von 23,64 und DAS28-CRP von 4,55



Left	5	4	3	2	1	Total score	1	2	3	4	5	Right
PIP	0.92	1.13	0.88	0.28	1.17		1.00	0.74	0.08	1.70	0.14	PIP
MCP	0.65	0.71	0.66	0.20	1.29	15,74	0.99	0.32	0.32	0.71	0.88	MCP
WRIST	0.54										0.44	WRIST

Abbildung 14: PsA Patient mit OST-Werten von 15,74 und DAS28-CRP von 1,91

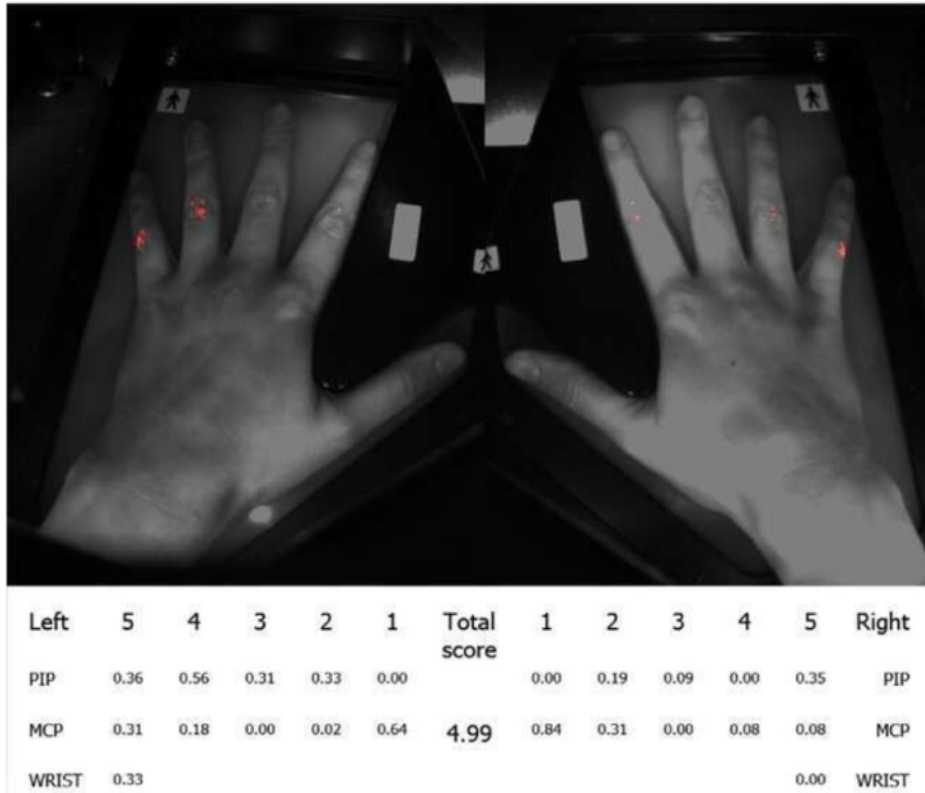


Abbildung 15: Kontrollproband mit OST-Werten von 4,99

3.2 Studienpopulationen

Anhand der Stichprobenverteilung ergab sich, dass $n = 81$ Teilnehmer der Kontrollgruppe und $n = 68$ Probanden der PsA-Gruppe weiblich sind. Das mediane Alter bei der Kontrollgruppe betrug 49,00 Jahre (33,50-56,00 IQR) und bei der PsA-Gruppe 55,00 Jahre (47,25-62,75 IQR); $p < 0,001$. Das Mindestalter bei der Kontrollgruppe beträgt 18,00 Jahre und das der PsA Gruppe 19,00 Jahre. Das maximal beobachtete Alter in der Kontrollgruppe hingegen liegt bei 66,00 Jahren und bei der PsA Gruppe bei 82,00 Jahren (vgl. Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7).

Bei der Kontrollgruppe wurden folgende Daten bezüglich der Vorerkrankungen erhoben: 19% präsentierten eine arterielle Hypertonie und 2% einen Diabetes mellitus. Darüber hinaus gaben 19% einen Nikotinabusus an.

Bei der Patientengruppe wiederum betrug der Anteil der Probanden mit einer arteriellen Hypertonie 48% und mit einem Diabetes 24%. 20% der Patienten führten wiederum den Nikotinabusus als Vorerkrankung auf.

Die Patienten der Stichprobe präsentierten sich im Durchschnitt mit einer moderaten Krankheitsaktivität sowohl im DAS28-CRP (3,87) als auch beim DAPSA (25,05). Dem DAS28-BSG zugrunde gelegt, befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung 12% in Remission (DAS28: $< 2,6$), 6% hatten eine niedrige (DAS28: 2,6-3,2), 53% eine moderate (DAS28: 3,2-

5,1) und 29% eine hohe Krankheitsaktivität (DAS28: >5,1). Bei dem DAPSA befanden sich 0% in Remission (0-4), 16% wiesen eine niedrige (5-14), 48% eine moderate (15-28) und 36% eine hohe Krankheitsaktivität (>28) auf.

Die Laboruntersuchungsbefunde der entnommenen Blutproben zeigten beim unspezifischen Entzündungsparameter CRP im Durchschnitt erhöhte Werte (13,07 mg/dl). 88,75% der Patienten waren seronegativ, der Rest (11,25%) seropositiv. 84,58% der Patienten wiesen keine ANTI-CCP-AK auf.

Bei den männlichen Patienten der Stichprobe lag der Score der VAS durchschnittlich bei 50,00 mm ($\pm 20,33$ SD). Der Mittelwert bei der männlichen PsA Gruppe des TJC war 4,56 ($\pm 4,07$ SD) und der des SJC betrug 1,97 ($\pm 2,67$ SD; vgl. Tabelle 6). Bei den weiblichen Probanden betrug die VAS 50,00 mm ($\pm 18,92$ SD). Die Anzahl der schmerzhaften Gelenke lag bei den weiblichen Probanden bei 5,44 ($\pm 5,23$ SD) und die Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke bei 3,13 ($\pm 4,89$ SD) (vgl. Tabelle 7).

Parameter	Kontrollgruppe (n=100)	PsA (n=100)	Signifikanz (p)
OST°	10,24 (8,05-14,30)	15,76 (14,14-19,19)	<0,001***
OST+DIP°	8,36 (6,70-11,71)	12,53 (11,32-15,08)	<0,001***
Alter°	49,00 (33,50- 56,00)	55,00 (47,25- 62,75)	<0,001***
Geschlecht (weiblich) %	81	68	0,035*
Hypertonie %	19	48	<0,001***
Diabetes %	2	24	<0,001***
Nikotin %	19	20	0,858
BMI°	25,50 (21,71-28,36)	30,30 (26,20-35,45)	<0,001***
BSG°		22,00 (12,00-42,00)	-
CRP (mg/ l)		6,70 (3,20-16,20)	-
Schmerzhafte Gelenke(TJC)		4,00 (1,00- 8,00)	-
Geschwollene Gelenke (SJC)		1,00 (0,00-4,00)	-
VAS* (mm)		50,00 (40,00-70,00)	-
DAS28-BSG°		4,34 (3,55-5,11)	-
DAS28-CRP°		3,93 (3,02- 4,71)	-
DAPSA°		22,83 (17,19-32,00)	-
PDUS°		4,00 (2,00-14,00)	-
GSUS°		4,00 (1,00-14,75)	-

Tabelle 5: Übersicht der aufgenommenen metrischen Variablen der beiden Kohorten. °Daten werden als Median (Interquartilbereich) dargestellt, da sie nicht normal verteilt sind. *p<0,05, **p< 0,01, ***p< 0,001

Parameter	Mittelwert	SD	Median	IQR
Alter	51,03	11,92	51,50	44,25-58,75
BMI	28,64	3,67	27,30	26,00-30,875
BSG	23,13	22,20	16,00	8,00-30,00
CRP	11,51	13,04	6,07	3,14-19,63
Anti-CCP	5,07	6,08	2,70	1,70-6,50
OST	16,76	3,37	15,72	14,20-19,01
OST+DIP	13,17	2,47	12,14	11,32-14,98
Schmerzhafte Gelenke (TJC)	4,56	4,07	4,00	1,00-7,75
Geschwollene Gelenke (SJC)	1,97	2,67	1,00	0,00-2,75
VAS	50,47	20,33	50,00	30,00-70,00
DAS28-BSG	3,91	1,16	4,20	3,39-4,63
DAS28-CRP	3,71	0,98	3,86	3,02-4,46
DAPSA	23,96	9,37	23,04	18,57-29,24

Tabelle 6: Übersicht der aufgenommenen Parameter bei männlichen Probanden

Parameter	Mittelwert	SD	Median	IQR
Alter	55,62	13,25	56,00	49,25-63,00
BMI	33,10	7,45	32,40	27,30-38,90
BSG	33,26	25,12	24,00	14,00-50,00
CRP	13,82	16,16	7,06	4,00-16,00
Anti-CCP	14,39	7,67	2,50	1,50-6,40
OST	16,76	4,21	15,88	14,14-19,39
OST+DIP	13,31	3,20	12,76	11,33-15,22
Schmerzhafte Gelenke (TJC)	5,44	5,23	5,00	1,00-8,00
Geschwollene Gelenke (SJC)	3,13	4,89	2,00	0,00-4,75
VAS	53,60	18,92	50,00	40,00-70,00
DAS28-BSG	4,45	1,29	4,39	3,68-5,40
DAS28-CRP	3,94	1,22	3,98	3,02-4,87
DAPSA	25,56	11,70	22,46	16,92-32,52

Tabelle 7: Übersicht der aufgenommenen Parameter bei weiblichen Probanden

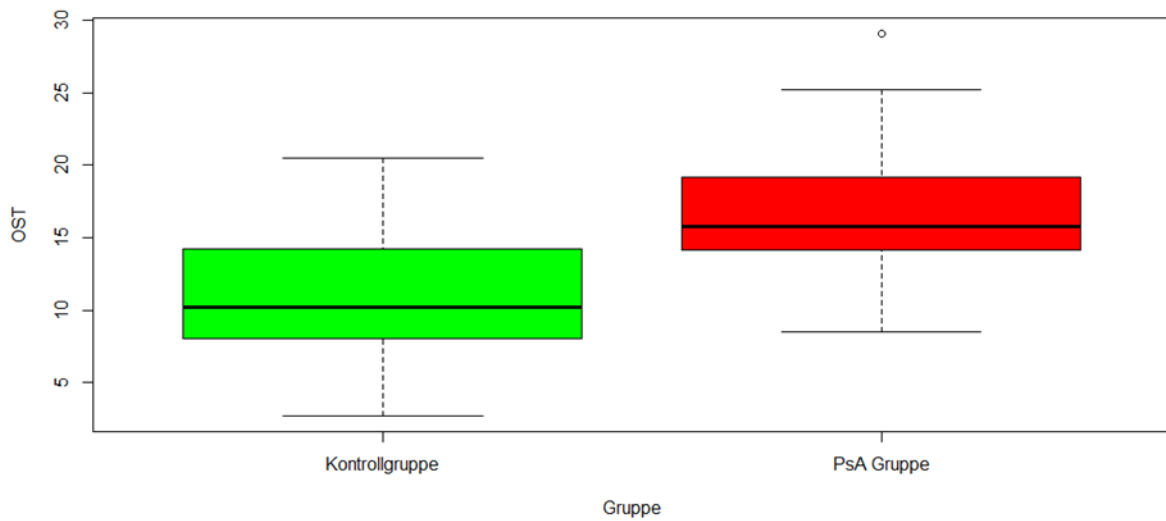


Abbildung 16: Boxplot der OST-Werte der Kontroll- und PsA-Gruppe Grafische Darstellung der Verteilung der OST-Werte bei der Kontrollgruppe vs. der PsA-Gruppe; 10,24 (8,05-14,30) vs. 15,76 (14,14-19,19); $p < 0,001$

Mit der Abbildung 17 und Abbildung 18 die Verteilung der OST-Werte differenziert visualisiert.

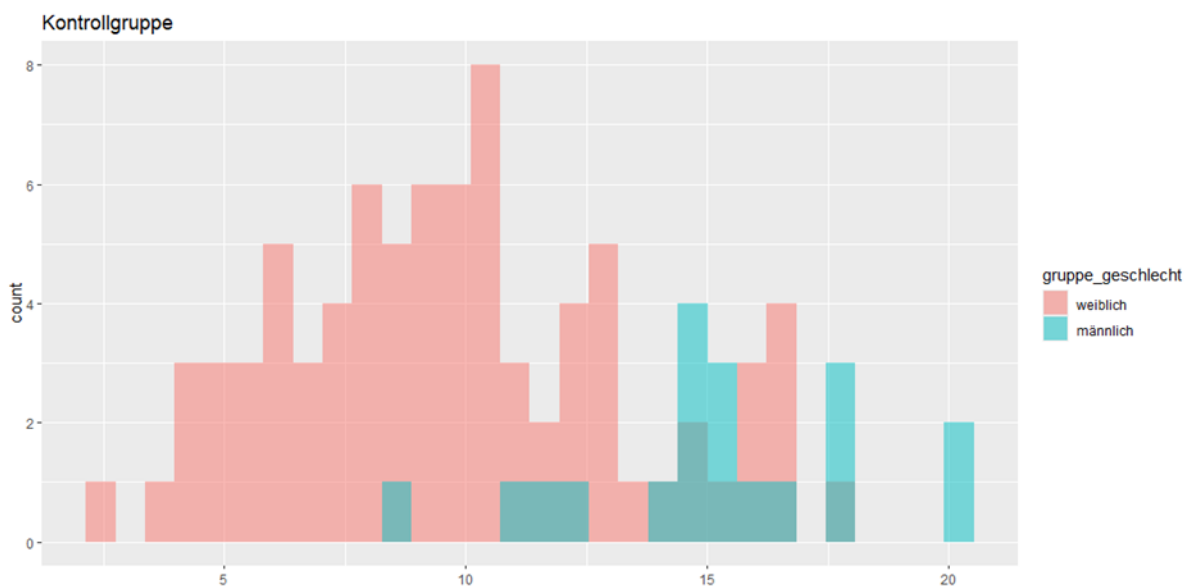


Abbildung 17: Verteilung der OST-Werte in der Kontrollgruppe, differenziert nach Geschlecht

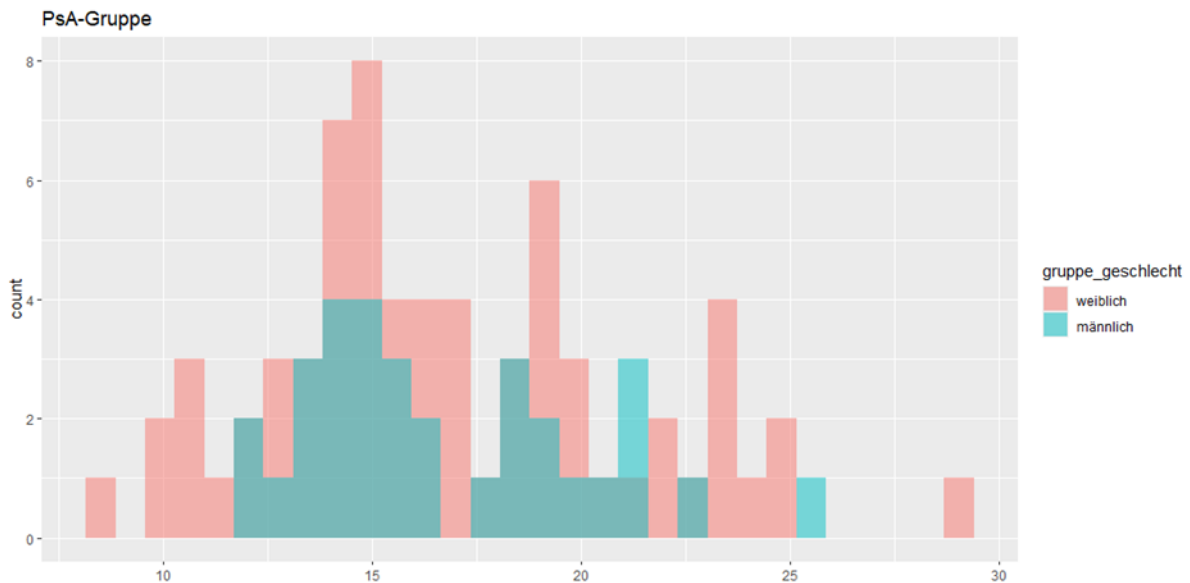


Abbildung 18: Verteilung der OST-Werte in der PsA-Gruppe, differenziert nach Geschlecht

3.3 Haupthypothesenanalyse

Die erstellte Haupthypothese: „Gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied bei den OST-Werten zwischen der PsA und der Kontrollgruppe?“ wurde durch den Mann-Whitney-U-Test bestätigt und kann mit einer Signifikanz $p < 0,001$ angenommen werden. Dabei kann die Nullhypothese verworfen werden.

3.4 Korrelationen

Um den Zusammenhang zwischen der Variable OST bzw. OST+DIP mit verschiedenen Variablen zu bestimmen (Fragestellung 1), wurde bei nichtparametrischen Korrelationen der Spearman-Rho berechnet. Das Ergebnis des Zusammenhangsmaßes ergab, dass die OST-Werte mit folgenden Variablen korrelieren:

- VAS ($\rho = 0,235$; $p = 0,019$),
- CRP ($\rho = 0,232$; $p = 0,021$),
- TJC ($\rho = 0,203$; $p = 0,043$),
- DAS28-BSG ($\rho = 0,230$; $p = 0,021$),
- DAS28-CRP ($\rho = 0,264$; $p = 0,008$),
- DAPSA ($\rho = 0,215$; $p = 0,032$) und
- Tenosynovitis ($\rho = 0,312$; $p = 0,030$).

Darüber hinaus korrelierten die OST-Werte auch mit den Ultraschall-Scores PDUS ($\rho = 0,412$; $p = 0,015$) und GSUS ($\rho = 0,419$; $p = 0,014$). Hieraus ergibt sich, dass sofern die

OST-Werte höher sind, damit einher gehend auch die jeweiligen Parameter tendenziell höher ausgeprägt sind. Keine Korrelationen zeigten sich bei den Parametern Alter, BMI, BSG, TJC mit jeweils einem Signifikanzniveau weit über dem vorher festgelegten ($p < 0,05$). Die signifikanten Korrelationen bestanden weiterhin bei denselben Parametern auch unter Miteinbeziehung der DIP-Werte bei den OST-Werten (vgl. Tabelle 8).

Parameter	Rho/ r (OST)	Signifikanz p	Rho/ r (OST+ DIP)	Signifikanz p
Alter	0,329	0,057	0,162	0,137
BMI	-0,042	0,821	0,004	0,972
VAS	0,235	0,019*	0,263	0,014*
CRP	0,232	0,021*	0,217	0,046*
ESR	0,125	0,219	0,115	0,275
TJC	0,203	0,043*	0,221	0,041*
SJC	0,064	0,528	0,072	0,491
DAS28-CRP	0,264	0,008**	0,262	0,015*
DAS28-BSG	0,230	0,021*	0,215	0,046*
DAPSA	0,215	0,032*	0,228	0,035*
Tenosynovitis	0,312	0,030*	0,415	0,028*
PDUS	0,412	0,015*	0,440	0,019*
GSUS	0,419	0,014*	0,431	0,022*

Tabelle 8 Korrelationen zwischen den OST-Werten und der erhobenen Parametern Rho / r:

Korrelationskoeffizient; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Darüber hinaus wurde zur Überprüfung der vorhandenen Korrelationen, eine partielle Korrelation durchgeführt. Dabei wurde analysiert, ob die Korrelationen zwischen OST und den aufgeführten Parametern weiterhin verbleiben, wenn der Einfluss der Kontrollvariablen (Alter, Geschlecht, BMI) eliminiert (vgl. Tabelle 9) [125].

Kontrollvariablen: Alter, Geschlecht, BMI	Parameter	Korrelation	Signifikanz
	VAS	0,261	0,017*
	CRP	0,283	0,009**
	TJC	0,241	0,027*
	DAS28-CRP	0,313	0,004**
	DAS28-BSG	0,263	0,016*
	DAPSA	0,273	0,012*

Tabelle 9 Partielle Korrelationen zwischen den OST-Werten und der erhobenen Parametern Rho / r:
Korrelationskoeffizient; *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001

Nach Durchführung der partiellen Korrelationen zeigten sich die Assoziationen der OST-Werten mit den aufgeführten Parametern weiterhin signifikant, mit jeweils $p < 0,05$. Beim DAS28-CRP ergab sich eine moderate Korrelation, während bei den anderen Parametern die Korrelationen gering ausfiel. Abbildung 19 und Abbildung 20 präsentieren jeweils die Korrelationen zwischen den OST-Werten und der VAS bzw. dem DAS28-BSG.

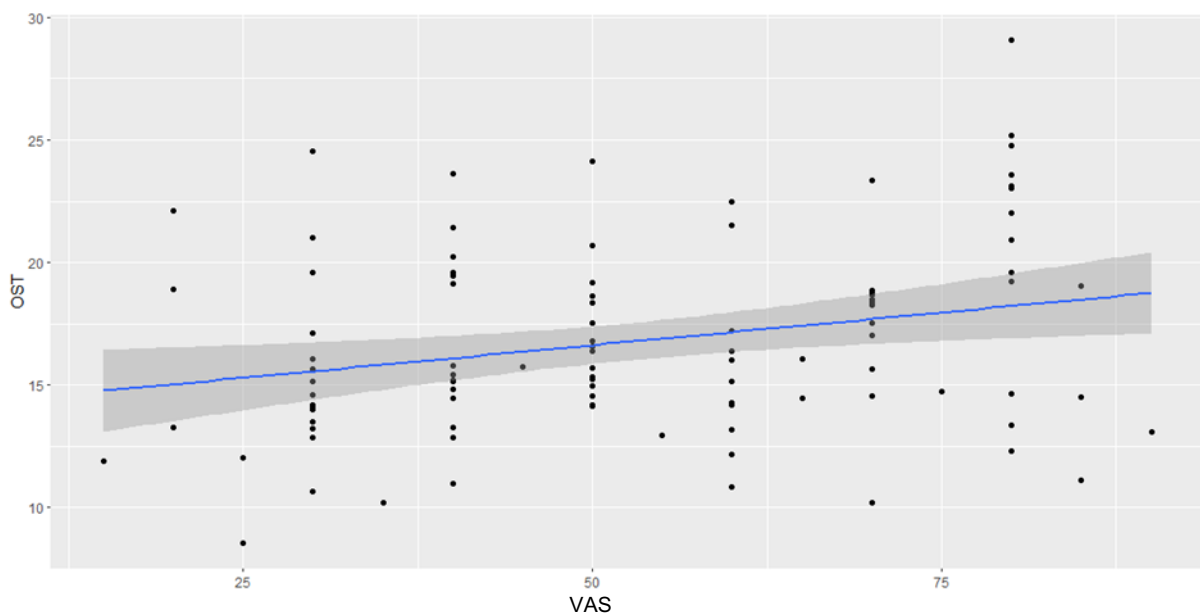


Abbildung 19 Korrelationen zwischen den OST-Werten und VAS

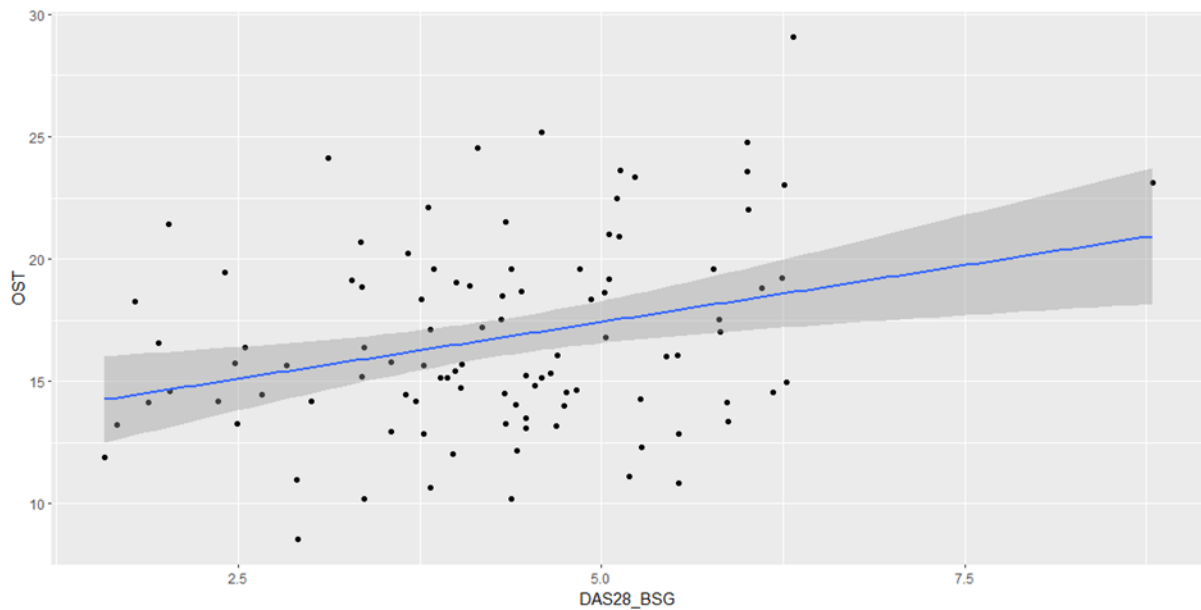


Abbildung 20: Korrelationen zwischen den OST-Werten und dem DAS28-BSG

	PDUS	Signifikanzniveau p	GSUS	Signifikanzniveau p
Alter	0,087	0,624	0,068	0,702
BMI	-0,269	0,123	-0,272	0,120
VAS	-0,036	0,840	0,105	0,554
CRP	0,509	0,002**	0,485	0,004**
DAS28-BSG	0,443	0,009**	0,556	0,001**
DAS28-CRP	0,301	0,084	0,427	0,012*
DAPSA	0,158	0,372	0,327	0,059
TJC	0,217	0,218	0,293	0,093
SJC	0,294	0,091	0,439	0,009**
Tenosynovitis	0,329	0,026*	0,337	0,023*

Tabelle 10: Korrelationen zwischen PDUS und GSUS und den erhobenen Parametern, *p<0,05, **p<0,01, ***p< 0,001

Bei der Ultraschall-Subgruppe zeigten sich folgende Korrelationen signifikant: Bei dem PDUS kam es zu einer starken Korrelation mit dem Entzündungsparameter CRP ($\rho = 0,509$; $p = 0,002$). Zudem wiesen PDUS und DAS28-BSG ($\rho = 0,443$; $p = 0,009$), sowie PDUS und Tenosynovitis ($\rho = 0,329$; $p = 0,026$) eine moderate Korrelation, jeweils mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$, auf.

Bei dem GSUS wiederum etablierten sich folgende signifikante Assoziationen: Die Korrelation zwischen GSUS und DAS28-BSG ($\rho = 0,556$; $p = 0,001$) zeigte sich stark, die Korrelationen zwischen GSUS und CRP ($\rho = 0,485$; $p = 0,004$), DAS28-CRP ($\rho = 0,427$; $p = 0,012$), und der Tenosynovitis ($\rho = 0,337$; $p = 0,023$) moderat. Zu einer schwachen Korrelation kam es zwischen GSUS und der Anzahl der geschwollenen Gelenke ($\rho = 0,293$) mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,009$.

3.5 ROC-Analyse der OST-Werte

Diese Studie zielte zusätzlich darauf ab, die OST-Cut-Off-Werte zur Diagnose von PsA zu definieren. Der OST-Wert, ab dem der Verdacht auf eine PsA geäußert wird oder von der PsA ausgegangen werden kann, ist bis zu der vorliegenden Dissertation in der Literatur nicht beschrieben. Zur Beantwortung der Fragestellung 2 (vgl. 1.12) werden sowohl ROC-Analysen sowie eine Cut-Off-Analysen vorgenommen.

ROC-Analyse

Zuerst wurde eine ROC-Kurve der gesamten Gruppe ohne Stratifizierung nach Geschlecht durchgeführt mit Berechnung des AUC-Wertes, wie in Tabelle 11 zu sehen. Es wurde zudem eine ROC-Analyse der OST-Werte geschlechterspezifisch durchgeführt (vgl. Tabelle 12 und Tabelle 13). Dabei konnten die Schwellenwerte für eine PsA sowohl für die Männer als auch für die Frauen definiert werden. Zur Erstellung der ROC-Kurven wurde der Datensatz aus PsA- und Kontrollgruppe genutzt. Abbildung 22 und Abbildung 23 zeigen die ROC-Kurven der weiblichen und männlichen Subgruppen. Dabei fällt eine klare Diskrepanz im Verlauf beider Kurven zwischen Frauen und Männern auf.

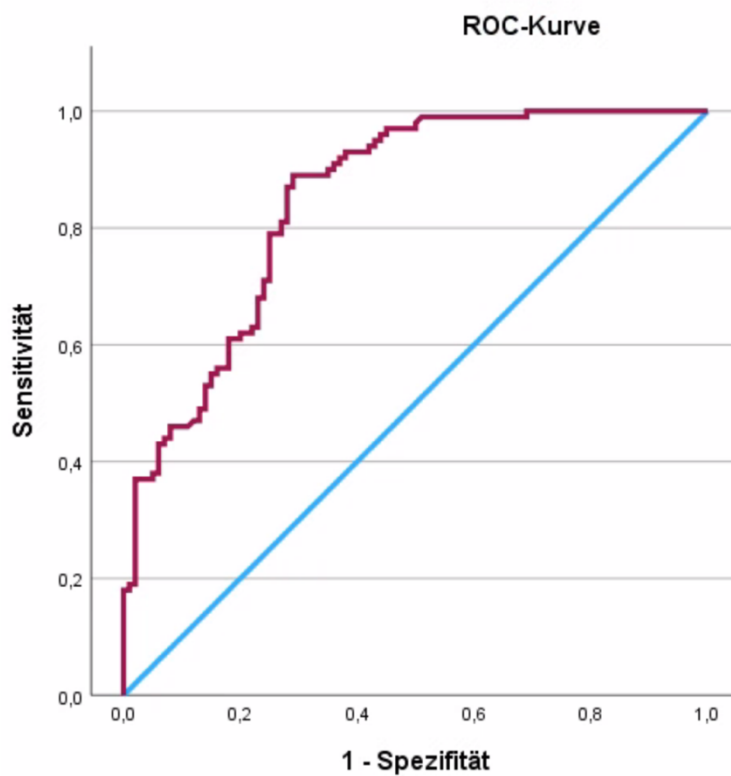


Abbildung 21: Die AUC von OST-Werten zwischen PsA- und Kontrollgruppe ohne Stratifizierung nach Geschlecht (AUC: 0,848, 95%-KI 0,795-0,900; p <0,001***)

Mittels der AUC lässt sich die Güte eines diagnostischen Tests quantifizieren. Die AUC bildet das Integral zwischen der ROC-Kurve und der diagonalen Linie. Dabei zeigt die AUC die Wahrscheinlichkeit, dass ein (zufällig ausgewählter) Erkrankter ein höheres Testergebnis aufweist als ein Gesunder [126].

Eine AUC von 0,5 und weniger besagt, dass der diagnostische Test nicht besser als zufällige Zuweisungen zwischen krank und gesund unterscheiden kann. Tabelle 11 zeigt die AUC für die OST-Werte. Ein Wert von 0,848 weist auf eine gute Leistungsfähigkeit des diagnostischen Tests, des HandScan®, hin.

AUC	Asymptomatische Signifikanz	Asymptomatisches 95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
0,848	<0,001***	0,795	0,900

Tabelle 11: AUC-Werte der -Kurve der weiblichen und männlichen Subgruppe mit statistischem Ergebnis

Bei Abbildung 22 wird jedoch ersichtlich, dass die diagnostische Fähigkeit des HandScan® bei der männlichen Subgruppe auf eine AUC von 0,595 (vgl. Tabelle 12) gesunken ist.

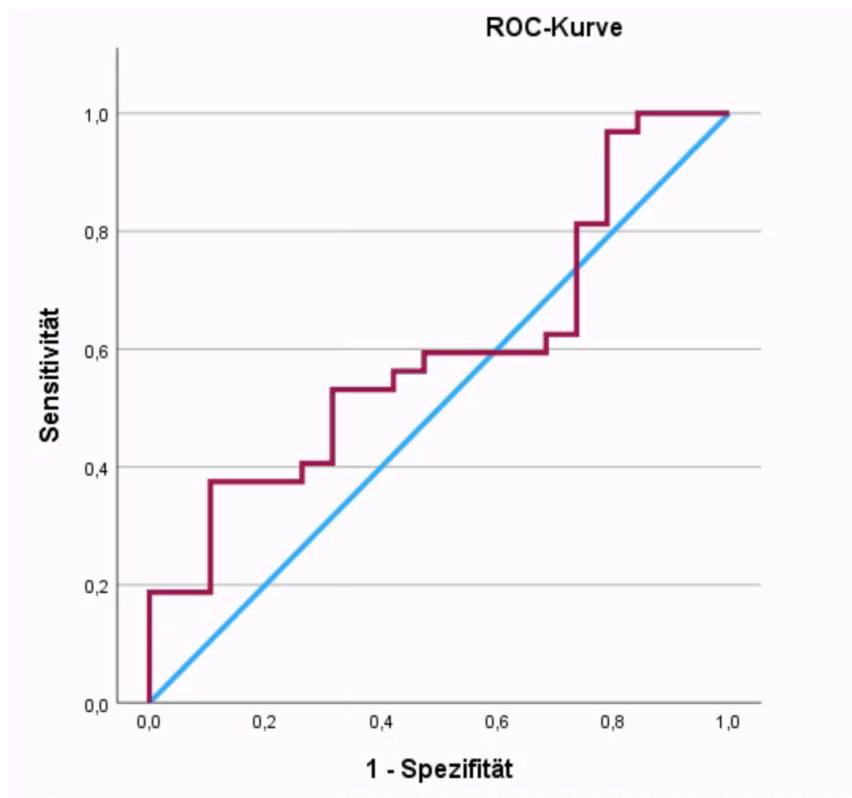


Abbildung 22: Die AUC von OST-Werten bei Männern zwischen der PsA und der Kontrollgruppe liegt bei 0,595 (95%-KI (0,436-0,755; $p = 0,241$))

AUC	Asymptomatische Signifikanz	Asymptomatisches 95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
0,595	0,241	0,436	0,755

Tabelle 12:AUC-Werte der ROC-Kurve der männlichen Subgruppe mit statistischem Ergebnis

Im Gegensatz zur männlichen Subgruppe weist die AUC bei der weiblichen Subgruppe auf eine gute, zuverlässige diagnostische Fähigkeit des HandScan® hin (Abbildung 23). Das statistische Ergebnis der AUC wird in Tabelle 13 aufgeführt.

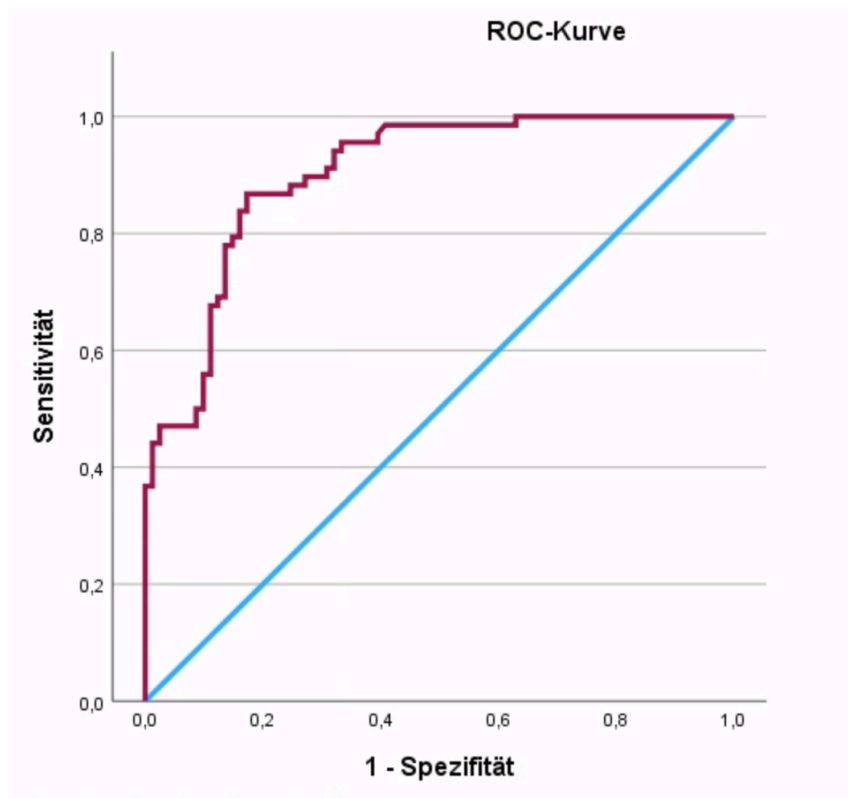


Abbildung 23: Die AUC von OST-Werten bei Frauen zwischen der PsA und der Kontrollgruppe liegt bei 0,901 (95%-KI 0,854-0,949; $p < 0,001^{***}$)

AUC	Asymptomatische Signifikanz	Asymptomatisches 95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
0,901	<0,001***	0,854	0,949

Tabelle 13: AUC-Werte der ROC-Kurve der weiblichen Subgruppe mit statistischem Ergebnis

3.5.1 Cut-Off-Analyse

Die Analyse wurde mit und ohne Stratifizierung nach Geschlecht durchgeführt. Für die ROC-Analyse wurde der Datensatz der PsA- und der Kontrollgruppe verwendet. Anhand des Youden-Index wurden die Cut-Off-Werte gewählt. Da die Cut-Off-Werte der Diagnostik der PsA dienen sollen, wurde angestrebt, einen Wert zu etablieren mit einer höchstmöglichen Sensitivität bei niedrigem Verlust an Spezifität.

Der bestmögliche Cut-Off-Wert des OST-Wertes lag bei allen Probanden bei 12,75. Die entsprechende Sensitivität beträgt 89% und die Spezifität 71%. Das heißt, bei einer Sensitivität von 89%, werden von insgesamt 100 kranken Personen 89 Personen durch den Test als krank erkannt. Bei einer Spezifität von 71% werden entsprechend 29 von 100 Personen fälschlicherweise als krank diagnostiziert. Die positive Likelihood Ratio (LR+) betrug 3,06 und

die negative Likelihood Ratio (LR-) 0,15. Die Likelihood Ratio gibt Auskunft darüber, wie sich das Ergebnis eines diagnostischen Tests auf die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung auswirkt [127]. Die LR+ zeigt, wie sich die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung bei positivem Testergebnis verändert und dabei werden LR+ >3 als akzeptabel betrachtet. Die LR- wiederum gibt an, wie viel Mal wahrscheinlicher ein negatives Testergebnis bei Kranken eintritt als bei Gesunden [127]. Hierbei wird ein LR- <0,3 als akzeptabel betrachtet und <0,1 als gut. Die Formeln zur Berechnung der positiven bzw. negativen Likelihood Ratio werden bei Formel 2 aufgeführt. Bei der weiblichen Subgruppe lag der OST-Schwellenwert bei 12,75 mit einer Sensitivität von 86,8% und einer Spezifität von 82,7%. Die LR+ lag bei 5,01 und die LR- bei 0,15. Bei der männlichen Subgruppe wurde der Schwellenwert bei 12,26 gewählt, mit einer Sensitivität von 96,99% und einer Spezifität von 21,1%.

	Formel
Positive Likelihood Ratio (LR+)	$LR+ = \frac{\text{Sensitivität}}{(1 - \text{Spezifität})}$
Negative Likelihood Ratio (LR-)	$LR- = \frac{(1 - \text{Sensitivität})}{\text{Spezifität}}$

Formel 2: Berechnung von LR+ und LR- [128]

In Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16, sind Ausschnitte aus der statistischen Analyse der Sensitivität und Spezifität jeweils mit und ohne Stratifizierung nach Geschlecht zu finden.

OST-Werte	Sensitivität	Spezifität	Youden- Index
12,63	0,890	0,690	0,580
12,64	0,890	0,700	0,590
12,75	0,890	0,710	0,600
12,88	0,870	0,710	0,580
12,93	0,870	0,720	0,590

Tabelle 14: Ausschnitt aus der Cut-Off Analyse der OST-Werte ohne Stratifizierung nach Geschlecht

OST-Werte	Sensitivität	Spezifität	Youden- Index

11,75	1,000	0,158	0,158
12,14	0,969	0,158	0,127
12,26	0,969	0,211	0,179
12,61	0,938	0,211	0,148
13,08	0,906	0,211	0,117

Tabelle 15:Ausschnitt aus der Cut-Off Analyse der OST-Ergebnissen bei den männlichen Probanden

OST- Werte	Sensitivität	Spezifität	Youden- Index
12,63	0,868	0,802	0,670
12,64	0,868	0,815	0,682
12,75	0,868	0,827	0,695
12,88	0,838	0,827	0,665
13,00	0,838	0,840	0,678

Tabelle 16:Ausschnitt aus der Cut-Off Analyse der OST-Ergebnissen bei den weiblichen Probanden

Bei Hinzufügen der DIP-OST-Werte zeigten sich jeweils folgende Veränderungen bei der AUC und den Cut-Off-Werten: Bei der ROC-Kurve ohne Stratifizierung nach Geschlecht betrug die AUC 0,836, die Signifikanz $p < 0,001$ und das 95%-KI (0,780-0,893). Der Cut-Off-Wert wurde bei 11,21 festgesetzt. Die Sensitivität betrug 79,1%, die Spezifität 73,7% und der Youden-Index 0,528.

Bei den Männern betrug die AUC 0,564, die Signifikanz $p = 0,462$, und das 95%-KI (0,394-0,735). Der Cut-Off-Wert betrug in diesem Fall bei 10,72. Die Sensitivität lag bei 85,2% und die Spezifität bei 21,1%. Der Youden-Index betrug 0,340.

Bei den Frauen wiederum zeigte sich eine AUC von 0,896, eine Signifikanz von $p < 0,001$ und einem 95%-KI (0,845-0,946). Der Cut-Off-Wert wurde bei 10,48 gewählt. Die Sensitivität bei diesem Wert zeigte sich bei 83,1%, die Spezifität bei 83,7% und der Youden-Index bei 0,668.

3.5.2 Ultraschallbefunde

Von den insgesamt 100 PsA Patienten erhielten 34 Patienten eine Arthrosonographie (1020 Gelenke). Dabei wurden Gelenke der Hand mittels GS und PD untersucht. Im Folgenden werden die Befunde der jeweiligen Untersuchungen beschrieben.

Bei der PD-Einstellung konnten insgesamt 340 von 340 möglichen MCP-Gelenken untersucht und befundet werden. Bei 298 Gelenken zeigte sich kein Signal (Grad 0) und bei 42 konnte eine Hypervaskularisation festgestellt werden. Beim MCP1 konnten die meisten positiven PD-Befunde erhoben werden.

Entsprechend konnten die 340 MCP-Gelenke auch in der GS-Einstellung ausgewertet werden. Davon hatten insgesamt 55 eine Kapseldistorsion und wurden mit einer Skalierung von 1-3 versehen. Am häufigsten wurde bei 28 MCP-Gelenken eine Distorsion ersten Grades festgestellt (vgl. Tabelle 17 und Tabelle 18).

PDUS	MCPI	MCPII	MCPIII	MCPIV	MCPV
0	58 (85,29%)	60 (88,23%)	59 (86,76%)	60 (88,23%)	61 (89,70%)
1	8 (11,76%)	2 (2,94%)	5 (7,35%)	3 (4,41%)	1 (1,7%)
2	1 (1,47%)	6 (8,82%)	4 (5,88%)	5 (7,35%)	6 (8,82%)
3	1 (1,47%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 17: Power-Doppler Befunde der MCP-Gelenke

GSUS	MCPI	MCPII	MCPIII	MCPIV	MCPV
0	56 (82,35%)	56 (82,35%)	57 (83,82%)	56 (82,35%)	60 (88,23%)
1	6 (8,82%)	5 (7,35%)	6 (8,82%)	7 (10,29%)	4 (5,88%)
2	5 (7,35%)	7(10,29%)	5 (7,35%)	5 (7,35%)	3 (4,41%)
3	1 (1,47%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,47%)

Tabelle 18: Greyscale Befunde der MCP-Gelenke

Via Ultraschall konnten ebenfalls 340 PIP-Gelenke untersucht und die Ergebnisse ausgewertet werden. Dabei konnte bei 256 Gelenken keine Hypervaskularisation festgestellt werden, die somit Grad 0 zugeordnet wurden. 84 Gelenke zeigten hingegen während der PD-Untersuchung ein positives Signal. Die häufigste Graduierung war Grad 1 bei insgesamt 41 PIP-Gelenken.

Die GS-Untersuchung ergab bei 94 PIP-Gelenken eine Kapseldistension. Davon waren 55 Gelenke Grad 1, 36 Gelenke Grad 2 und 3 Gelenke Grad 3 zuzuordnen.

PDUS	PIPI	PIPII	PIPIII	PIPIV	PIPV
0	52 (76,47%)	46 (67,64%)	47 (69,11%)	52 (76,47%)	59 (86,76%)
1	11 (16,17%)	9 (13,23%)	8 (11,76%)	7 (10,29%)	6 (8,82%)
2	5 (7,35%)	12 (17,64%)	12 (17,64%)	8 (11,76%)	3 (4,41%)
3	0 (0%)	1 (1,47%)	1 (1,47%)	1 (1,47%)	0 (0%)

Tabelle 19: Power-Doppler Befunde der PIP-Gelenke

GSUS	PIPI	PIPII	PIPIII	PIPIV	PIPV
0	53 (77,94%)	49 (72,05%)	40 (58,82%)	50 (73,52%)	54 (79,41%)
1	8 (11,76%)	10 (14,70%)	14 (20,58%)	13 (19,11%)	10 (14,70%)
2	6 (8,82%)	9 (13,23%)	13 (19,11%)	4 (5,88%)	4 (5,88%)
3	1 (1,47%)	0 (0%)	1 (1,47%)	1 (1,47%)	0 (0%)

Tabelle 20: Greyscale Befunde der PIP-Gelenke

Bei den DIP konnten insgesamt 272 Gelenke mit PD-Mode ausgewertet werden. Davon hatten 245 kein positives PD-Signal. Von den 27 Gelenken mit positivem PD-Signal zeigten 51,85% ein erstgradiges, 44,44% ein zweigradiges und 3,70% ein dreigradiges PD-Signal. Bei den DIP wiesen 236 Gelenke keine Kapseldistorsion auf. Am häufigsten wurde bei 29 Gelenken Grad 1 verliehen.

PDUS	DIPII	DIPIII	DIPIV	DIPV
0	60 (88,23%)	58 (85,29%)	64 (94,11%)	63 (92,64%)
1	5 (7,35%)	4 (5,88%)	1 (1,47%)	4 (5,88%)
2	3 (4,41%)	5 (7,35%)	3 (4,41%)	1 (1,47%)
3	0 (0%)	1 (1,47%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 21: Power-Doppler Befunde der DIP-Gelenke

GSUS	DIPII	DIPIII	DIPIV	DIPV
0	57 (83,82%)	57 (83,82%)	60 (88,23%)	62 (91,17%)
1	8 (11,76%)	9 (13,23%)	7 (10,29%)	5 (7,35%)
2	3 (4,41%)	1 (1,47%)	1 (1,47%)	1 (1,47%)
3	0 (0%)	1 (1,47%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 22:Greyscale Befunde der DIP-Gelenke

PDUS	Handgelenke
0	45 (66,17%)
1	8 (11,76%)
2	15 (22,05%)
3	0 (0%)

Tabelle 23: Power-Doppler Befunde der Handgelenke

GSUS	Handgelenke
0	42 (61,76%)
1	14 (20,58%)
2	9 (13,23%)
3	3 (4,41%)

Tabelle 24: Greyscale Befunde der Handgelenke

Bei der PD-Untersuchung der Handgelenke wurde in 23 Gelenken ein Signal angezeigt, welches mit Grad 1 und 2 eingeteilt wurde. 8 Handgelenke wurden Grad 1 und 15 Handgelenke Grad 2. Die Voraussetzungen zur Zuordnung zu Grad 3 waren in keinem der Handgelenke gegeben. Entsprechend wiesen 35,9% aller untersuchten Handgelenke ein PD-Signal auf. Die restlichen 45 der insgesamt 68 untersuchten Handgelenke wiesen kein PD-Signal auf.

Die GS-Untersuchung zeigte bei 26 von 68 Handgelenken eine erweiterte Kapsel auf, wohingegen in den restlichen 42 in die Auswertung eingeschlossenen Handgelenke keine Kapseldistension festgestellt werden konnte.

ROC und Ultraschall

Es wurde zudem eine ROC-Analyse durchgeführt, um die diagnostische Leistung von OST im Vergleich zum Ultraschall zu testen. Ein Gelenk galt als entzündet, wenn der PDUS-Score >0 und der GSUS-Score >0 war. Die US-Scores wurden dann mit den OST-Werten der Gelenke verglichen. Vier verschiedene Gelenk-Kategorien (68 Handgelenke, 340 MCP, 340 PIP, 272 DIP) wurden separat gebildet und ausgewertet. Die AUC für alle 1020 Gelenke beträgt 0,687 (95%-KI 0,644-0,729; $p < 0,001$). Die beste diagnostische Leistung wurde auf der Ebene der Handgelenke beobachtet mit einer AUC von 0,757 (95%-KI 0,685-0,821; $p = 0,017$) gefolgt von den PIP (AUC 0,648; 95%-KI 0,575-0,721; $p < 0,001$). Die MCP wiesen eine AUC von 0,636 (95%-KI 0,463-0,810; $p = 0,108$) auf. Die niedrigste diagnostische Leistung zeigte sich auf Ebene der DIP (AUC: 0,580, 95%-KI (0,371-0,784; $p = 0,451$). Da OST quantitative Ergebnisse generiert, sind die Werte der Spezifität und Sensitivität abhängig von den ausgewählten Cut-Off-Werten. Cut-Off-Werte wurden für die Gelenk-Kategorien definiert, die eine signifikante ($p < 0,05$) AUC verzeichneten. Bei den PIP wurde der Cut-Off-Wert bei 0,645 mit einer Sensitivität von 70,5% und einer Spezifität von 54,2% gewählt. Bei den Handgelenken wiederum beträgt der Cut-Off-Wert 0,87 mit einer Sensitivität von 77,8% und einer Spezifität von 60,0%.

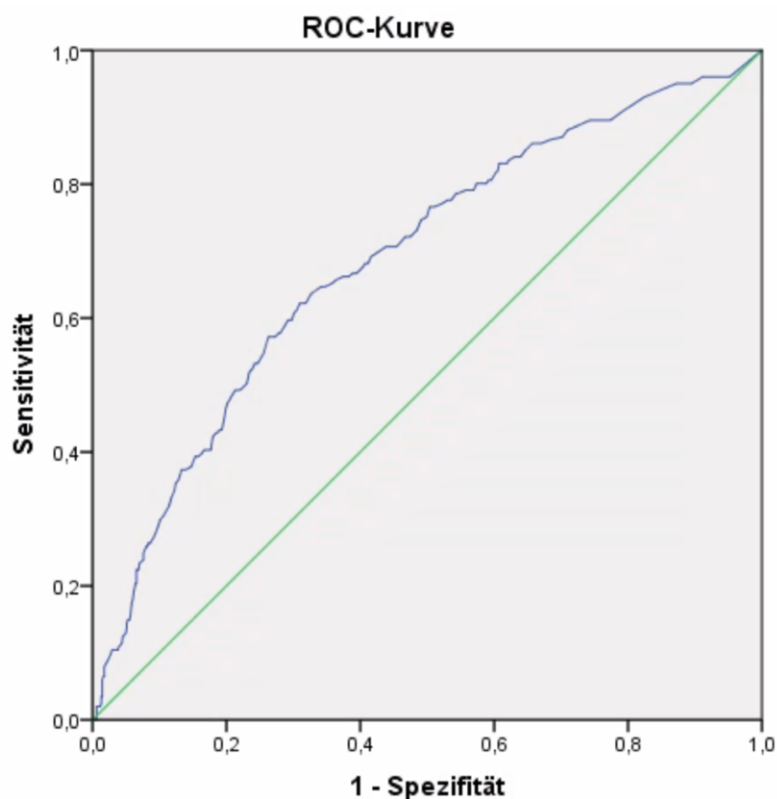


Abbildung 24: ROC-Kurve für alle Gelenke (AUC 0,687, 95%-KI 0,644-0,729; $p < 0,001$)

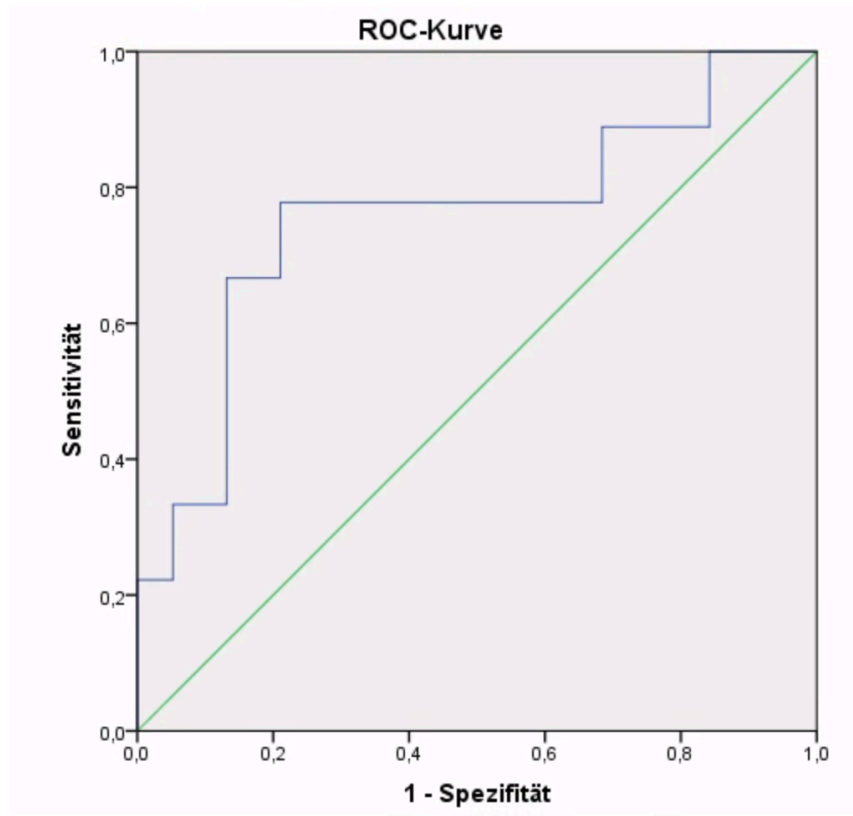


Abbildung 25: ROC-Kurve für die Handgelenke (AUC 0,757, 95%-KI 0,685-0,821; $p = 0,017$)

3.6 Lineare Regression

Mit der linearen Regression sollte ermittelt werden, welchen Effekt die unabhängigen Variablen (Alter, Geschlecht, BMI, Hypertonie, Diabetes, Nikotinabusus und Gruppenzugehörigkeit) auf die abhängige Variable (OST-Werte) haben. Nach der Prüfung des Streudiagramms konnte ein linearer Zusammenhang zwischen der unabhängigen und abhängigen Variablen festgestellt werden. Ebenso lag die entsprechende Cook-Distanz für das Modell unterhalb der kritischen Grenze von 1,0, wodurch eine mögliche Verzerrung durch Ausreißer ausgeschlossen werden kann ($CD = 0,080$). Auch die Durbin-Watson-Statistik ergab für das getestete Modell einen Wert, welcher darauf schließen lässt, dass keine Autokorrelation vorliegt ($DW = 1,823$). Die Homoskedastizität wurde grafisch geprüft. Ebenso wurde die Normalverteilung der Residuen durch die grafische Inspektion des Q-Q-Plots bestätigt. Durch die Betrachtung der VIF-Werte konnte Multikollinearität ausgeschlossen werden, da diese allesamt kleiner 5 waren.

Das lineare Regressionsmodell hat ein $R^2 = 0,431$ berechnet und ist nach ANOVA signifikant, $F(7, 185) = 20,009$, $p < 0,001$. Der Zusammenhang der Variablen kann als stark eingeschätzt werden, $r = 0,656$. Ebenso lassen sich insgesamt 43,1% der Varianz der abhängigen Variable durch das vorliegende Modell erklären. Bei Betrachtung der Regressionskoeffizienten ergab sich für die Gruppenzugehörigkeit PsA $b = 4,560$ und für das Geschlecht $b = -2,741$ (Tabelle 25). Bei beiden unabhängigen Variablen betrug jeweils die Signifikanz $p < 0,001$. Inhaltlich

bedeutet dies, dass wenn die Skala der unabhängigen Variable (zum Beispiel Gruppenzugehörigkeit der PsA) um eine Einheit angehoben wird, dass die abhängige Variable, in diesem Fall OST-Werte, sich um 4,560 erhöht. Bei der unabhängigen Variable des Geschlechts wiederum kommt es bei Erhöhung um eine Einheit zu einer Reduktion der OST-Werte um -2,741. Bei dieser unabhängigen Variable wurden die Männer mit 0 und die Frauen mit 1 kodiert, sodass Frauen in diesem Beispiel um -2,741 niedrigere OST-Werte haben als die Männer.

Wenn die abhängige Variable als OST+DIP gewählt wird, ergibt sich ebenfalls bei der unabhängigen Variable Gruppe ein signifikanter Einfluss auf die OST+DIP-Werte. Der Regressionskoeffizient β beträgt bei der Gruppe 0,566 mit Signifikanz $p < 0,001$. Die weiteren unabhängigen Variablen (Alter, BMI, arterielle Hypertonie, Diabetes, Nikotinabusus) zeigen in beiden Fällen keinen signifikanten Einfluss auf die abhängigen Variablen mit jeweils Signifikanzen $p > 0,05$.

	Regressions- koeffizient β	T	Signifikanz p	95 % Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Alter	0,038	1,675	0,096	-0,007	0,083
Geschlecht	-2,741	-4,052	<0,001***	-4,075	-1,406
BMI	0,099	1,828	0,069	-0,008	0,207
Hypertonie	-0,252	-0,356	0,722	-1,647	1,143
Diabetes	0,694	0,746	0,457	-1,142	2,531
Nikotinabusus	0,432	0,614	0,540	-0,956	1,819
Gruppe	4,560	6,731	<0,001***	3,224	5,897

Tabelle 25: Analyseergebnis der linearen Regression; *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001, abhängige Variable: OST

3.7 Logistische Regression

Die logistische Regression zielte darauf ab, zu ermitteln, ob sich bestimmte Parameter (Alter, Geschlecht, BMI, Nikotinabusus, OST-Werte) auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer PsA auswirken. Vor Durchführung der logistischen Regression wurde mittels des Box-Tidewell-Verfahrens die Vorbedingung der Linearität überprüft. Dann wurde die Gruppenzugehörigkeit als die abhängige Variable gewählt. Die Kontrollgruppe diente in diesem Modell als Referenzgruppe. Anhand des Omnibustests zeigte sich, dass das Modell mit Variablen besser als das Nullmodell ist, $\chi^2 = 112.013$, $p < 0,001$. Die Varianzaufklärung, welche mittels Nagelkerkes R^2 vorgenommen wird, zeigte einen starken Effekt, $R^2 = 0,587$. Bei Betrachtung der Klassifikationstabelle ergab sich, dass die Sensitivität des Modells bei 80,6% liegt und die Spezifität des Modells bei 81% einzuordnen ist. Die Anpassungsgüte des Modells, welche anhand des Hosmer-Lemeshow- Tests überprüft wurde, ist als hoch zu bewerten, $\chi^2 = 13.214$, $p = 0,105$, da das Ergebnis nicht signifikant ist.

Bei der vorliegenden Regression zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss auf die PsA von den Variablen OST, Alter und BMI. Zusätzlich ist zu erkennen, dass mit jedem Anstieg der Variablen Alter, die Wahrscheinlichkeit des Eintretens der PsA um den Faktor 1,041 steigt (OR = 1,041, $p = 0,009$). Darüber hinaus erhöht jeder Anstieg des BMI das Risiko für eine PsA um den Faktor 1,154 (OR = 1,154, $p < 0,001$). Der Anstieg des OST wiederum erhöht das Risiko für eine PsA jeweils um den Faktor 1,366 (OR = 1,366; $p < 0,01$). Keinen signifikanten Einfluss zeigten die Variablen Geschlecht (OR = 0,685, $p = 0,418$) und Rauchen (OR = 1,156; $p = 0,780$), weshalb auch auf die Interpretation der Odds Ratio verzichtet wird.

3.8 Logistische Regression zur Ermittlung des Abschätzungsmodells

Zur Durchführung der jeweiligen logistischen Regressionen wurden für jedes Modell die Voraussetzungen erneut geprüft. Die drei entworfenen Modelle zeigten sich nach dem Omnibus-Test signifikant, $p < 0,001$. Je höher der Wert der -2-Logit-Funktion ist, desto besser ist das Modell an die Daten angepasst.

Mit Aufnahme des Nikotinabusus zeigte sich eine leichte Abnahme der -2-Logit-Funktion und eine Verbesserung der richtigen Vorhersage. Bei Aufnahme des BMI verschlechterte sich zwar die -2-Logit-Funktion, jedoch verbesserte sich die Sensitivität deutlich. Damit wäre laut der -2-Log-Likelihood das 1. Modell am besten an den Daten angepasst (vgl. Tabelle 26).

Modelle	-2-Log-Likelihood	Ergebnis des LR-Tests	Gruppe	Prozentsatz der richtigen Vorhersage	Summe
Modell 1	179,236		PsA	1 72%	75%
			Gesunde	2 78%	
Modell 2	179,128	0,108	PsA	1 74%	77,0 %
			Gesunde	2 80,8%	
Modell 3	155,288	23,84	PsA	1 81%	80,8%
			Gesunde	2 80,6%	

Tabelle 26: Vergleich der drei entworfenen Modelle anhand der -2-Log-Likelihood-Funktion und Darstellung des Prozentsatzes der richtigen Vorhersage

Modell 1	B	SE	Signifikanz p	Exp B	95 % Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Alter	0,040	0,015	0,009**	1,041	1,010	1,073
Geschlecht	0,125	0,431	0,772	1,133	0,379	2,054
OST-Wert	0,373	0,060	<0,001***	1,452	1,291	1,633
Konstante	-7,196	1,175	<0,001***	0,001		

Modell 2	B	SE	Signifikanz p	Exp B	95 % Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Alter	0,040	0,015	0,009**	1,1041	1,010	1,073
Geschlecht	0,107	0,434	0,805	1,113	0,383	2,104
Nikotin	0,151	0,460	0,743	1,163	0,472	2,865
OST-Wert	0,373	0,060	<0,001***	1,451	1,290	1,633
Konstante	-7,224	1,178	<0,001***	0,001		

Modell 3	B	SE	Signifikanz p	Exp B	95 % Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Alter	0,038	0,017	0,029*	1,039	1,004	1,074
Geschlecht	-0,379	0,468	0,418	1,461	0,584	3,653
BMI	0,143	0,039	<0,001***	1,154	1,068	1,246
Nikotin	0,145	0,520	0,780	1,156	0,312	2,398
OST-Wert	0,312	0,061	<0,001***	1,366	1,213	1,539
Konstante	-10,120	1,537	<0,001***	0,000		

Tabelle 27: Analyseergebnis der logistischen Regression. B: Regressionskoeffizient; SE: Standardfehler; Exp (B)

Odds Ratio vom Regressionskoeffizienten, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, abhängige Variable:

Gruppenzugehörigkeit

Modelle	Rechenformeln
Modell 1	$P(Y) = \frac{e^{((-7,196+(0,040x X1)+(0,125x X2)+(0,373x X3))}}{1 + e^{((-7,196+(0,040x X1)+(0,125x X2)+(0,373x X3))}}$
Modell 2	$P(Y) = \frac{e^{((-7,224+(0,040x X1)+(0,107x X2)+(0,373x X3)+(0,151x X4))}}{1 + e^{((-7,224+(0,040x X1)+(0,107x X2)+(0,373x X3)+(0,151x X4))}}$
Modell 3	$P(Y) = \frac{e^{((-10,120)+(0,038x X1)+(-0,379x X2)+(0,312x X3)+(0,145x X4)+(0,143x X5))}}{1 + e^{((-10,120)+(0,038x X1)+(-0,379x X2)+(0,312x X3)+(0,145x X4)+(0,143x X5))}}$

Tabelle 28: Rechenformeln für die frei Modelle. X1: Alter, X2: Geschlecht, X3: OST-Wert, X4: Nikotin, X5: BMI, Referenzwerte: Geschlecht: Mann (0); Nikotin: negativer Raucherstatus (0)

Beispielweise läge bei einem 65-jährigen Mann mit einem OST-Wert von 14 nach dem Modell 1 das Risiko für eine PsA bei 65,15%. Bei einem zusätzlichen positiven Raucherstatus würde sich das Risiko auf 67,89% erhöhen. Bei einer Berechnung des Risikos für eine PsA nach dem Modell 3 also mit positivem Raucherstatus und mit einem BMI von 35 kg/m² ergäbe sich ein Risiko von 87,41%.

Bei einer 65-jährigen Frau hingegen mit einem OST-Wert von 14 läge das Risiko nach dem ersten Modell bei 67,93%. Bei einem zusätzlich positiven Raucherstatus würde sich anhand des zweiten Modells das Risiko für eine PsA auf 70,18% erhöhen. Wenn dazu noch ein BMI von 35 kg/m² dazu käme, ergäbe sich ein Risiko für eine PsA von 81,59%.

Basierend auf die -2-Log-Likelihood ist jeweils das 1. Modell am besten an den Daten angepasst, und könnte demzufolge auch im klinischen Alltag Anwendung finden.

3.9 Ergebnis der Mediations- und Moderationsanalyse

3.9.1 Interaktion mit dem Alter

Zunächst wurde überprüft, ob ein totaler Effekt im Modell ohne Mediator besteht. Hierbei zeigte sich ein Effekt vom Alter auf die Gruppenzugehörigkeit (0,1046; p < 0,001). Im nächsten Schritt wurde ermittelt, ob die Pfade a und b im Modell mit dem Mediator (OST-Werte) signifikant sind. Nachdem der Mediator nun in das Modell aufgenommen wurde, sagte das Alter den Mediator signifikant vorher (0,0410; p < 0,05). Der Mediator wiederum sagte die Gruppenzugehörigkeit signifikant vorher (0,3674; p < 0,001).

Es konnte damit festgestellt werden, dass das Verhältnis zwischen dem Alter und der Gruppenzugehörigkeit durch die OST-Werte mediiert wird. Es ließ sich darauf schließen, dass der indirekte Effekt zwischen A und B vollständig durch M mediiert wird, ab = 0,0384; 95%-KI

(0,0206 ;0,0623). In diesem Falle mediierten die OST-Werte den Zusammenhang zwischen Alter und Gruppenzugehörigkeit. Ein höheres Alter steigert die OST-Werte, welche wiederum sich auf die Eintrittswahrscheinlichkeit der PsA auswirken.

Eine Moderationsanalyse wurde ebenfalls durchgeführt, um zu bestimmen, ob die Interaktion zwischen OST und Alter die PsA signifikant vorhersagt. Die Ergebnisse konnten keinen Moderationseffekt von Alter auf die Beziehung zwischen OST auf PsA zeigen ($p = 0,427$). Der Moderator (Alter) beeinflusst entsprechend die Stärke der Beziehung zwischen den OST-Werten und der Gruppenzugehörigkeit nicht.

3.9.2 Interaktion mit dem BMI

Der BMI zeigte einen Effekt sowohl auf den Mediator (OST-Wert), als auch auf die Gruppenzugehörigkeit, jeweils $p < 0,001$. Der Mediator konnte ebenfalls die Gruppenzugehörigkeit erklären ($p < 0,001$). Es konnte zudem ein indirekter Effekt zwischen BMI und der Gruppenzugehörigkeit durch den Mediator OST-Wert ermittelt werden. Ein höherer BMI steigert die OST-Werte, welche wiederum die Eintrittswahrscheinlichkeit einer PsA erhöhen.

Außerdem wurde eine Moderationsanalyse durchgeführt, um festzustellen, ob die Interaktion zwischen OST und BMI die PsA signifikant vorhersagt. Es wurde kein Moderationseffekt des BMI auf das Verhältnis von OST zu PsA festgestellt ($p = 0,738$). Demzufolge beeinflusst der BMI die Stärke der Beziehung zwischen den OST-Werten und der Gruppenzugehörigkeit nicht.

3.9.3 Interaktion mit dem Geschlecht

Im Rahmen einer weiteren Mediationsanalyse konnte kein totaler Effekt zwischen dem Geschlecht und der Gruppe festgestellt werden ($p = 0,3774$). Ebenso zeigte sich sowohl der Pfad zum Mediator ($p < 0,01$) als auch vom Mediator hin zur abhängigen Variable Gruppenzugehörigkeit signifikant dar ($p < 0,01$). Anhand des direkten Effektes konnte gezeigt werden, dass die Annahme der Mediation bestätigt werden kann ($p = 0,377$). Der indirekte Effekt zeigte, dass der Effekt zwischen A und B vollständig durch M mediiert wird, Effekt = -1,299; 95% KI (7,36; 23,08). In diesem Fall würde eine Frau (kodiert mit 1) die OST-Werte senken, weil der Effekt negativ ist. Niedrige OST-Werte senken wiederum die Eintrittswahrscheinlichkeit einer PsA.

Eine Moderationsanalyse wurde durchgeführt, um zu bestimmen, ob die Interaktion zwischen OST und Geschlecht die PsA signifikant vorhersagt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Geschlecht den Effekt zwischen OST-Werte und PsA signifikant moderiert ($p = 0,0123$). Es konnte demnach festgestellt werden, dass das Geschlecht die Beziehung zwischen den OST-Werten und der Eintrittswahrscheinlichkeit einer PsA beeinflusst.

3.10 Cut-Off-Werte der einzelnen Gelenke

Für die vorliegende Dissertation wurde eine ROC-Analyse der verschiedenen Gelenke durchgeführt. Diese Vorgehensweise zielte darauf ab, den OST-Cut-Off-Wert für die PsA für jedes einzelne Gelenk zu definieren. Dazu wurde der Datensatz zu den einzelnen Gelenken der PsA- und der Kontrollgruppe verwendet.

Aus der Analyse ergaben sich für die Handgelenke, die MCP und die PIP AUC-Werte zwischen 0,559 und 0,761. Diese Werte besagen, dass das Verfahren der OST dazu beiträgt, besser zwischen krank und gesund unterscheiden zu können als eine zufällige Zuweisung. Bei den DIP wiederum zeigten sich AUC-Werte zwischen 0,451-0,521, was auf eine mangelhafte diagnostische Fähigkeit hindeutet. Die beste diagnostische Fähigkeit erzielte die OST auf Ebene der MCP II mit einer AUC von 0,752.

In Tabelle 29 werden die jeweiligen Schwellenwerte für die einzelnen Gelenke aufgelistet, bei denen die Werte für AUC >0,50 und p >0,05 waren.

Gelenke	AUC	Signifikanz	Asymptomatisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Handgelenke	0,700	0,000	0,646	0,753
MCP I	0,698	0,000	0,645	0,752
MCP II	0,752	0,000	0,703	0,801
MCP III	0,761	0,000	0,713	0,809
MCP IV	0,706	0,000	0,654	0,758
MCP V	0,705	0,000	0,652	0,757
PIP I	0,559	0,049	0,501	0,618
PIP II	0,704	0,000	0,650	0,757
PIP III	0,649	0,000	0,593	0,705
PIP IV	0,634	0,000	0,578	0,690
PIP V	0,666	0,000	0,611	0,721
DIP II	0,470	0,319	0,411	0,529
DIP III	0,451	0,106	0,392	0,511
DIP IV	0,521	0,489	0,462	0,580
DIP V	0,493	0,817	0,434	0,552

Tabelle 29: AUC-Werte der verschiedenen Gelenke

Gelenke	Cut-Off-Wert	Sensitivität	Spezifität
Handgelenke	0,685	0,651	0,630
MCP I	1,00	0,692	0,615
MCP II	0,485	0,703	0,640
MCP III	0,465	0,651	0,715
MCP IV	0,565	0,680	0,605
MCP V	0,705	0,663	0,645
PIP I	0,735	0,552	0,510
PIP II	0,345	0,669	0,660
PIP III	0,195	0,600	0,570
PIP IV	0, 545	0,698	0,525
PIP V	0,605	0,651	0,615

Tabelle 30: Schwellenwerte der verschiedenen Gelenke mit $p < 0,05$

3.11 Vergleich der OST-Werte zwischen Patienten mit verschiedenen Basitherapeutika

Zum Zeitpunkt der HandScan® Untersuchung erhielten der größte Anteil der Probanden (39%) eine NSAR-Therapie, 29% der Patienten eine systemische Therapie mit konventionellen synthetischen Disease-Modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), wie MTX oder Leflunomid, 13% bDMARDs (z.B. Adalimumab, Etanercept) und 23% eine Cortison-Therapie.

Nach den NSAR ist der Folsäureantagonist MTX die am häufigsten verschriebene systemische Therapie der cDMARDs bei der PsA-Gruppe, da es sowohl dermatologische als auch arthritische Beschwerden verringert.

Um festzustellen, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied gibt, zwischen den PsA Patienten mit und ohne Medikation, wurde zu jeder Medikationsgruppe der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Hierbei konnte jedoch bei den vier verschiedenen Gruppen (cDMARDs, bDMARDs, NSAR, Cortison) kein statistisch signifikanter Unterschied bei den OST-Werten zwischen Einnahme und Nicht-Einnahme festgestellt werden.

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie und Diagnostik der PsA

Das Ziel der vorliegenden Dissertation bestand darin, die Validität des diagnostischen Verfahrens der OST bei der Diagnose einer PsA durch den Vergleich mit klinischen Parametern und Befunden der Arthrosonographie zu überprüfen. Hierzu wurden die OST-Werte zwischen der PsA-Gruppe und der Referenzgruppe (Kontrollprobanden) gegenübergestellt. Da die Einschlusskriterien mindestens ein geschwollenes oder ein druckschmerzhaftes Gelenk in der klinischen Gelenkuntersuchung voraussetzten und somit das Vorhandensein von Krankheitsaktivität forderten, zeigte sich im Durchschnitt eine moderate Krankheitsaktivität der Stichprobe. Die Anzahl der eingeschlossenen PsA-Patienten (n = 100) und die insgesamt untersuchten Gelenke erlauben belastbare solide Aussagen über die OST-Ergebnisse.

Ungefähr 30% der Patienten mit Psoriasis vulgaris entwickeln nach durchschnittlich sieben Jahren eine PsA. Bei ca. zwei Dritteln der Patienten tritt die Hautmanifestation vor der Gelenkveränderungen auf.

Prinzipiell lassen sich PsA-Patienten in zwei Subgruppen untergliedern. Bei der ersten steht der Hautbefall im Vordergrund. Dieser Subgruppe sind die meisten Patienten zuzuordnen. Die Erstvorstellung des Patienten findet entsprechend im Rahmen der Dermatologie statt.

Im Gegensatz zur ersten Subgruppe, ist bei der zweiten der Gelenkbefall ausschlaggebend. In dieser Gruppe existieren bislang noch keine bekannten Vorläufererscheinungen. Folglich findet die Erstvorstellung des Patienten innerhalb des Fachbereichs der Rheumatologie statt. Der Gelenkbefall kann in der PsA in verschiedenen Formen auftreten. Der oligoartikuläre Befall zeigt sich meist als asymmetrisch, während der polyartikuläre am ehesten symmetrisch ist. Als Risikofaktoren für eine PsA wird eine Interaktion zwischen der genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren beschrieben. Verschiedene Scores, Fragebögen sowie diagnostische Messinstrumente verschaffen Abhilfe bei der Diagnosestellung.

Unabhängig der Untergliederung ist für die PsA, aufgrund ihrer Vielfalt und der Manifestationsformen, stets eine interdisziplinäre Behandlung notwendig. So stellt die Diagnosestellung einer PsA weiterhin eine Herausforderung im klinischen Alltag dar, sodass neue diagnostische Methoden von Nöten sind, um frühzeitig die richtige Diagnose stellen und entsprechend eine adäquate Therapie einleiten zu können, um letztlich irreversiblen Schäden entgegenzuwirken.

4.2 Patientenausschluss

Zu Zwecken dieser Studie erfolgte die Auswahl der Studienteilnehmer durch Befragung ambulanter und stationärer Patienten mit Verdacht auf PsA. Unter Berücksichtigung der langen Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der HandScan®-Untersuchung wurde durch die einfach gestalteten Aufnahmebedingungen potenziell jeder Verdacht auf PsA untersucht. Dies führte zu einer großen Anzahl von durchgeführten HandScan®-Untersuchungen. Da sich im Verlauf des stationären Aufenthalts bzw. der ambulanten Betreuung durch Zusammenschau der laborchemischen, klinischen und durch bildgebende Verfahren erzeugte Befunde eine andere Diagnose herauskristallisierte, wurde eine große Anzahl von Probanden im Nachhinein aus der PsA-Studie ausgeschlossen. Bei den über 100 ausgeschlossenen Patienten wurde am häufigsten die Diagnose RA gestellt.

4.3 Zusammenhang zwischen PsA und OST

Durch die Analyse der Haupthypothese, konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen OST-Werten der Kontrollprobanden und der PsA-Gruppe gezeigt werden. Bei der PsA Gruppe ließen sich höhere OST-Mittelwerte im Vergleich zu der Kontrollgruppe ermitteln. Da es bis zum Zeitpunkt der vorliegenden Dissertation noch keine Daten zum HandScan® bei Patienten mit PsA gibt, legt diese vorliegende Arbeit die Cut-Off-Werte für die OST-Werte fest. Bei im Rahmen der Studie durchgeführte Literaturrecherche ließ sich feststellen, dass es an Studien bezüglich der diagnostischen Fähigkeit von OST bei Patienten mit inflammatorischen Gelenkerkrankungen mangelt. Zum Krankheitsbild der RA existieren sämtliche Studien, die alle eine gute diagnostische Fähigkeit von OST belegten. Bei vier Studien zeigte sich ebenfalls eine gute diagnostische Fähigkeit von OST im Vergleich zum Ultraschall [101-104]. In dieser Studie konnte mittels ROC-Analyse gezeigt werden, dass OST eine zuverlässige und solide Performance bei der Unterscheidung zwischen PsA Patienten und Kontrollprobanden darstellt. Bei der PsA zeigte OST sogar eine bessere diagnostische Fähigkeit (AUC 0,848) als die von unserer Studiengruppe publizierte Arbeit über das Krankheitsbild der RA, bei der die AUC 0,71 betrug [103].

In der vorliegenden Studie konnte keine Assoziation zwischen OST und SJC, sondern mit TJC festgestellt werden. Zum einem zeigt das, dass das subjektive Schmerzempfinden der Patienten sich nicht immer durch die Gelenkuntersuchung objektivieren lässt, zum anderen dass die Notwendigkeit für ein untersucherunabhängiges Verfahren besteht.

Wie bereits in vorher veröffentlichten Studien [103] konnte auch in dieser Studie eine Korrelation zwischen OST und CRP und BSG festgestellt werden. Auch mit den Aktivitätsscores DA28-CRP und DAS28-BSG ergaben sich signifikante Korrelationen.

4.3.1 Einflussfaktoren der PsA

Im Rahmen dieser Studie wurde erstmalig auch der Einfluss epidemiologischer, klinischer und laborchemische Patientenmerkmale auf OST untersucht. In der logistischen Analyse konnte gezeigt werden, dass Alter und BMI einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer PsA haben. Unsere Daten legen damit nahe, dass diese die OST-Werte stark verfälschen können und ihre Berücksichtigung für eine korrekte Interpretation der OST-Ergebnisse erforderlich ist.

4.3.1.1 *Geschlecht und OST*

Triantafyllias et al. zeigte erstmalig in seiner Studie über RA, dass männliche Probanden höhere OST-Mittelwerte aufweisen im Vergleich zu den weiblichen Probanden [103]. Die Studie von Verhoeven konnte den signifikanten Unterschied in den OST-Werten zwischen männlichen und weiblichen RA-Patienten bestätigen (Mittelwertunterschied: 3,08, 95%-KI (-6,52; 0,36)) [119]. Bei dieser Studie zum Krankheitsbild der PsA ergaben sich jedoch bei den männlichen Probanden keine höheren Mittelwerte bei den OST-Werten im Vergleich zu den weiblichen Probanden. Eine mögliche Erklärung wäre die Zusammensetzung der PsA-Gruppe, in der die beiden Geschlechter ungleichmäßig verteilt sind (66% weibliche Probanden). Des Weiteren wiesen die weiblichen Patientinnen eine höhere Krankheitsaktivität mit einem DAS28-BSG-Mittelwert von 4,45 auf. Die höhere Krankheitsaktivität spiegelt sich in den höheren OST-Werten wider. Im Vergleich dazu betrug der Mittelwert des DAS28-BSG der männlichen Probanden 3,91. Durch weitere Studien mit einer ausgeglicheneren Geschlechterverteilung könnten diese Vermutungen belegt werden.

Triantafyllias postulierte in seiner 2020 veröffentlichten Studie, dass die robustere Knochen-, Synovial- oder Sehnenstrukturen bei Männern und bei Personen mit größeren Händen eine erhöhte Lichtabsorption und somit höhere OST-Werte zur Folge haben [103]. Diese Erklärung kann auch in dieser Arbeit auf das Krankheitsbild der PsA angewandt werden.

4.3.1.2 *Alter und OST*

Bei der Studie von Triantafyllias et al. konnte eine schwache signifikante Korrelation zwischen dem Alter und OST nachgewiesen werden [103]. Auch weitere Studien, ebenfalls zum Krankheitsbild der RA, knüpften an diesen Ergebnissen an und lieferten ähnliche Korrelationen zwischen OST und Alter ($r = 0,385$; $p < 0,001$).

Schließlich könnte ein vorangeschrittenes Alter durch ausgeprägtere Knochen- und Gelenkpathologien mit einer längeren Krankheitsdauer und somit mit höheren OST-Werten einhergehen [103].

Diese Studie über PsA konnten mittels logistischer Regression zeigen, dass das Alter in dieser PsA-Gruppe einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer PsA hat, mit einer Odds Ratio von 1,041 ($p = 0,009$). Mit jedem Anstieg des Alters, steigt entsprechend die

Wahrscheinlichkeit für eine PsA um den Faktor 1,041. Bezüglich der Korrelation zwischen OST und dem Alter konnte sehr knapp keine signifikante Korrelation bewiesen werden (0,057).

Die im Jahre 1965 publizierte Arbeit postulierte, dass sich im Alter der Blutfluss vermindert. Beispielsweise sinkt bei einem 59-jährigen der Blutfluss auf die Hälfte des Blutflusses eines 25-jährigen [118]. Aus diesem Grund wird beim HandScan® durch den Vergleich zwischen dem Blutfluss in der ROI und in den Referenzbereichen der Blutfluss kontrolliert. Dies dient als Kontrollmechanismus für das Vorhandensein eines beeinträchtigten oder erhöhten peripheren Blutflusses aufgrund systemischer Faktoren, wie Körpertemperatur, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum oder vasoaktiver Medikamente [103].

Eine plausible Erklärung dafür, dass ältere Patienten bei den genannten Studien höhere OST-Werte aufwiesen, ist die Tatsache, dass ältere Patienten eine längere Krankheitsdauer aufweisen und demzufolge mehr Erosionen, mehr Mutilationen, mehr Knochenauffälligkeiten präsentieren [103].

4.3.1.3 Nikotin und OST

In dieser durchgeführten Studie zeigte sich mittels logistischer Regression, dass das Rauchen keinen Einfluss auf das Eintreten einer PsA hatte und somit in der ausgewählten Kohorte das Rauchen keinen Risikofaktor für das Auftreten einer PsA darstellt ($p = 0,743$). Dieses Ergebnis stimmt mit anderen publizierten Studien überein, bei denen sich ein inverser Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der PsA ergab. Triantafyllias et al. fanden in der RA-Gruppe statisch keine signifikante Korrelation zwischen Nikotinkonsum und OST ($p = 0,584$) [103]. Die Studie zu dieser Dissertation ergab statistisch ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen OST und Nikotinkonsum ($p > 0,05$).

4.3.2 PsA und Komorbiditäten

In der vorliegenden Studie betrug der Mittelwert des BMI 31,66%, was einer Adipositas Grad I entspricht. Mehrere Studien, unter anderem die von Love et al, berichteten bereits von einer erhöhten Inzidenz der PsA bei Patienten mit einem Übergewicht, mit einem erhöhten BMI-Wert [129]. Diese Studie knüpft zudem an vorangegangene Studie an (55, 148), die bereits beschrieben, dass PsA Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden einen höheren Wert aufweisen [13, 130]. Dabei ist unklar, ob das Übergewicht die PsA fördert oder ob die PsA über die Abnahme der körperlichen Aktivität zum Übergewicht führt [64]. Das Übergewicht führt zu einem Anstieg der proinflammatorischen Zytokine (TNF- α , IL-1, IL-6 und IL-8), die bei prädisponierten Patienten ein höheres Risiko für eine PsA darstellen.

Abgesehen von der Adipositas hatten 19% eine arterielle Hypertonie, die mit Antihypertensiva therapiert wurde. Darüber hinaus kann ein Einfluss von erhöhtem Unterhautfettgewebe bei Patienten mit hohem BMI auf die Lichtdurchlässigkeit nicht ausgeschlossen werden [103].

Als häufigste Komorbidität trat bei 48% der PsA Patienten die arterielle Hypertonie auf. Somit stimmen diese Ergebnisse mit vorangegangenen Studien wie von Karmacharya et al überein [47]. Karmacharya beschrieb in seiner Studie, dass Patienten mit PsA und PsO eine erhöhte Prävalenz für eine Hypertonie aufweisen. Die Prävalenz bei PsA sei sogar höher als bei einer PsO (29% vs. 18%).

Knapp ein Viertel der PsA Patienten (24%) gaben als Nebendiagnose einen Diabetes mellitus an. Diese erhobenen Daten stehen in Konkordanz mit anderen Studien die ebenfalls eine erhöhte Insulin-Resistenz (ca. 16%) und einen Diabetes Mellitus Typ II (6-20%) bewiesen. Darüber hinaus scheint das Risiko von DM II bei Frauen und bei Personen mit aktiverer PsA höher zu sein [131]. Daher könnte ein höheres Risiko von DM II bei PsA teilweise durch vermehrte Fettleibigkeit, einen ungesunden Lebensstil und möglicherweise eine Insulinresistenz im Zusammenhang mit Entzündungen erklärt werden [132].

Nach der AHA (American heart association) wird ein metabolisches Syndrom diagnostiziert, wenn mindestens drei der folgenden Faktoren erfüllt werden: erhöhte Glucose Werte, erhöhte Triglyceride, HDL (high density lipoprotein), arterielle Hypertonie, viszerale Fettleibigkeit [133]. Haroon et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei 44% der PsA Patienten ein metabolisches Syndrom nach den Leitlinien diagnostiziert werden kann [134]. Aufgrund der entzündlichen Belastung des Körpers bei einer PsA wird die Insulinresistenz gesteigert, was mit einer endothelialen Zelldysfunktion und einer Artherosklerose einhergeht. Daraus können kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall auftreten [135]. Eine Metaanalyse von 11 Studien ergab ein um 43% erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit PsA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [48], und kardiovaskuläre Ereignisse wurden als eine der häufigsten Todesursachen bei Patienten mit PsA beschrieben [47]. Wie in der Arbeit von Triantafyllias konnte ebenfalls in dieser Studie

keine signifikante Korrelation zwischen OST und arterieller Hypertonie bzw. Diabetes nachgewiesen werden.

4.3.3 Entzündungsparameter bei PsA

In der Probandenkohorte waren die Entzündungsparameter nur leicht erhöht. Der mediane BSG-Wert lag bei 22 mm/h, und der mediane CRP-Werte bei 6 mg/l. Das Akute-Phase-Protein CRP stellt einen der sensitivsten Marker für eine Entzündung dar [64, 136]. Im Gegensatz zur PsA findet man bei der RA erhöhte Entzündungsparameter.

In unserer Studie zeigte sich zudem eine signifikante Korrelation zwischen den OST-Werten und den Entzündungsparametern BSG und CRP.

Da OST zur Objektivierung der Krankheitsaktivität entwickelt wurde, wurden die OST-Werte mit DAS28-BSG, DAS28-CRP und DAPSA verglichen. Dabei zeigten die OST-Werte mit allen drei Parametern eine signifikante Korrelation.

4.4 Modell zur Abschätzung des PsA-Risikos

Bis zur Verschriftlichung dieser Dissertation gab es keine Daten bezüglich der Nutzung von OST in einem Abschätzungsmodell für PsA.

Mittels Logit-Funktion, LR-Test und Prozentsatz der richtigen Vorhersage wurden die drei aufgeführten Modelle miteinander verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass der OST-Wert unter den aufgelisteten Parametern den größten Effekt bei der Abschätzung des Risikos für die PsA hatte, mit einem Koeffizienten von 0,373. Modell 2 wies eine Besserung der richtigen Vorhersage (77%) verglichen mit Modell 1 (75%) auf. Zwar steigt das PsA-Risiko beim Zufügen von Rauchen deutlich, jedoch bleibt die Schätzung ungenau, da das Rauchen ein sehr hohes 95% Konfidenzintervall aufweist.

Durch das Hinzufügen des Parameters BMI verbesserte sich die Vorhersage um 3,8% im Vergleich zum vorangegangenen Modell und erreichte den Höchstwert von 80,8%.

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

4.5 Validierung von OST

In der vorliegenden Studie war das Hauptziel die Überprüfung der diagnostischen Fähigkeit der optisch spektralen Transmission (OST) bei dem Krankheitsbild der PsA durch den Vergleich mit klinischen, laborchemischen und Befunden der Arthrosonographie. Dadurch sollte ein weiterer Schritt in der Validitätsprüfung der OST erfolgen. Es sollte analysiert werden, ob es Unterschiede zwischen den zwei Kohorten (PsA Gruppe vs. Kontrollgruppe) gibt. Eine

sichere und schnelle Diagnose der PsA im Frühstadium der Erkrankung ist für eine Gelenkschäden-vermeidende Therapieunerlässlich.

Die PsA kann ein unterschiedliches Befallsmuster aufweisen. In der Studie von Yang et al. wurden bei PsA Patienten (n = 112) verschiedene Manifestationen, die parallel anzutreffen waren, durch Rheumatologen detektiert: DIP-Arthritis (5,4%), Oligoarthritis (48,2%), Polyarthritis (19,6%) und Spondylitis (26,8%) [137]. Innerhalb der vergangenen Jahre wurden verschiedene bildgebende Verfahren zur Diagnostik der rheumatologischen Erkrankungen entwickelt. In der vorliegenden Studie wurde bei einer Subgruppe von 34 PsA Patienten zusätzlich ein US durchgeführt. In einem nächsten Auswertungsschritt wurde der Vergleich von OST-Werten mit Befunden der Arthrosonographie vorgenommen. Der US wurde als valide Referenzmethode gewählt, der die Detektion von entzündlichen Weichteil- und Knochenveränderungen, einschließlich Synovitis und Knochenerosionen ermöglicht [64, 138]. Es sollte unter anderem überprüft werden, ob Korrelationen zwischen OST und Arthrosonographie Befunden existieren. Für das Ziel dieser Studie wurden nur Patienten mit Gelenksbeschwerden an den Händen rekrutiert, sodass auch nur die Finger- und Handgelenke mit dem Ultraschall untersucht worden sind.

In dieser Studie zeigte sich die beste diagnostische Fähigkeit von OST mit dem Ultraschall als Referenzmethode auf der Ebene der Handgelenke (AUC 0,757, 95%-KI 0,557-0,958; p = 0,017). Somit sind diese Ergebnisse übereinstimmend mit den Ergebnissen einer vorangegangenen Studie von Triantafyllias et al [103], bei der die AUC bei den Handgelenken 0,75 (95%-KI 0,658-0,838) betrug. Zuvor hatten jedoch zwei Studien [83, 100] eine niedrige diagnostische Fähigkeit der Handgelenke gezeigt im Vergleich zu den MCP und den PIP. Eine Verbesserung der diagnostischen Fähigkeit wurde jedoch nach Installation einer neuen Lichtquelle verzeichnet. Für diese Studie wurde auch das modernste HandScan®-Gerät verwendet. In dieser Studie bestand eine gute Korrelation zwischen den OST-Werten und den Werten in PDUS und GSUS. Demzufolge stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit vorangegangenen Studien überein. Van Onna et al beschrieben erstmalig in ihrer Studie über RA signifikante Korrelationen zwischen OST und US-Werten (OST vs. GSUS r = 0,61, p <0,001; OST vs. PDUS, r = 0,62; p <0,001) [83].

Bei der Studie von Triantafyllias et al konnten vergleichbare Korrelationen von OST mit GSUS und PDUS gezeigt werden [103]. Auch in einer von unserer Arbeitsgruppe veröffentlichte Studie über Arthritiden, in der OST-Werte in einer longitudinalen Studie mit US-Werten in Vergleich gesetzt wurden, zeigten sich vergleichbare Assoziationen [104]. Bezüglich der US-Teilmengeanalyse legen etablierte Assoziationen von OST mit dem GSUS-Score und dem Score zur Messung der PDUS-Aktivität nahe, dass nicht nur Gefäßveränderungen, sondern auch Synovialverdickung und Gelenkerguss die Intensität des durch das Gelenk übertragenen Lichts verringern können. Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen PDUS

und GSUS mit den durchschmerzhaften und den geschwollenen Gelenken ermittelt werden. Auch in der Studie von Triantafyllias konnten vergleichbare Assoziationen von OST mit GSUS und PDUS, ähnlich wie in einer vor unserer Arbeitsgruppe veröffentlichte Studie mit dem Krankheitsbild der RA [20].

Daher sollte GSUS auch bei Vergleichen zwischen OST und US berücksichtigt werden. Obwohl bei allen Patienten das Vorhandensein einer Sehnenscheidenentzündung (Tenosynovitis) per GSUS untersucht wurde, haben wir uns außerdem entschieden, uns auf die Synovialentzündung zu konzentrieren und die OST-Werte für die Gelenke mit den entsprechenden US-Werten zu vergleichen. Der Grund dafür war die Tatsache, dass OST bei der Beurteilung von Sehnenscheidenentzündungen nicht validiert ist und dass das HandScan®-Gerät keine sehnenspezifischen Werte liefert. Interessanterweise konnte jedoch in der untersuchten Kohorte ein Zusammenhang zwischen Sehnenscheidenentzündung und OST festgestellt werden.

4.5.1 ROC-Analyse und Cut-Off Werte

Zur Überprüfung der diagnostischen Fähigkeit von OST wurden ROC-Analysen durchgeführt. Hierbei zeigte die OST beim weiblichen Geschlecht eine bessere diagnostische Fähigkeit zwischen PsA Patienten und Kontrollprobanden. Eine mögliche Erklärung besteht in den anatomischen Unterschieden der Gelenkstruktur zwischen Frauen und Männern. Bekanntlich haben die Männer öfter größere und robustere Gelenke als die Frauen. Diese anatomische Begebenheit könnte die Lichtdurchdringung durch das Gelenk und demzufolge auch die Lichtabsorption beeinflusst haben [103]. Die höhere Anzahl der Frauen in der gewählten PsA Kohorte kann ebenfalls zu diesem Ergebnis beigetragen haben. Der in unserer Studie gemessene Cut-Off-Wert stimmt gut mit Befunden anderer Studien überein. Auf Basis der Studienergebnisse von Triantafyllias et al. schlagen die Autoren in ihrer Studie für das Krankheitsbild der RA einen Cut-Off-Wert von 12,99 vor [103]. In einer weiteren Studie zur RA wurde der Schwellenwert bei 13,46 festgesetzt [61]. Anhand der Ergebnisse der ROC-Analysen, die für die vorliegende Studie durchgeführt wurden, wurde für die PsA ein OST-Schwellenwert von 12,75 vorgeschlagen.

Geschlechterspezifischen Cut-Off-Werte wurden bislang nur in einer Studie vorgeschlagen [61]. In dieser beträgt der Cut-Off-Wert für die weiblichen Patienten 11,17 und für die männlichen 16,05. In der vorliegenden Studie wurde der Schwellenwert für die weiblichen PsA Patienten bei 12,75 mit einer Signifikanz von $<0,001$ gewählt. Bei den Männern beträgt der Schwellenwert 12,26, jedoch mit einer Signifikanz von 0,241. Grund dafür könnte die höhere Krankheitsaktivität der RA-Gruppe mit einem DAS28-BSG von 4,396 sein. Die Zusammensetzung der gewählten PsA Kohorte könnte ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Schwellenwerte sein. Dies gilt es in einer weiteren Studie festzustellen.

4.5.2 Cut-Off-Werte der einzelnen Gelenke

Bisher bestehen noch keine Daten über die Schwellenwerte der einzelnen Gelenke bei dem diagnostischen Verfahren der OST. Durch die Anzahl der Probanden in den jeweiligen Gruppen ($n = 100$) konnte eine ausreichende Menge an Gelenken untersucht werden, um entsprechend auch belastbare Aussagen treffen zu können. Bei den Handgelenken, den MCP und den PIP zeigten sich jeweils AUC-Werte $>0,50$. Demzufolge kann von einer zuverlässigen diagnostischen Fähigkeit von OST bei PsA-Patienten ausgegangen werden.

Auf Ebene der DIP wurden, mit Ausnahme von DIP IV, AUC-Werte $<0,50$ verzeichnet. Dies bedeutet, dass die OST bei diesen Gelenken nicht besser als zufällige Zuweisungen abgeschnitten hat. Der neue Algorithmus für die zusätzliche DIP-Auswertung bedingte eine manuelle Veränderung des Messpunktes. Demzufolge können Diskrepanzen zwischen den manuell ausgewählten und den automatisch ausgewählten Messpunkten entstehen und Auswirkungen auf die OST-Werte haben. Bei der ausgewählten PsA-Kohorte wies nur eine Minderheit der Patienten Entzündungen in den DIP auf, sodass der HandScan® entsprechend weniger Aktivität auf dieser Ebene aufzeigen konnte.

4.6 Stärken und Schwächen der OST

Bei der OST-Untersuchung handelt es sich um eine preisgünstige, untersucherunabhängige, schnelle Methode. Ein weiterer Vorteil von OST ist, dass die Patienten keiner schädlichen Strahlung ausgesetzt werden. Zudem bietet die OST-Untersuchung einen schnellen Überblick über alle Gelenke der Hände. Darüber hinaus bietet der HandScan® eine nicht invasive Untersuchungsmethode, ohne die Notwendigkeit einer Applikation von Kontrastmittel. Folglich können auch bestimmte Patienten-Gruppen mit OST untersucht werden, die ggf. bei anderen Bildgebungsmethoden ausgeschlossen werden, wie beispielsweise Schwangere oder Patienten mit einer Iod-Allergie, Hyperthyreose oder Nierenversagen.

OST ist noch nicht zufriedenstellend verbreitet und entsprechend noch nicht überall vorhanden. Bislang existieren noch nicht ausreichend Studien zu dem bildgebenden Verfahren, was zur Folge hat, dass die Ergebnisse nicht ausreichend validiert sind. Die in der vorliegenden Studie festgestellten Werte lassen zudem eine Korrelation von OST und einzelnen Parametern wie beispielsweise das Alter oder dem BMI erahnen. Zusätzlich wird die Aussagekraft von OST bezüglich der Bewertung von entzündlichen Aktivitäten durch arthrotische Veränderungen an den Gelenken eingeschränkt. Arthrotische Veränderungen könnten dazu führen, dass weniger Licht durch arthrotisch bedingte Gelenkspaltverengung durchgeht. Dadurch kann sich die Anzahl der falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnisse erhöhen. Da weniger Gewebe bei vergleichsweise starken Lichtkonzentrationen Knochen und Gelenk nicht auseinanderhalten konnten, war bei kleinen und dünnen Händen die Untersuchung mit dem HandScan® nicht möglich, dies betraf fast ausschließlich Frauen. Das

würde auch für Teenager und Jugendliche zutreffen. Nachteilig ist zudem, dass aktuell ausschließlich die Gelenkmanifestation an den Händen untersucht werden können. Entsprechend bietet der HandScan® keine Möglichkeit weitere Manifestationsformen der PsA zu untersuchen.

4.7 Stärken und Schwächen der Studie

Die vorliegende Studie untersucht erstmalig die diagnostische Methode von OST mit Fokus auf das Krankheitsbild der PsA. Entsprechend sind die Ergebnisse von besonderer Bedeutung, da sie eine Vergleichsgrundlage für mögliche spätere PsA-Studien darstellen. Im Gegensatz zu den bisher meisten veröffentlichten Studien über die RA, wurde in der vorliegenden zusätzlich ein neuer Algorithmus angewendet, mit dem auch die DIP mittels OST untersucht und ausgewertet werden konnten. Dies ist besonders für das Krankheitsbild der PsA mit Manifestation auch an den DIP wichtig.

Zudem konnten aufgrund der hohen Patientenzahl ($n = 100$) aussagekräftige Befunde erzielt werden. Darüber hinaus wurden in dieser Studie die OST-Befunde auch mit klinischen, anthropometrischen und laborchemischen Befunden verglichen. Zu einer weiteren Stärke der Studie gehört der Vergleich der neuen Methode mit einer bereits validierten Methode, dem Ultraschall. Die ermittelten Ergebnisse stellen einen weiteren Schritt in der Verifizierung der Aussagestärke der OST-Diagnostik. Die Tatsache, dass diese Studie die erste über PsA ist, stellt jedoch gleichzeitig auch ein Nachteil dar. Dadurch fehlt die Möglichkeit die ermittelten Daten mit weiteren Vergleichskohorten zu vergleichen und dadurch die Ergebnisse zu verifizieren. Die Zusammensetzung der PsA-Kohorte entspricht zudem nicht dem Verteilungsmuster der PsA, denn die PsA befällt die beiden Geschlechter gleichermaßen. In zukünftigen Studien sollte demzufolge auf die bessere Geschlechterverteilung geachtet werden. Zu einer weiteren Limitation der Studie gehört, dass die Patienten lediglich zu einem Zeitpunkt untersucht wurden. 2023 wurde jedoch bereits eine Studie veröffentlicht, in der HandScan® eine vielversprechende diagnostische und zweizeitige Methode zur Ermittlung von Gelenkveränderungen darstellte [104].

Abschließend wiesen die Mehrheit der Patienten eine moderate Krankheitsaktivität auf, sodass sich die Krankheitsaktivität in den erhöhte OST-Werten der PsA-Gruppe widerspiegelte. Zukünftige Studien könnten in der PsA-Kohorte gezielt Patienten in Remission rekrutieren, um die diagnostische Fähigkeit der OST bei subklinischer Aktivität zu evaluieren.

4.8 Zusammenfassung und Ausblick

Die PsA ist eine chronisch entzündliche Gelenkerkrankung, die untherapiert zu Funktionseinschränkungen der befallenen Gelenke führt. Zudem ist die PsA mit zahlreichen Komorbiditäten und mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. Im Vordergrund steht

heute die frühzeitige Diagnose der PsA und die miteinhergehende konsequente Therapie mit dem Ziel einer Remission der Erkrankung. Da der laborchemische Befund bei der PsA unspezifisch ist, ist in erster Linie die Anamnese und die klinische Untersuchung maßgebend für die Diagnose. Bei der standardisierten klinischen Untersuchung werden die Gelenke auf das Vorhandensein von Gelenkschwellung und Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Oft werden als Hilfestellung für die Diagnose bildgebende Verfahren wie das Röntgen oder die Gelenksonographie genutzt. Bei diesen Verfahren gibt es jedoch bestimmte Einschränkungen wie die Strahlenexposition, die Verfügbarkeit, der Kosten und die Untersucherabhängigkeit. Ziel dieser Arbeit war es, das neue bildgebende Verfahren der optisch spektralen Transmission zu untersuchen. Aufgrund der schnellen und einfachen Durchführung sowie der unkomplizierten Beurteilbarkeit kann die Methode auch in Hausarztpraxen etabliert werden und dabei die Diagnosestellung erleichtern. Dies ermöglicht eine schnellere interdisziplinäre Untersuchung und Behandlung der betroffenen Patienten.

Primäres Ziel dieser Studie war OST als neues bildgebendes Verfahren für die Diagnostik der PsA zu validieren. Um die Validität von OST zu überprüfen, wurden die Gelenke von insgesamt 100 Patienten mit PsA und die Gelenke von 100 Kontrollprobanden mittels OST untersucht. Zudem wurden alle Patienten klinisch und eine Subgruppe zusätzlich sonographisch untersucht. Die arthronsonographische Untersuchung schloss die Verfahren Greyscale und Power Doppler mit ein. Die Klassifizierung der US-Befunde erfolgte gemäß der gültigen Kriterien OMERACT. Die Untersuchung schloss die MCP-, PIP-, DIP- und Handgelenke ein. Zudem wurde die Krankheitsaktivität mittels DAS28 und DAPSA ermittelt. Im Vergleich zu der Referenzgruppe zeigte die OST-Messung bei der PsA-Gruppe statistisch signifikant höhere Werte. Zudem ergaben sich signifikante Korrelationen zu laborchemischen und klinischen Parametern. Darüber hinaus konnten signifikante Korrelationen zwischen OST und US-Befunden gezeigt werden.

Die vorliegende Studie konnte belegen, dass OST zur Diagnose von PsA geeignet ist. Wegen der schnellen und einfachen Durchführung und aufgrund der leichten Beurteilbarkeit kann der HandScan® die Diagnosestellung für eine PsA erleichtern. Zur Validierung der beschriebenen Ergebnisse sind weitere Studien nötig.

5 Literaturverzeichnis

1. [02.08.2024]. Available from: <https://www.pschyrembel.de/Psoriasis-Arthritis/K0J13>.
2. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(2):101692.
3. Rheuma in Zahlen: Betroffene Menschen in Deutschland: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. ; 10/ 2023 [Available from: <https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen>].
4. Zink A, Albrecht K. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2016;75(4):346-53.
5. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251-65 e19.
6. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545-68.
7. Borst C. Psoriasisarthritis. *hautnah*. 2020;19(4):146-51.
8. Azuaga AB, Ramirez J, Canete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5).
9. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Toloza SM, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):664-7.
10. Tiwari V BL. Psoriatic Arthritis. StatPearls Publishing; [updated Updated 2024 Jan 7. Available from: https://www.ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/books/NBK547710/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=de&_x_tr_hl=de&_x_tr_pto=rq].
11. O'Rielly DD, Rahman P. Clinical and molecular significance of genetic loci associated with psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(2):101691.
12. Owczarek W. The role of HLA-Cw6 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatologia*. 2022;60(5):303-5.
13. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):552-6.

14. Gazel U, Ayan G, Solmaz D, Akar S, Aydin SZ. Comment on: The impact of smoking on prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):e27.
15. Nguyen UDT, Zhang Y, Lu N, Louie-Gao Q, Niu J, Ogdie A, et al. Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):119-23.
16. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol*. 1992;128(1):39-42.
17. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, Valeriano J, Kanik KS, Anderson BE, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(10):2055-9.
18. Thrastardottir T, Meer E, Hauksdottir A, Gudbjornsson B, Kristinsson SY, Ogdie A, et al. Comment on: Strong site-specific association of pharyngeal cultures with the onset of psoriatic arthritis and psoriasis, regardless of pathogen: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):e134-e5.
19. Davila E, Kolls J. A "Toll" for Th17 cell expansion. *J Leukoc Biol*. 2010;88(1):5-7.
20. Diani M, Casciano F, Marongiu L, Longhi M, Altomare A, Pigatto PD, et al. Increased frequency of activated CD8(+) T cell effectors in patients with psoriatic arthritis. *Sci Rep*. 2019;9(1):10870.
21. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-84.
22. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Dauden E, Canete JD, Pablos JL, Martin AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev*. 2020;19(1):102429.
23. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):496-502.
24. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gamma+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069-76.
25. Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:630620.

26. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.
27. Diagnose der Psoriasis-Arthritis: Novartis; [02.12.2023]. Available from: <https://www.medportal.ch/de/therapiegebiete/rheumatologie/psoriasis-arthritis/diagnose/#dwell>.
28. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(8):1842-6.
29. Zusman EZ, Howren AM, Park JYE, Dutz J, De Vera MA. Epidemiology of depression and anxiety in patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(6):1481-8.
30. Kiltz U, Andreica I, Igelmann M, Kalthoff L, Krause D, Schmitz E, et al. [Standardized documentation of health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis : Validation of the German version of the psoriatic arthritis quality of life (PsAQoL) questionnaire]. *Z Rheumatol.* 2021;80(2):122-31.
31. Haugeberg G, Lund Nilsen TI, Kavanaugh A, Thomsen RS, Gulati AM, Hoff M. Physical and Psychosocial Burden of Psoriatic Arthritis: Longitudinal Data From a Population-Based Study in Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(1):138-45.
32. Tucker LJ, Ye W, Coates LC. Novel Concepts in Psoriatic Arthritis Management: Can We Treat to Target? *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(11):71.
33. Rheumatologen werben mit allen Mitteln um Nachwuchs *aerzteblatt.de*2020. [03.07.2024]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/116217/Rheumatologen-werben-mit-allen-Mitteln-um-Nachwuchs>.
34. Schwokowski UAJ. Versorgungsrealität der Orthopädischen Rheumatologie: Anspruch und Wirklichkeit: BVOU; 2019. [03.07.2024]. Available from: <https://www.bvou.net/versorgungsrealitaet-der-orthopaedischen-rheumatologie-anspruch-und-wirklichkeit/>.
35. Sorensen J, Hetland ML, all departments of rheumatology in D. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):e12.
36. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7.

37. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701-7.
38. Psoriasis-Arthritis (PSA) [Available from: <https://www.wegweiser-rheuma.de>.
39. Schmidt A. Fluoreszenzoptische Bildgebung in der Aufdeckung von Hautveränderungen bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis 2021.
40. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):729-36.
41. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423-41.
42. Augustin M, Reich K, Blome C, Schafer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):580-5.
43. Schwokowski DmU. Psoriasis-Arthritis orthinform.de [06.07.2024]. Available from: <https://orthinform.de/lexikon/psoriasis-arthritis>.
44. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(6):790-4.
45. Braun-Falco's. *Dermatologie, Venerologie und Allergologie*: Springer; 2018.
46. Di Minno MN, Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, et al. Cardiovascular risk markers in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47(4):346-53.
47. Karmacharya P, Ogdie A, Eder L. Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: a narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21998279.
48. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):67-74.
49. Zheng Z, Guo Q, Ma D, Wang X, Zhang C, Wang H, et al. Related Risk Factors and Treatment Management of Psoriatic Arthritis Complicated With Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:835439.

50. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1131-5.
51. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 2003;278(46):45777-84.
52. Labitigan M, Bahce-Altuntas A, Kremer JM, Reed G, Greenberg JD, Jordan N, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(4):600-7.
53. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1976;35(4):354-6.
54. Anamneseerhebung bei rheumatischen Erkrankungen: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.; [03.08.2024]. Available from: https://dgrh.de/dam/jcr:b1c4acd9-1475-464f-a147-94d90cb12745/1_Anamnese.pdf.
55. Gehring W. Rheumatoide Arthritis-Anamnese: DocMedicus Verlag; [05.09.2022]. Available from: <http://www.gesundheitslexikon.com/index.php?mode=showarticle&searcharticlekeyword=rheuma&artid=8538&blocklist=1&activeMenuNr=28& .>
56. Gezer HH, Duruozy MT, Nas K, Kilic E, Sargin B, Kasman SA, et al. Inconsistencies of the Disease Activity Assessment Tools for Psoriatic Arthritis: Challenges to Rheumatologists. *Joint Bone Spine.* 2022;89(3):105296.
57. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):811-8.
58. Gehring W. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG): DocMedicus. [20.07.2024]. Available from: <https://www.gesundheitslexikon.com/Labormedizin-Labordiagnostik/Entzuendungsdiagnostik/Blutsenkungsgeschwindigkeit-BSG>.
59. van Riel PL, Fransen J, Scott DL. EULAR Handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis 2004.
60. Veelen K. Interdisziplinäres Management optimiert die Patientenversorgung bei Psoriasis Arthritis, Autoinflammatorischen und Autoimmunologischen Erkrankungen 2022.
61. Altamimi KK. Prüfung des diagnostischen Potenzials der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung im rheumatischen Formenkreis 2023.

62. V. S. Diagnostik per Power-Ultraschall: Psoriasis-Arthritis – exakte Diagnose, gezielte Therapie: Deutscher Ärzteverlag GmbH; 2022 [03.06.2024]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/223940/Diagnostik-per-Power-Ultraschall-Psoriasis-Arthritis-exakte-Diagnose-gezielte-Therapie>.
63. Anandarajah A. Imaging in psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44(2):157-65.
64. Erdmann-Keding M. 2016. Fluoreszenzoptische Bildgebung in der Frühdiagnostik der Psoriasisarthritis – Vergleich mit klinischen Parametern und der Arthrosonographie
65. Jenkinson T, Armas J, Evison G, Cohen M, Lovell C, McHugh NJ. The cervical spine in psoriatic arthritis: a clinical and radiological study. *Br J Rheumatol*. 1994;33(3):255-9.
66. Schäfer V. Diagnostik per Power-Ultraschall: Psoriasis-Arthritis – exakte Diagnose, gezielte Therapie. *aerzteblatt.de*. 2022.
67. Müller F. Sensitivität und Spezifität der klinischen Gelenkuntersuchung bei rheumatoider Arthritis: Bestimmung der Testgüte mit der Referenzmethode Ultraschall 2014.
68. Harland U SH. Ultraschallfibel. Orthopädie, Traumatologie, Rheumatologie. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 1998.
69. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1194-201.
70. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(2):331-8.
71. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1092-7.
72. 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.
73. Meier R, Krug C, Golovko D, Boddington S, Piontek G, Rudelius M, et al. Indocyanine green-enhanced imaging of antigen-induced arthritis with an integrated optical imaging/radiography system. *Arthritis Rheum*. 2010;62(8):2322-7.

74. Fischer T, Ebert B, Voigt J, Macdonald R, Schneider U, Thomas A, et al. Detection of rheumatoid arthritis using non-specific contrast enhanced fluorescence imaging. *Acad Radiol.* 2010;17(3):375-81.
75. 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.
76. Cosh JA. Infra-red detection in the assessment of rheumatoid arthritis. *Proc R Soc Med.* 1966;59 Suppl(Suppl 1):88-93.
77. Collins AJ, Cosh JA, Ring EF. Quantitative infrared studies of inflammation in rheumatoid arthritis. *Br J Pharmacol.* 1970;39(1):251P-2P.
78. Collins AJ, Ring EF, Cosh JA, Bacon PA. Quantitation of thermography in arthritis using multi-isothermal analysis. I. The thermographic index. *Ann Rheum Dis.* 1974;33(2):113-5.
79. Prapavat V MJ, Schuetz R, Regling G, Beuthan J, Mueller G. In-vivo investigations on the detection of chronic polyarthritis (c.P.) using a cw-transillumination method at interphalangeal joints: SPIE; 1995. SPIE. 1995.
80. Mesecke-von Rheinbaben I, Prapavat V, Linnarz M, Mollenhauer I, Muller G, Boenick U, et al. [In vitro studies of the specifications for methodological and technical equipment requirements of endoscopic infrared diaphanoscopy]. *Biomed Tech (Berl).* 1995;40(9):255-62.
81. Lasker JM, Fong CJ, Ginat DT, Dwyer E, Hielscher AH. Dynamic optical imaging of vascular and metabolic reactivity in rheumatoid joints. *J Biomed Opt.* 2007;12(5):052001.
82. Meier AJ, Rensen WH, de Bokx PK, de Nijs RN. Potential of optical spectral transmission measurements for joint inflammation measurements in rheumatoid arthritis patients. *J Biomed Opt.* 2012;17(8):081420.
83. 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.
84. Demcon. HandScan User Manual. Enschede (Netherlands): hemics by Demcon; 2020.
85. Sinex JE. Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med.* 1999;17(1):59-67.

86. Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Delva P, Lechi A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens*. 2007;25(6):1273-8.
87. Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, Geijer M, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):407-13.
88. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, Cavill C, Korendowych E, de Vries CS, et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1358-61.
89. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1045-50.
90. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510.
91. Kohm M, Behrens F. [Treatment of psoriatic arthritis : Are there differential indications?]. *Z Rheumatol*. 2020;79(1):23-32.
92. Coates LC, Murphy R, Helliwell PS. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br J Dermatol*. 2016;174(6):1174-8.
93. Nash P, Thaci D, Behrens F, Falk F, Kaltwasser JP. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology*. 2006;212(3):238-49.
94. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2277-85.
95. Harrison SR, Aung Din BNR, Marzo-Ortega H, Helliwell PS. Recent advances in the management of psoriatic arthritis: practical considerations. *Pol Arch Intern Med*. 2024;134(1).
96. McAllister K, Goodson N, Warburton L, Rogers G. Spondyloarthritis: diagnosis and management: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017;356:j839.
97. Thomsen RS, Nilsen TIL, Haugeberg G, Gulati AM, Kavanaugh A, Hoff M. Adiposity and Physical Activity as Risk Factors for Developing Psoriatic Arthritis: Longitudinal Data

From a Population-Based Study in Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(3):432-41.

98. Staubach P, Veelen K, Zimmer S, Sohn A, Lang BM, Peveling-Oberhag A, et al. [Multidisciplinary as the key to success : Cooperation between dermatology and rheumatology to optimize patient care]. *Dermatologie (Heidelb)*. 2022;73(11):866-71.

99. 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.

100. 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.

101. Besselink NJ, Jacobs JWG, Westgeest AAA, van der Meijde P, Welsing PMJ, Marijnissen ACA, et al. Can optical spectral transmission assess ultrasound-detected synovitis in hand osteoarthritis? *PLoS One*. 2019;14(2):e0209761.

102. 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.

103. Triantafyllias K, Heller C, de Blasi M, Galle PR, Schwarting A. Diagnostic Value of Optical Spectral Transmission in Rheumatoid Arthritis: Associations with Clinical Characteristics and Comparison with Joint Ultrasonography. *J Rheumatol*. 2020;47(9):1314-22.

104. 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 Res Ther*. 2023;25(1):47.

105. 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. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;5(1):rkab004.

106. Verhoeven MMA, Westgeest AAA, Schwarting A, Jacobs JWG, Heller C, van Laar JM, et al. Development and Validation of Rheumatoid Arthritis Disease Activity Indices Including HandScan (Optical Spectral Transmission) Scores. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(9):1493-9.

107. Rinkin C, Malaise O, Chauveheid F, Gerard C, Seidel L, Malaise M, et al. Optical imaging (HandScan) can identify ultrasound remission in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25(1):361.
108. Hasson D, Arnetz BB. Validation and Findings Comparing VAS vs. Likert Scales for Psychosocial Measurements. *The international electronic journal of health education*. 2005;8:178-92.
109. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S93-9.
110. Elektronischer Disease Activity Index für Psoriasis-Arthritis (DAPSA) PsA Status [14.08.2024]. Available from: <https://www.dapsa.dermavalue.com/de/>.
111. Omair MA, Akhavan P, Naraghi A, Mittoo S, Xiong J, Weber D, et al. The Dorsal 4-finger Technique: A Novel Method to Examine Metacarpophalangeal Joints in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(3):329-34.
112. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988
113. Korrelation: NOACK STATISTIK-[03.05.2024]. Available from: <https://noack-statistik.learningsuite.io/student/course/quantitative-analyse-noack-statistik-coaching/7SzHkdG/TgZq1dp6/D2trBC7v>.
114. Swift A, Heale R, Twycross A. What are sensitivity and specificity? *Evid Based Nurs*. 2020;23(1):2-4.
115. [04.07.2024]. Available from: https://www.aesculaborhamburg.de/fileadmin/user_upload/pics/default/akkreditierung/infoblatt_richtgrenzen_aescu.pdf.
116. Hemmerich WA. Multiple Lineare Regression: Voraussetzungen StatistikGuru [01.08.2024]. Available from: <https://statistikguru.de/spss/multiple-lineare-regression/voraussetzungen.html>.
117. Hemmerich WA. Binomiale logistische Regression: Voraussetzungen StatistikGuru [08.2024]. Available from: <https://statistikguru.de/spss/binomiale-logistische-regression/voraussetzungen-12.html>.
118. Bender AD. The Effect of Increasing Age on the Distribution of Peripheral Blood Flow in Man. *J Am Geriatr Soc*. 1965;13:192-8.

119. Verhoeven MMA, Westgeest AAA, Jacobs JWG. A Sex Difference in HandScan Scores in Rheumatoid Arthritis Patients and Controls? An Ongoing Analysis of the Sex Difference and Other Potential Confounders. *J Rheumatol.* 2021;48(6):950-1.
120. Sarin CL, Austin JC, Nickel WO. Effects of smoking on digital blood-flow velocity. *JAMA.* 1974;229(10):1327-8.
121. Logistische Regression. [22.08.2024]. Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Logistische_Regression.
122. Hemmerich WA. Mediationsanalyse: Was ist Mediation? StatistikGuru [22.08.2024]. Available from: <https://statistikguru.de/spss/mediation/was-ist-mediation.html>.
123. Einführung in die Moderationsanalyse StatistikGuru [22.08.2024]. Available from: <https://statistikguru.de/spss/moderation/einfuehrung-in-die-moderationsanalyse.html>.
124. Mediationsanalyse: PROCESS Makro installieren. [22.08.2024]. Available from: <https://statistikguru.de/spss/mediation/process-makro-installieren.html>.
125. P.H.Müller. Lexikon der Stochastik – Wahrscheinlichkeitsrechnung und mathematische Statistik. Auflage, editor. Berlin: Akademie-Verlag; 1991 1991.
126. Hilgers R.D HN, Stanzel S. AUC: Springer Medizin; [20.04.2024]. Available from: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/lexikon-der-medizinischen-laboratoriumsdiagnostik/auc?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-49054-9_326.
127. Likelihoodquotient medistat [02.04.2024]. Available from: https://www.medistat.de/glossar?tx_dpnglossary_glossary%5Baction%5D=show&tx_dpnglossary_glossary%5Bcontroller%5D=Term&tx_dpnglossary_glossary%5Bterm%5D=1230&cHash=1a89a19f0b1f4e7a39d8eb821c40dc30.
128. Max S. Likelihood Ratio. [19.07.2024]. Available from: https://flexikon.doccheck.com/de/Likelihood_Ratio.
129. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1273-7.
130. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(5):718-23.
131. Eder L, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study. *J Rheumatol.* 2017;44(3):286-91.

132. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, Gonzalez-Lara L, Queiro-Silva R, Martinez-Cambolor P, Maldonado-Seral C, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):783-93.
133. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
134. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1357-65.
135. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303-7.
136. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1399-405.
137. Yang Q, Qu L, Tian H, Hu Y, Peng J, Yu X, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1409-14.
138. Weiner SM, Jurenz S, Uhl M, Lange-Nolde A, Warnatz K, Peter HH, et al. Ultrasonography in the assessment of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis : a comparison with radiography, MRI and scintigraphy. *Clin Rheumatol*. 2008;27(8):983-9.

6 Anhang

Gruppe	OST-Werte der linken Hand (MW)					OST-Werte der rechten Hand (MW)				
PsA	MCPI	MCPII	MCPIII	MCPIV	MCPV	MCPI	MCPII	MCPIII	MCPIV	MCPV
	1,279 ± 0,058	0,794 ± 0,524	0,653± 0,038	0,764± 0,398	0,902± 0,485	1,302± 0,061	0,775± 0,043	0,609± 0,0387	0,774± 0,0361	0,945± 0,453
	PIPI	PIPII	PIPIII	PIPIV	PIPV	PIPI	PIPII	PIPIII	PIPIV	PIPV
	0,804± 0,411	0,560± 0,042	0,415± 0,389	0,697± 0,363	0,708± 0,041	0,731± 0,035	0,464± 0,039	0,353± 0,353	0,727± 0,421	0,786± 0,040
		DIPII	DIPIII	DIPIV	DIPV		DIPII	DIPIII	DIPIV	DIPV
		0,164± 0,011	0,181± 0,009	0,172± 0,008	0,192± 0,141		0,177± 0,008	0,151± 0,007	0,135± 0,005	0,155± 0,009
	Handgelenk 0,918± 0,048					0,839± 0,050				
Kontroll gruppe	MCPI	MCPII	MCPIII	MCPIV	MCPV	MCPI	MCPII	MCPIII	MCPIV	MCPV
	0,942± 0,043	0,388± 0,353	0,277± 0,028	0,484± 0,038	0,573± 0,045	0,934± 0,042	0,420± 0,030	0,342± 0,028	0,512± 0,036	0,633± 0,037
	PIPI	PIPII	PIPIII	PIPIV	PIPV	PIPI	PIPII	PIPIII	PIPIV	PIPV
	0,707± 0,042	0,311± 0,028	0,181± 0,023	0,470± 0,034	0,526± 0,030	0,636± 0,034	0,196± 0,024	0,224± 0,023	0,571± 0,036	0,506± 0,035
		DIPII	DIPIII	DIPIV	DIPV		DIPII	DIPIII	DIPIV	DIPV
		0,177± 0,009	0,179± 0,010	0,177± 0,012	0,192± 0,012		0,173± 0,008	0,165± 0,007	0,133± 0,007	0,147± 0,008
	Handgelenk 0,555± 0,040					0,529± 0,039				

Kruskal-Wallis-Test	MCPI	MCPII	MCPIII	MCPIV	MCPV	MCPI	MCPII	MCPIII	MCPIV	MCPV
	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	PIPI	PIPII	PIPIII	PIPIV	PIPV	PIPI	PIPII	PIPIII	PIPIV	PIPV
	0,127	0,000	0,000	0,000	0,000	0,048	0,000	0,13	0,007	0,000
		DIPII	DIPIII	DIPIV	DIPV		DIPII	DIPIII	DIPIV	DIPV
		0,228	0,781	0,553	0,579		0,937	0,046	0,732	0,565
Handgelenk 0,000					Handgelenk 0,000					

Tabelle 31: Übersicht über die OST-Mittelwerte der einzelnen Gelenke im Vergleich zwischen PsA- und Kontrollgruppe mit einem Kruskal-Wallis-Test. MW: Mittelwert, p-Wert <0,05 im Fettdruck

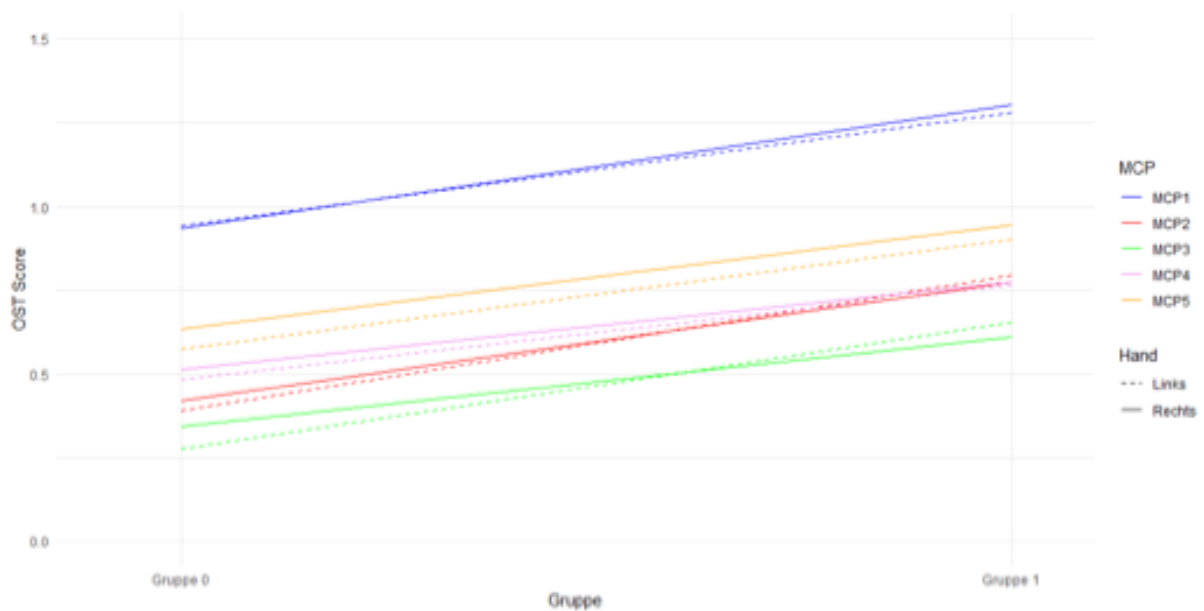


Abbildung 24 Liniendiagramm mit den OST-Mittelwerten der MCP-Gelenke im Vergleich zwischen den beiden Gruppen

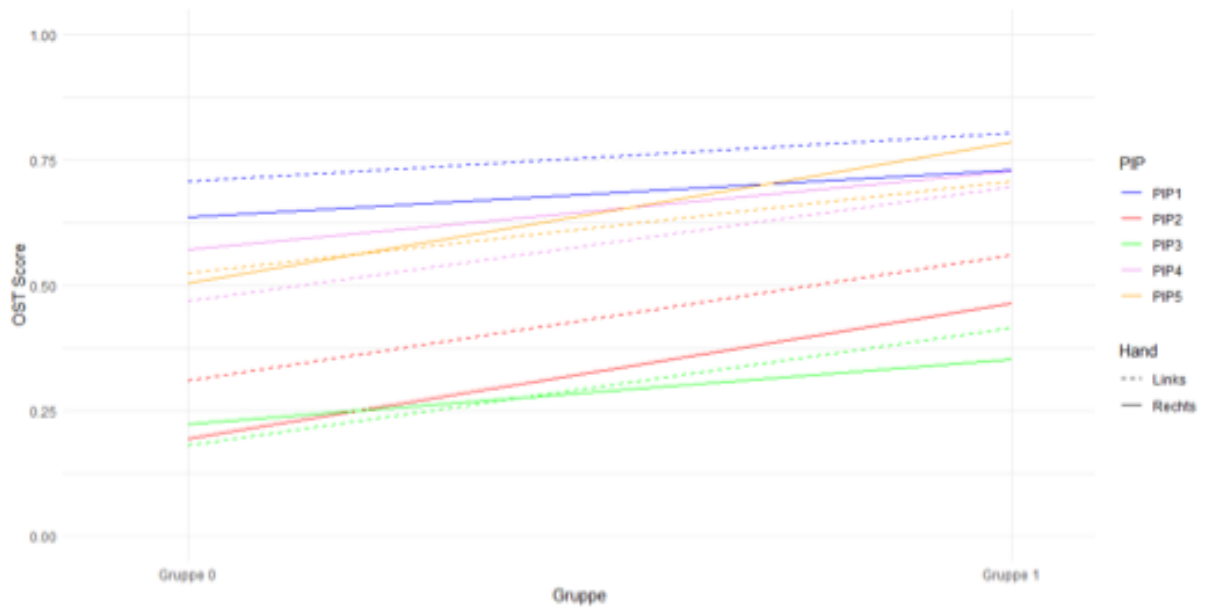


Abbildung 25 Liniendiagramm mit den OST-Mittelwerten der PIP-Gelenke im Vergleich zwischen den zwei Gruppen

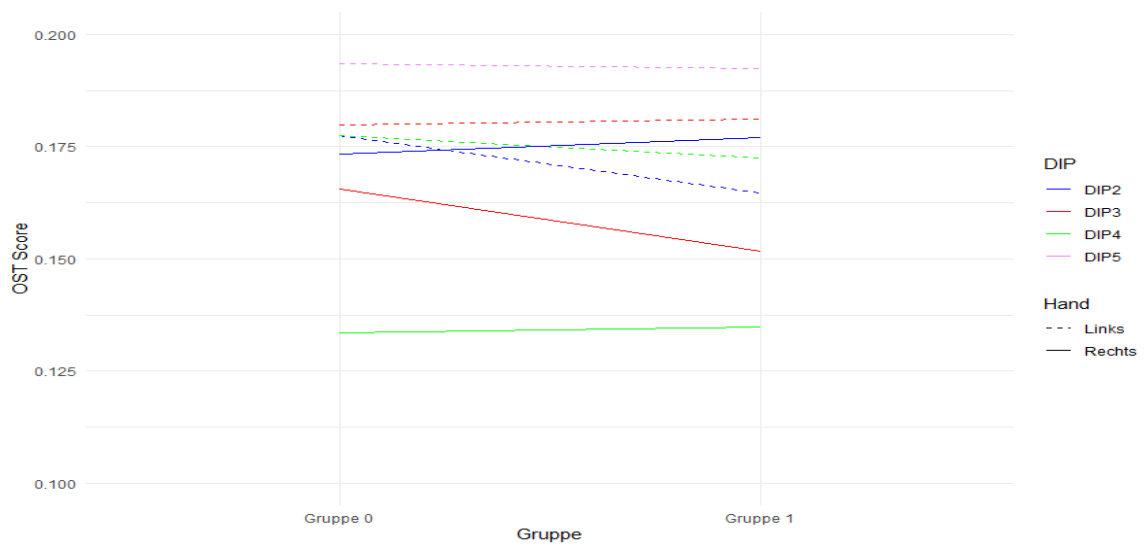


Abbildung 26 Liniendiagramm mit den OST-Mittelwerten der DIP-Gelenke im Vergleich zwischen den zwei Gruppen

7 Danksagung

8 Tabellarischer Lebenslauf