



Analyse der Psoriasisarthritis in der qualitativen und quantitativen Perfusionsanalyse mittels Indocyaningrün-verstärkter fluoreszenzoptischer Bildgebung (ICG-FOI) und in der kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie

Sebastian Finsterer



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Analyse der Psoriasisarthritis in der qualitativen und quantitativen
Perfusionsanalyse mittels Indocyaningrün-verstärkter fluoreszenz-
optischer Bildgebung (ICG-FOI) und in der kontrastverstärkten
Magnetresonanztomographie**

Sebastian Finsterer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Reinhard Meier

2. Prof. Dr. Marcus R. Makowski

Die Dissertation wurde am 21.07.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.10.2021 angenommen.

Betreuer:

PD Dr. med. Klaus Thürmel

Chefarzt der Nephrologie Klinikum Augustinum
ehemals Leiter interdisziplinäre Rheumasprechstunde
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

Prof. Dr. med. Reinhard Meier

Chefarzt
Klinik für Radiologie
Westpfalz-Klinikum
Kaiserslautern

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	9
1.1 Bildgebung bei Psoriasisarthritis	10
1.2 Indocyaningrün (ICG)-verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung	11
1.3 Besondere Signale der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung bei der Psoriasisarthritis	14
1.4 Einfluss des psoriatischen Hautbefundes auf die ICG-verstärkte optische Bildgebung	15
2 Zielsetzung	16
3 Methoden	17
3.1 Einschlusskriterien.....	17
3.2 Klinische Untersuchung	18
3.3 Indocyaningrün (ICG)-verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI).....	19
3.4 Indocyaningrün (ICG)	20
3.5 Magnetresonanztomographie (MRT)	21
3.6 Gadolinium	22
3.7 Semiquantitative Bildauswertung MRT und fluoreszenzoptische Bildgebung	23
3.8 Quantitative Bildauswertung der fluoreszenzoptischen Bildgebung	23
3.9 Klinische Evaluation der Psoriasis an den Händen	26
3.10 Evaluation des triangulären Signals und des Bischofsstabzeichens	27
3.11 Statistische Auswertung.....	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Die ICG verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung in der Beurteilung der Psoriasisarthritis unabhängig von psoriatischen Hautveränderungen (PsA), Kollektiv 1	28
4.1.1 Kollektiv	28
4.1.2 Psoriasisarthritis: Semiquantitative Auswertung.....	35
4.1.3 Quantitative Signalanalyse	42

4.2 Einfluss von psoriatischen Hautveränderungen auf die Auswertung/ Beurteilung der fluoreszenzoptischen Bildgebung, Kollektiv 2	46
4.2.1 Kollektiv	46
4.2.2 Klassifizierung der Hautbefunde.....	47
4.2.3 Beurteilung der Psoriasisarthritis in der MRT (Referenzstandard, semiquantitative Auswertung).....	49
4.2.4 Beurteilung der Psoriasisarthritis in der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung (semiquantitative Auswertung)	50
4.2.5 Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung in der Detektion der Psoriasisarthritis in Abhängigkeit vom Vorliegen psoriatischer Hautveränderungen.	51
4.2.6 Beeinflussung der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung durch psoriatische Hautmanifestationen.....	55
4.2.7 Quantitative Signalanalyse psoriatischer Hautveränderungen in der ICG-verstärkten optischen Bildgebung	62
4.2.8 Psoriatische Hautveränderungen: Auswertung des FOI Signals in Abhängigkeit vom vergebenen PASI.....	81
4.3 Trianguläres Signal und Bischofsstabzeichen	83
4.3.1 Häufigkeiten bei Psoriasisarthritis, rheumatoider Arthritis und Gesundkontrollen	83
4.3.2 Auswertung trianguläres Signal und Bischofsstabzeichen nach Phasen („dynamische Auswertung“)	85
4.4 Spezielle Morphologien.....	87
4.4.1 Tattoos.....	87
4.4.2 Verletzungen der Haut.....	87
4.4.3 Änderung der physiologischen Perfusion bei starker Synovitis (Phase 1 Signal)	88
5 Diskussion.....	89
5.1 Die ICG verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung in der Beurteilung der Psoriasisarthritis unabhängig von psoriatischen Hautveränderungen (PsA), Kollektiv 1	89
5.1.1 Semiquantitative Auswertung	89
5.1.2 Bildbeispiele Tenosynovitiden	92
5.1.3 Quantitative Auswertung.....	94

5.2 Einfluss von psoriatischen Hautveränderungen auf die Auswertung/ Beurteilung der fluoreszenzoptischen Bildgebung, Kollektiv 2	96
5.2.1 Semiquantitative Analyse der Hautsignale	97
5.2.2 Quantitative Analyse der Hautsignale.....	99
5.3 Trianguläres Signal und Bischofsstabzeichen	105
5.3.1 Vergleich mit der Literatur.....	105
5.3.2 Morphologisches Korrelat in der MRT	105
5.3.3 Die Anatomie des venösen Abflusssystem des Fingers.....	108
5.3.4 Y-Zeichen als Korrelat des triangulären Zeichens.....	110
5.3.5 Einfluss der Signalmodulation	111
5.3.6 Schlussfolgerungen	111
5.4 Spezielle Morphologien.....	113
5.5 Limitationen der Studie und des Verfahrens	114
5.5.1 Limitationen durch das Kollektiv	114
5.5.2 Limitationen im Einsatz der quantitativen Parameter	114
5.5.3 Limitation durch das Fluorophor ICG.....	115
5.6 Ausblick	115
6 Zusammenfassung	116
7 Schlussfolgerungen	118
8 Anhang	119
Literaturverzeichnis.....	128
Abbildungsverzeichnis	136
Tabellenverzeichnis.....	140
Danksagung	144
Publikationen	145

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
AUC	Area Under the Curve
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CCD	Charge Coupled Device
CCP	cyklisches citrulliniertes Peptid
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CMC	Carpometacarpalgelenk
CE	Klinische Untersuchung
CI	Composite Image
CR	Conventional Radiography / Konventionelles Röntgen
CRP	C-reaktives Protein
DCE	Dynamic Contrast Enhanced
DIP	Distales Interphalangealgelenk
ESSG	European Spondyloarthritis Study Group
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
FOI	Fluorescence Optical Imaging
FWHM	Full Width at Half Maximum
G	Gauge (Kanülendurchmesser)
HAQ	Health Assessment Questionnaire
ICG	Indocyaningrün
IP	Interphalangealgelenk
i.v.	intravenös
LED	Licht-emittierende Diode
OMERACT	Outcome Measurement in Rheumatology Clinical Trials
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
Ps	Psoriasis

PsA	Psoriasisarthritis
PSAMRIS	Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring System
PVM	Prima Vista Modus
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Maximum Signal Intensity
MSUS	Muskuloskelettaler Ultraschall
rA	Rheumatoide Arthritis
REE	Rate of Early Enhancement
RERmax	Relative early synovial enhancement rate maximum
r_{sp}	Korrelationskoeffizient nach Spearman
SEC	Synovioenthesal Complex / Synovioenthesaler Komplex
SDAI	Simplified Disease Activity Score
SI	Signalintensität
SJC	Swollen Joint Count
SV	Slope Value bzw. Synovitis
T	Tesla
TS	Tenosynovitis
TJC	Tender Joint Count
TTP	Time To Peak
SpA	Spondylarthritis
V	Viewer / Auswerter
VAS	Visuelle Analogskala

1 Einleitung

Die Psoriasis vulgaris hat in Deutschland eine Prävalenz von ca. 2,5 % (Augustin, Reich et al. 2010), dies entspricht etwa zwei Millionen betroffenen Patienten. Von diesen liegt wiederum bei 20-30 % eine Psoriasisarthritis (PsA) vor (Radtko, Reich et al. 2009). Die Dunkelziffer liegt möglicherweise höher, da die Psoriasisarthritis immer noch weit unterdiagnostiziert ist (Reich, Kruger et al. 2009). Die zeitliche Abfolge von Hautmanifestationen und entzündlichen Veränderungen des Bewegungsapparates im Rahmen der Psoriasis ist sehr variabel (Pitzalis 1998). Im Mittel tritt die Psoriasisarthritis etwa zehn Jahre nach der Psoriasis auf (Yu, Tang et al. 2009). Das Risiko, eine Psoriasisarthritis zu entwickeln, sinkt zudem auch nach langjährigem Bestehen der Psoriasis nicht (Christophers, Barker et al. 2010). Als Sonderform treten auch Fälle von Psoriasisarthritis ohne zugrundeliegender Psoriasis auf (Psoriasisarthritis sine Psoriasis). Beide Geschlechter sind von der Psoriasisarthritis gleichermaßen betroffen (Gladman, Antoni et al. 2005). Bei einer Psoriasisarthritis kann es zu Veränderungen an Gelenken, Sehnen- und Bandansätzen kommen. In etwa 20 % der Psoriasisarthritis Fälle zeigt sich ein aggressiver Verlauf der Erkrankung (Gladman, Antoni et al. 2005), der mit Gelenkdestruktionen und Mutilationen einhergeht. Schon das zweijährige Bestehen einer Psoriasisarthritis kann zu erosiven Gelenkveränderungen führen (Kane, Stafford et al. 2003). Eine weitere Studie zeigte, dass bereits eine halbjährige Therapieverzögerung häufiger mit peripheren Gelenkerosionen einhergeht und die Langzeitprognose der Psoriasisarthritis verschlechtert (Haroon, Gallagher et al. 2015). Auf der anderen Seite verbesserte sich in den letzten Jahrzehnten die medikamentöse Therapie der Psoriasisarthritis, etwa durch die biologischen „disease-modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs). Aufgrund der potentiell rasch fortschreitenden Gelenkveränderungen ist das vorrangige Ziel die zügige Einleitung einer effektiven Therapie mit dem Ziel der Remission (Gladman, Thavaneswaran et al. 2011). Um dies zu gewährleisten, ist allerdings eine möglichst frühzeitige und valide Diagnostik notwendig. Dass Psoriasisarthritis-Patienten von einer solchen frühen Diagnostik profitieren, wurde bereits in mehreren Arbeiten gezeigt (Gladman, Thavaneswaran et al. 2011, Theander, Husmark et al. 2014). In der Diagnostik der Psoriasisarthritis kommen die klinische Untersuchung (CE), serologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren, vor allem konventionelles Röntgen, Sonographie und Magnetresonanztomographie zum Einsatz. Die frühe Diagnose der Psoriasisarthritis stellt aber weiter eine Herausforderung dar, da gerade in den frühen Phasen der Erkrankung häufig nur subklinische Synovitiden vorliegen (Freeston, Coates et al. 2014).

1.1 Bildgebung bei Psoriasisarthritis

Die Bildgebung ist eine der tragenden Säulen in der Frühdiagnostik der PsA (Gorter, van der Heijde et al. 2002). Das konventionelle Röntgen (CR) ist zur Erfassung der knöchernen Ausgangssituation und zur langfristigen Kontrolle des Verlaufs und der Therapieeffektivität indiziert, es existieren mehrere Ratingscores zur Verlaufskontrolle der Psoriasisarthritis (Tillett, Jadon et al. 2014). Das konventionelle Röntgen (CR) ist aber nicht zur Erfassung früher entzündlicher Veränderungen geeignet (Sankowski, Lebkowska et al. 2013).

Eine weitere bildgebende Modalität ist die kontrastmittelunterstützte Magnetresonanztomographie (MRT) (Coates, Hodgson et al. 2012). In der Diagnostik axialer Beteiligungen einer Spondyloarthritis (SpA) ist dieses Verfahren bereits etabliert (Hermann and Bollow 2004). In der Diagnostik peripherer Gelenke kann die MRT die differentialdiagnostische Beurteilung zwischen rheumatoider Arthritis (rA) und PsA erleichtern (Narvaez, Narvaez et al. 2012). Die Gabe des paramagnetischen Kontrastmittels Gadolinium ermöglicht eine Erweiterung der diagnostischen Aussagemöglichkeiten. So kann mittels der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT (DCE MRT) eine Unterscheidung in aktive und inaktive Entzündung getroffen werden. Außerdem können quantitative Parameter der Perfusion erfasst werden (Cimmino, Innocenti et al. 2003). Vor allem in der Diagnostik früher Krankheitsstadien ist die MRT dem konventionellen Röntgen überlegen (Offidani, Cellini et al. 1998, Tehranzadeh, Ashikyan et al. 2008). Limitierend sind eine eingeschränkte Verfügbarkeit, längere Untersuchungszeiten und höhere Untersuchungskosten.

Um Untersuchungsergebnisse der MRT zu standardisieren und somit vergleichbar zu machen, begann das Komitee der Outcome Measures in Rheumatology in Clinical Trials (OMERACT) 2004 ein semiquantitatives Scoringsystem zur Beurteilung der PsA in der MRT zu erarbeiten. Im Jahr 2009 wurde das Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring System (PSAMRIS) vorgestellt (Ostergaard, McQueen et al. 2009). In Anlehnung an den für die rA bereits anerkannten RAMRIS (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score) wurde so ein Äquivalent für die PsA geschaffen. Man orientierte sich am bestehenden Score für die rA und ergänzte diesen mit den Kategorien Tenosynovitis, periartikuläre Entzündung und Knochenproliferation. Vorgeschlagene Basissequenzen für den PSAMRIS sind: Eine T1 gewichtete Aufnahme vor und nach i.v. Gadolinium-Gabe in zwei Ebenen, alternativ eine 3D-Rekonstruktion sowie eine fettunterdrückende T2 gewichtete Aufnahme oder einer SPIR-Sequenz, möglichst in zwei Ebenen. Bisher ist der Score für die Beurteilung von Händen im Einsatz. Graduell beurteilt werden dabei Synovitis (0-3), Flexor-tenosynovitis (0-3), periartikuläre Entzündung (0-1), Knochenödem (0-3) und -erosion (0-10) sowie Knochenproliferationen (0-1) an den Fingern 2-5, jeweils an den Metacarpophalangealgelenken (MCP), proximalen Interphalangealgelenken (PIP) und den distalen Interphalangealgelenken (DIP). Die einzelnen Gelenke werden bei der Beurteilung des Knochenödems und der

Knochenerosion nochmals in einen proximalen und distalen Anteil unterteilt. Eine niedrigere Einstufung der DIPs wurde aufgrund der kleineren anatomischen Fläche diskutiert. Dies wurde letztendlich jedoch verworfen, um den Score nicht zu komplizieren.

Die DIP Gelenke sind aufgrund ihrer geringen Größe in der MRT häufig nur eingeschränkt beurteilbar (Veale, Rogers et al. 1994). Somit ist auch die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse in der MRT für diese Gelenke eingeschränkt (McQueen, Lassere et al. 2009, Ostergaard, McQueen et al. 2009, Glinatsi, Bird et al. 2015). Die in der Validierung des PSAMRIS gemessene Inter- und Intra-reader Reliabilität für alle eingeschlossenen Gelenke lag bei 0.87–0.97 und 0.60–0.98 (Boyesen, McQueen et al. 2011) bzw. 0.72–0.96 und 0.50–0.80 (Glinatsi, Bird et al. 2015). Im Vergleich der quantitativen Auswertung der kontrastmittelverstärkten MRT bei PsA und rA konnte für die Handgelenke gezeigt werden, dass ähnliche Signalmuster vorlagen (Cimmino, Parodi et al. 2005).

Mit der Gelenksonographie steht ein weiteres bildgebendes Verfahren zur Verfügung, das sensitiv entzündliche Veränderungen detektieren kann und präzise morphologische Informationen liefert. Darüber hinaus ist eine dynamische Untersuchung möglich. Nachteile sind die fehlende Möglichkeit knöcherne Grenzflächen ausreichend zu durchdringen, ein hoher Zeitaufwand und die untersucherabhängigkeit der Methode.

Beide Modalitäten, sowohl die MRT als auch der Gelenkulttraschall, sind dennoch in Bezug auf die Beurteilung von Inflammation und Erosion an den Hand- und Fingergelenken sensitiver als die klinische Untersuchung und das konventionelle Röntgen (Wiell, Szkudlarek et al. 2007).

1.2 Indocyaningrün (ICG)-verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung

Die Indocyaningrün (ICG)-verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI) ist ein in anderen Anwendungsgebieten bereits etabliertes Bildgebungsverfahren. So findet es etwa bereits in der Augenheilkunde, der Chirurgie und der Onkologie zum Beispiel zur Diagnostik und Therapie bei Makulaerkrankungen (Reinhart, Huntington et al. 2015) oder der Visualisierung der Gewebsvaskularisation sowie bei der Darstellung von Sentinel-Lymphknoten (Zelken and Tufaro 2015, Zhu and Sevic-Muraca 2015) Anwendung. In der Rheumatologie ist die fluoreszenzoptische Bildgebung ein relativ neues und innovatives Bildgebungsverfahren.

Prinzip dieses Verfahrens ist die Exposition des intravenös verabreichten Fluorophores Indocyaningrün (ICG) mit Licht im Nahinfrarot-Bereich. Das Fluorophor wird über eine Lichtquelle angeregt und re-emittiert das Licht mit einer höheren Wellenlänge. Das re-emittierte Licht wird von einer Kamera detektiert. Durch die unterschiedlichen Wellenlängen des Lichtes und durch die

Anwendung von Filtern kann das Fluorophor zur selben Zeit in der gleichen Versuchsanordnung angeregt und das re-emittierte Lichtsignal detektiert werden. Da Indocyaningrün eine hohe Eiweißbindung besitzt und deshalb die Gefäße kaum verlässt, wird die Perfusion des Gewebes wieder gespiegelt. Bei arthritischen Veränderungen treten eine Hyperämie des entzündeten Gewebes, eine gesteigerte Mikrozirkulation mit erhöhter Gefäßpermeabilität und eine Neoangiogenese auf (Szekanecz and Koch 2007, Kennedy, Ng et al. 2010, Marrelli, Cipriani et al. 2011, Elshabrawy, Chen et al. 2015). Es konnte gezeigt werden, dass die Hyperämie der Synovia mit der Knochendestruktion korreliert (Pap and Distler 2005). Diese Phänomene der veränderten Perfusion macht man sich bei der Diagnostik mittels FOI zu Nutze. Das Anfluten und die Anreicherung des Fluorophors kann dabei in Echtzeit an einem Monitor verfolgt werden, wobei das Ziel eine Unterscheidung von gesunden und erkrankten Gelenken sowie die Graduierung der entzündlichen Aktivität ist.

Das Verfahren wurde sowohl für die Arthritis in tierexperimentellen Studien (Chamberland, Jiang et al. 2010, Meier, Krug et al. 2010) als auch im Einsatz bei Patienten (Fischer, Ebert et al. 2010, Dziekan, Weissbach et al. 2011, Werner, Langer et al. 2012) in der Detektion von entzündlichen Gelenkveränderungen angewandt und evaluiert. Seit 2009 ist es kommerziell verfügbar und zur Diagnostik arthritischer Veränderungen zugelassen. Die Komplikationsraten sind sehr niedrig und stehen in Zusammenhang mit der i.v. Applikation von ICG. Beschrieben wurden vor allem Übelkeit und anaphylaktoide Reaktionen (Hope-Ross, Yannuzzi et al. 1994). In sehr seltenen Fällen konnte ein Koronarspasmus beobachtet werden (Aume, Kotake et al. 1988). Vom Gerät selbst geht keine Gefährdung für den Patienten aus. Bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz scheint die Inzidenz anaphylaktoider Reaktionen zuzunehmen.

Die Voraussetzung für die Anwendung des Verfahrens am Menschen wurde im Tiermodell geschaffen. Meier et al. zeigten an einem Harlan-Ratten Modell, dass mit der ICG-verstärkten optischen Bildgebung entzündliche Gelenkveränderungen an Knie- und Sprunggelenk darstellbar sind. Mit Hilfe der Bildfusion mit dem konventionellen Röntgen erfolgte eine anatomische Lokalisation (Meier, Krug et al. 2010).

In einer der ersten Arbeiten zur ICG-verstärkten optischen Bildgebung bei entzündlichen Gelenkerkrankungen der Hände wurde die ICG-verstärkte optische Bildgebung mit der 0,2-T-MRT verglichen. In diese Studie waren fünf Patienten (rA=4, PsA=1) und fünf gesunde Probanden eingeschlossen. Es erfolgte eine automatisierte quantitative Auswertung, bei der eine gute Korrelation ($r=0,84$) zwischen ICG-verstärkter optischer Bildgebung und MRT nachgewiesen wurde. In dieser Arbeit wurde in der quantitativen Signalanalyse eine unterschiedliche Kinetik des Anflutens des Fluorophors Indocyaningrün (ICG) bei entzündlich veränderten und bei nicht-entzündlich veränderten Gelenken beschrieben (Fischer, Ebert et al. 2010).

Dziekan et al. untersuchten 12 Probanden und 16 rA Patienten mittels ICG-verstärkter optischer Bildgebung ohne Vergleichsmethode. Es erfolgte eine quantitative Auswertung der ICG-

verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung. Anhand der relativen Fluoreszenzintensität konnte zwischen Erkrankten und gesunden Freiwilligen unterschieden werden. In der quantitativen Auswertung wurde zwischen den Werten eines nicht-entzündlich veränderten Areals und dem zu untersuchenden Gelenk eine Ratio gebildet. Die Verwendung einer normalisierten Varianz von Korrelationsfunktionen konnte die Unterscheidung zwischen Gesunden und Erkrankten im Vergleich zur AUC in der quantitativen Signalanalyse weiter verbessern. Die Handgelenke wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt (Dziekan, Weissbach et al. 2011).

In den folgenden klinischen Patientenstudien mit größeren Patientenzahlen wurden zwei Ansätze der Auswertung verfolgt: Zum einen die semiquantitative Auswertung (Meier, Thuermel et al. 2012, Werner, Langer et al. 2012, Werner, Langer et al. 2013, Krohn, Ohrndorf et al. 2015) durch einen oder mehrere Untersucher, zum anderen die quantitative Auswertung mittels Auswertesoftware (Schafer, Hartung et al. 2013, Meier, Thuermel et al. 2014, Kisten, Gyori et al. 2015), welche die Signalintensität innerhalb einer „region of interest“ (ROI) über einen definierten Zeitraum erfasst.

Bei der semiquantitativen Auswertung der ICG-FOI wird in der Regel eine Ordinalskala von 0-3 verwendet. Diese klassifiziert den Grad der Entzündung jedes Einzelgelenks und wird anhand der betroffenen Gelenkfläche bestimmt (0=keine Anreicherung, 0 %; 1= wenig / ≤ 25 %; 2= moderat / >25 % - ≤ 50 %; 3= stark / >50 %). Darüber hinaus kann ein Score für jeden Patienten (zwei Hände mit je 15 Gelenken = 30 Gelenke) gebildet werden, der von 0-90 reicht. In der semiquantitativen Auswertung wurden von einer Gruppe von Autoren (Werner, Langer et al. 2012) ähnlich der Angiographie drei Phasen, eine arterielle, eine venöse und eine spät-venöse Phase definiert. Andere Autoren, z.B. Schäfer et al. definierten ebenfalls 3 Phasen, diese wurden fest nach Zeitabschnitten eingeteilt (0-120 sec, 121-240 sec, 241-360 sec). Im Gegensatz hierzu unterschieden Meier und Thürmel et al. keine Phasen.

Werner et al. verglichen die ICG-verstärkte optische Bildgebung in einer Multicenter-Studie mit einem 1,5-T-MRT (300 Gelenke) oder mit dem Ultraschall (962 Gelenke). In die Studie waren 246 Patienten eingeschlossen (rA=67, PsA=60, undifferenzierte Arthritis=74 und andere=45). Die Auswertung erfolgte semiquantitativ über die Summationsbilder der ersten 240 Sekunden („Prima Vista Modus“, PVM), phasenabhängig und über alle Phasen. Die ICG-verstärkte optische Bildgebung erreichte insgesamt über alle Phasen eine Sensitivität von 76 % und eine Spezifität von 54 % im Vergleich zur Referenzmethode MRT (Phase 1: 27 %/ 94 %; Phase 2: 72 %/ 56 %; Phase 3: 47 %/ 89 %; Summationsbild: 51 %/ 81 %). Das FOI zeigte eine größere Anzahl an positiven Befunden als die MRT. In dieser Studie wurden bei 25 Patienten (10 % der Studienteilnehmer) MRTs angefertigt (Werner, Langer et al. 2012).

In der Arbeit von Meier und Thürmel et al. wurde die ICG-verstärkte optische Bildgebung hinsichtlich ihrer Eignung als Suchverfahren entzündlicher Veränderungen geprüft. Es wurden Patienten mit unterschiedlichen entzündlichen Systemerkrankungen mit Verdacht auf entzündliche Veränderungen der Hand- oder Fingergelenke untersucht. Insgesamt wurden 1350 Gelenke bei 45 Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen erfasst (rA=25, undifferenzierte Arthritis=9, OA=4, PsA=3, SpA=1). Als Referenzstandard diente die kontrastmittelverstärkte 3,0-T-MRT. Die Auswertung der ICG-verstärkte optische Bildgebung erfolgte semiquantitativ anhand einer vierstufigen Ordinalskala, eine phasenabhängige Auswertung erfolgte nicht. Es wurde für die ICG-verstärkte optische Bildgebung insgesamt eine Sensitivität von 39,6 %, eine Spezifität von 85,2 % und eine Übereinstimmung von 67,0 % beschrieben. Die Sensitivität der ICG-verstärkten optischen Bildgebung war vor allem bei leichtgradiger Synovitis limitiert und nahm mit dem Grad der entzündlichen Veränderungen zu. Für Gelenke mit schwerwiegender Synovitis konnte mit einer Sensitivität von 67 % eine Verbesserung bzw. Annäherung an die Sensitivität der MRT gezeigt werden. Insgesamt wurde in dieser Arbeit die ICG-verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung als nicht geeigneter Suchtest für niedriggradige entzündliche Gelenkveränderungen beurteilt (Meier, Thürmel et al. 2012).

Eine Anwendung quantitativer Parameter in der Auswertung des FOI hat sich bisher noch nicht als Standard etabliert. In einer weiteren Arbeit von Meier und Thürmel et al. wurde das Verfahren erstmalig in der Verlaufsbeurteilung bei 28 Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen der Hand- und Fingergelenke (seronegative rA=8, undifferenzierte rA=8, seropositive rA=6, PsA=3, SpA=3) im Vergleich mit einem 3,0-T-MRT untersucht. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Unterscheidung zwischen Therapieansprechern und nicht-Therapieansprechern anhand des quantitativen Perfusionsparameters „Rate of early enhancement“ (REE) und anhand der AUC sowohl in der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung als auch in der MRT getroffen werden kann (Meier, Thürmel et al. 2014). In einer weiteren Arbeit von Schäfer et al. wurden ein „Fluoreszenz Read Out“ (FLRO) und eine „Fluoreszenz Ratio“ (FLRA) vorgeschlagen (Schäfer, Hartung et al. 2013), Kisten et al. etablierten einen Disease ACTivity FOI (DACT-FOI) Score (Kisten, Gyori et al. 2015).

1.3 Besondere Signale der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung bei der Psoriasisarthritis

Trianguläres Signal

In der morphologischen Bildanalyse der ICG-verstärkten optischen Bildgebung bei Psoriasisarthritis-Patienten wurden verschiedene Signalmuster beschrieben (Wiemann 2014), allerdings noch nicht umfassend in ihrer diagnostischen Aussagekraft evaluiert. Erstmals wurde von Werner et al.

und Hermann et al. bei Patienten mit Psoriasis ein trianguläres Signal im distalen Fingerbereich beschrieben (Werner, Langer et al. 2012, Hermann, Ohrndorf et al. 2013). Dieses Signal erscheint breitbasig im Bereich des proximalen Nagelbettes und verläuft spitz in Richtung der DIPs. In einer Arbeit von Werner und Langer et al. wurde im dort untersuchten Kollektiv bei 94 % (60/64) der Psoriasisarthritis-Patienten diese Morphologie gefunden, bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis dagegen in nur 21 % (8/38) der Fälle, weswegen das trianguläre Zeichen als spezifisch für die Psoriasisarthritis postuliert wurde (Werner, Langer et al. 2012). In einer weiteren Arbeit bei Patienten mit Psoriasis mit Arthralgien, ohne vorbekannter Arthritis, wurde das trianguläre Signal bei 89 % (17/19) der Patienten beschrieben (Werner, Spiecker et al. 2013). Ein Vergleichskollektiv gab es in dieser Studie nicht. Von den Autoren wurden entzündliche Veränderungen des synovioenthesealen Komplexes (SEC) der DIPs (McGonagle, Lories et al. 2007) als Korrelat für das trianguläre Zeichen diskutiert.

„Bischofsstabzeichen“

Ein weiteres Zeichen, ebenfalls an der Nagelfalz lokalisiert, das sogenannte „Bischofsstabzeichen“, wurde in einer Arbeit von Wiemann beschrieben (Wiemann 2014) und ebenfalls als Hinweis auf eine mögliche Entzündung des synovioenthesealen Komplexes interpretiert. In dieser Arbeit wurden 172 Untersuchungen von Patienten mit Psoriasisarthritis ausgewertet. Als Kontrollgruppe dienten 30 Patienten mit rheumatoider Arthritis. Bei 72 % der Psoriasisarthritis-Patienten wurde dabei ein Zeichen am Nagelfalz, wie das trianguläre Zeichen oder das „Bischofsstabzeichen“, beschrieben.

1.4 Einfluss des psoriatischen Hautbefundes auf die ICG-verstärkte optische Bildgebung

Von mehreren Autoren wird beschrieben, dass der psoriatische Hautbefund die ICG-verstärkte optische Bildgebung beeinflussen kann: Sterry zeigte in „Psoriasis: Diagnosis and Management“ eine Abbildung eines Plaquesoriasisherdes der sich im FOI abbildete. Ob es sich bei der Abbildung um ein Summationsbild oder ein Einzelbild handelt wurde nicht angegeben (Sterry, Sabat et al. 2014). Auch Hermann fordert, dass zu einer validen Interpretation des FOI der Hautbefund des Patienten bekannt sein muss, da aktive Psoriasisherde im FOI dargestellt werden (Hermann, Ohrndorf et al. 2013). Allerdings wurde der Einfluss psoriatischer Hautveränderungen auf die Beurteilung / Auswertung der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung bei Patienten mit aktiven psoriatischen Hautläsionen und aktiver Psoriasisarthritis bisher noch nicht systematisch untersucht.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Studie war die Evaluierung der ICG-verstärkten optischen Bildgebung in einem homogenen Patientenkollektiv mit Psoriasisarthritis. Folgende Zielsetzungen wurden bearbeitet:

1. Zum einen sollte die ICG-verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung in einem Kollektiv von Patienten mit PsA unabhängig von psoriatischen Hautveränderungen evaluiert werden. Hierzu wurden Sensitivität und Spezifität der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung in der semiquantitativen Auswertung mit der 3,0-T-MRT als Referenzmethode ermittelt. Des Weiteren wurde eine quantitative Signalanalyse der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung getrennt nach Tenosynovitis und Synovitis.
2. Im Weiteren sollte die ICG-verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung bei Patienten mit synchronem Vorliegen von psoriatischen Hautveränderungen evaluiert werden. Daten hierzu liegen bisher nicht vor. Dazu wurden die Sensitivität und Spezifität der ICG-verstärkten optischen Bildgebung in Abhängigkeit vom Vorliegen von Hautveränderungen in der semiquantitativen Auswertung mit der 3,0-T-MRT als Referenzstandard untersucht.
3. In einem nächsten Schritt wurden die Signalcharakteristika entzündlicher Hautveränderungen in der quantitativen Analyse der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung analysiert und mit den Signalcharakteristika entzündlicher Gelenkveränderungen verglichen.
4. Die Häufigkeit des triangulären Signals und des Bischofsstabzeichens wurde in einem Kollektiv mit PsA ermittelt und mit der Häufigkeit in einem Kollektiv mit rheumatoider Arthritis (rA) und bei gesunden Probanden verglichen, um zu ermitteln, ob es sich um ein für die PsA spezifisches Signal handelt. Dabei wurden ebenso die Signaldauer und die Phasenzugehörigkeit erfasst und ein Vergleich mit den MRT-Bildern durchgeführt.
5. Zuletzt wurden besondere morphologische Befunde der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung gesammelt und analysiert.

3 Methoden

Diese klinische Studie wurde prospektiv am Klinikum rechts der Isar durch das Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ernst J. Rummeny) in Zusammenarbeit mit der interdisziplinären Rheumasprechstunde (Leiter: PD Dr. med. K. Thürmel) durchgeführt.

Die Studie wurde vom Ethikkomitee des Klinikums rechts der Isar genehmigt und erfüllt die Bestimmungen der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten wurden vor der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Vor den bildgebenden Verfahren erfolgte nochmals eine verfahrensspezifische Aufklärung.

Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte im Zeitraum von November 2012 bis Juni 2014.

3.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden volljährige Patienten der interdisziplinären Rheumasprechstunde des Klinikums rechts der Isar mit einer bekannten Psoriasisarthritis. Für die Evaluation des Einflusses von psoriatischen Hautveränderungen auf die Beurteilung der fluoreszenzoptischen Bildgebung wurden sowohl Patienten der interdisziplinären Rheumasprechstunde als auch Patienten der Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring) von Juni 2013 bis April 2014 rekrutiert. Diese Patienten zeigten mindestens eine aktive psoriatische Hautläsion über den Gelenken der Hand und/oder den Fingergelenken und eine Psoriasisarthritis. Für die Diagnose einer Psoriasisarthritis war die Erfüllung der CASPAR Kriterien erforderlich.

Als Kontrollgruppe dienten Patienten mit rheumatoider Arthritis und Gesundkontrollen aus Parallelstudien.

Ausschlusskriterien: Bekannte allergische Reaktion auf Gadolinium oder ICG, bekannte allergische Reaktion auf Jod, bestehende Infektionserkrankung, Vorliegen von Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, wie Klaustrophobie, metallische Gegenstände im Körper, Nieren- oder Leberinsuffizienz, Störungen des Schilddrüsenstoffwechsels, Schwangerschaft oder Stillen und HIV-Infektion oder maligne Erkrankung.

Abbruchkriterien: Allergische Reaktion auf eines der Kontrastmittel, Klaustrophobie und Zurücknahme des Einverständnisses (zu jedem Zeitpunkt möglich).

Alle Studienteilnehmer durchliefen folgende Untersuchungen innerhalb eines Tages:

- klinische Untersuchung durch einen erfahrenen Rheumatologen
- Blutentnahme mit Bestimmung des C-reaktiven Peptids (CRP), der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), der Antikörper gegen cyklisches citrulliniertes Peptid (AK-CCP) und des Rheumafaktors
- Bildgebung mittels ICG-verstärkter fluoreszenzoptischer Bildgebung
- Bildgebung mittels kontrastmittelverstärkter 3,0-Tesla-MRT

3.2 Klinische Untersuchung

Alle Patienten und Probanden wurden am Tag der Bilderfassung klinisch untersucht. Dazu gehörte eine ausführliche Anamnese einschließlich einer Erhebung der aktuellen Medikation, Dauer der Morgensteifigkeit und Krankheitsbeginn. Die Patienten beurteilten ihre globale Krankheitsaktivität und ihre Schmerzen mit einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 mm. Dabei entspricht 0 keinem Schmerz bzw. keiner Krankheitsaktivität und 100 mm Vernichtungsschmerz bzw. der höchst möglichen Krankheitsaktivität. Auch vom Untersucher wurde die Krankheitsaktivität auf einer Skala von 0-100 mm bewertet. Die Ermittlung des Tender Joint Count (TJC) und des Swollen Joint Count (SJC) erfolgte durch einen erfahrenen Rheumatologen. Die Einschätzung der Schmerzen und der Krankheitsaktivität sowie der TJC und der SJC flossen in den „Disease Activity Score“ unter Berücksichtigung von 28 Gelenken (Schulter-, Ellenbogen-, Kniegelenke sowie Handgelenk, MCP, IP, PIP und DIP) und der allgemeinen humoralen Entzündungsparameter BSG oder CRP („DAS28“) ein. Aus den erhobenen klinischen Parametern und den Laborbefunden wurde der Clinical Disease Activity Index (CDAI) und der Simplified Disease Activity Index (SDAI) berechnet.

Zur Evaluation der Gesamteinschränkungen durch die Grunderkrankung wurden die globalen Funktions- und Gesundheitsfragebögen „Funktionsfragebogen Hannover“ (FFbH) und „Health Assessment Questionnaire“ (HAQ) erhoben. Weiterhin wurden Rheumafaktor und Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (ccP-Antikörper) bestimmt.

Die Berechnung des DAS28 erfolgte anhand folgender Formel:

$$\text{DAS 28 BSG} = 0,56 \times \sqrt{\text{druckschmerzhaft e Gelenke}} + 0,28 \times \sqrt{\text{geschwollene Gelenke}} + 0,7 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{VAS Pat}$$

Eine weitere Modifikation des DAS 28, der DAS 28 CRP, wurde ebenso berechnet. Bei diesem Score wird die BSG durch das CRP ausgetauscht und die Formel geringgradig modifiziert:

$$\text{DAS 28 CRP} = 0,56 \times \sqrt{\text{druckschmerzhaft e Gelenke}} + 0,28 \times \sqrt{\text{geschwollene Gelenke}} + 0,36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0,014 \times \text{VAS Pat} + 0,96$$

SDAI und CDAI wurden wie folgt berechnet:

$$\text{SDAI} = \text{SJC} + \text{TJC} + \text{VAS Pat} + \text{VAS Untersucher} + \text{CRP}$$

$$\text{CDAI} = \text{SJC} + \text{TJC} + \text{VAS Pat} + \text{VAS Untersucher}$$

3.3 Indocyaningrün (ICG)-verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI)

Die Untersuchungen der ICG-verstärkten optischen Bildgebung erfolgten an einem „Xiralite X4 Rheumascan“ (Firma Mivenion GmbH, Berlin). Es handelt sich um ein CE Klasse 1 Medizinprodukt, das sich durch geringe Invasivität und keine methodischen Risiken auszeichnet. Eine Zulassung in der Europäischen Union besteht seit 2009. Als Kontrastmittel diente ICG der Firma Pulsion (Medical System AG, München).

Das Gerät arbeitet mit LEDs und einer hochsensitiven CCD Kamera (Firma Andor, Typ „SurCam 247“). Beide sind im Gerät über den Händen platziert. Mittels der LEDs wird das intravenös verabreichte Fluorophor ICG angeregt. Das anregende Licht der LEDs besitzt eine Wellenlänge von 750 nm mit einer Halbwertsbreite (FWHM) von 30 nm bei einer eingestellten Ausgangsleistung von 0,5 W (Maximale Leistung 1 W). Das vom Fluorophor emittierte Licht hat eine Wellenlänge von 830 nm. Die zeitgleiche Lichtemission und Detektion in einer Kammer wird durch die Verwendung von Filtern ermöglicht. Dazu wird der Lichtquelle ein Shortpass Filter vorgeschaltet, der Wellenlängen > 760 nm herausfiltert, bzw. nur Licht in der anregenden Wellenlänge passieren lässt. Der CCD Kamera ist ein Longpassfilter vorgeschaltet, der nur vom Fluorophor emittiertes Licht mit einer Wellenlänge von > 800 nm passieren lässt. Somit ist die zeitgleiche Anregung des Fluorophores und die Detektion des emittierten Lichtes in einer Versuchsanordnung möglich.

Das Gerät ist mittels USB Anschluss mit einem Computer verbunden. Das von der CCD Kamera detektierte Signal wird an diesem mithilfe einer vom Hersteller bereitgestellten Software visualisiert. In der Standardeinstellung der Farbpalette „rainbow“ (Regenbogen) entspricht dabei blau keinem Signal, gelb einem schwachen Signal, rot einem starken Signal und weiß einem maximalen Signal.

Der Patient befindet sich während der gesamten Untersuchung in einer sitzenden Position vor dem Gerät. Die Hände werden zur Reduktion von Bewegungsartefakten in eine Handform gelegt. Während der Bilderfassung soll möglichst wenig Licht von außen in die Untersuchungskammer des FOI treffen, um Signalartefakte zu vermeiden. Hierzu sind über der Untersuchungsblende Textilfransen

angebracht. Während der Untersuchungen wurde das Licht im Untersuchungszimmer gelöscht, um störende Frequenzen im Bereich > 800 nm bestmöglich zu mindern. Die Umgebungstemperatur lag, wie vom Hersteller gefordert, zwischen 10°C und 35°C Grad. Vor der Untersuchung wurden die Patienten/Probanden angehalten, die Hände zu waschen, um ggf. hindernde Auftragnungen wie Handcremes zu entfernen.

Für die Untersuchung wird ein Zeitraum von 360 Sekunden mit dem FOI aufgezeichnet. Pro Sekunde wird dabei ein Bild erzeugt. Das Fluorophor ICG wurde 10 Sekunden nach Beginn der Aufzeichnung über einen 22 G intravenösen Zugang über eine Heidelberger Verlängerung in eine der Kubitalvenen aus einer 10 ml Spritze per Hand injiziert. Die Injektionszeit betrug dabei ca. 3 sec. Eine Applikation des Kontrastmittels über eine Vene im Handrücken wurde vermieden, da es in diesem Fall zu Veränderungen der Signalintensitäten an der applizierten Hand kommt.

3.4 Indocyaningrün (ICG)

ICG ist ein anionischer, hydrophiler Tricarbocyaninfarbstoff. In vivo bindet sich der Farbstoff nahezu vollständig (98 %) an Plasmaproteine, darunter vorwiegend an Albumin und α -1 Lipoproteine (Schomacker, Torri et al. 1997). ICG zeigt primär ein intravasales Verteilungsmuster, die Extravasation des Fluorophors ist vernachlässigbar (Perlitz, Licha et al. 2005, Fischer, Gemeinhardt et al. 2006). Nur die ungebundene Form des ICG ist als Fluorophor verfügbar. Durch ICG wird somit die Hyperperfusion und Hypervaskularisation entzündlich veränderter Gewebe nachgewiesen (Kennedy, Ng et al. 2010) (Dziekan, Weissbach et al. 2011). Die Elimination des ICG aus dem Blut erfolgt fast vollständig hepatisch über einen aktiven Transportmechanismus. ICG wird dann biliär ohne Teilnahme am enterohepatischen Kreislauf ausgeschieden. Die biologische Halbwertszeit liegt bei etwa 3-4 min. Indocyaningrün hat sein Absorptions- und Emissionsspektrum im nahen Infrarotbereich. Das Absorptionsmaximum liegt bei 800 nm, das Emissionsmaximum bei 810 nm (Hollins, Noe et al. 1987) bis 830 nm (Benson and Kues 1978).

Die Patienten erhielten $0,1\text{mg ICG/kg}$ Körpergewicht als Bolus injiziert. Abhängig von den Gewebeeigenschaften und der Kontrastmittelkonzentration konnten in Studien Penetrationstiefen von bis zu 3 cm nachgewiesen werden (Houston, Thompson et al. 2003), wobei eine Bestimmung der Penetrationstiefe an den Händen, vor allem an den Handgelenken, noch nicht erfolgt ist.

Zur Stabilisierung des Farbstoffes enthalten ICG Lösungen Jod. Eine Anwendung bei hyperthyreoter Stoffwechsellage oder Jodallergie ist daher kontraindiziert. Auch eine Anwendung bei Früh- oder Neugeborenen ist aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung und der damit einhergehenden Verdrängung von Bilirubin aus seiner Bindungsstelle kontraindiziert. Für die Anwendung bei

Schwangeren gibt es noch nicht ausreichend epidemiologische Daten. Von einer Gefährdung der Schwangeren ist aber nicht auszugehen.

3.5 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Bilderfassung erfolgte mittels eines 3,0-Tesla-MRT (Ingenia, Philips, Best, The Netherlands). Die Patienten und Probanden befanden sich während der 20- bis 25-minütigen Untersuchung in einer liegenden Position in Bauchlage mit den Händen voraus. Die Hände wurden in eine 8-Kanal-Knie-Spule in Gebetshaltung gebracht. Sie waren dabei mit Schaumstoffkeilen fixiert, um Bewegungsartefakte während der Untersuchungszeit zu minimieren. Durch die Positionierung konnten beide Hände in einem Untersuchungsgang gleichzeitig dargestellt werden. Die exakte Untersuchungsdauer war abhängig von der jeweiligen Handgröße des Patienten bzw. Probanden und der damit einhergehenden Auswahl der Größe des Untersuchungsgebietes.

Folgendes MRT-Protokoll wurde zur Bildakquise genutzt:

1. Koronare fettunterdrückende (SPIR) Protonendichte (PD) gewichtete (w) Turbo Spin Echo (TSE) Sequenz (Time to Repetition (TR)/Echo Time (TE) = 3200/40 ms; Echopulszuglänge (echo train length, ETL): 11, Auflösung: 0.40 x 0.46 x 2.5 mm³; Sichtfeld (field of view; FOV): 220 x 220 mm²; Schichten: 42; Schichtlücke: 0.25 mm; Scan-Zeit: 4:22 min, SENSE Faktor 2.6).
2. Koronare T1w TSE Sequenz (TR/TE: 716/20 ms; Echopulszuglänge (echo train length, ETL): 5; Auflösung 0.30 x 0.40 x 2.5 mm³; Sichtfeld (field of view; FOV): 220 x 220 mm²; Schichten: 42; Schichtlücke: 0.25 mm; Scan-Zeit: 4:29 min, SENSE Faktor 2.5).
3. Aufeinanderfolgende dynamische Scans (n = 50) mit einer koronaren T1w 3D RF-Spoiled Gradient Echo Sequenz (T1FFE, TR/TE: 4.6/1.7 ms; Flipwinkel: 25°; Auflösung: 1.0 x 1.0 x 2.5 mm³ Sichtfeld (field of view; FOV): 220 x 184 x 50 mm³; Scan-Zeit: 4:10 min, SENSE Faktor 2.0). Zeitliche Auflösung: 5.0 Sekunden. Die automatische Injektion von 0.02 ml/kg Gadopentetat Dimeglumin (Magnograf, Schering, Berlin, Germany) erfolgte mit 2 ml/sec nach der dritten Erfassung. Am Ende wurden postkontrast Bilder erfasst: Transverse T1w SPIR TSE Sequenz (TR/TE: 609/20 ms; ETL: 5; Auflösung 0.30 x 0.40 x 3 mm³; Sichtfeld (field of view; FOV): 150 x 139 mm²; Schichten: 48; Schichtlücke: 0.6 mm; Scan-Zeit: 4:30 min, SENSE Faktor 2.0).
4. Koronare T1 gewichtete SPIR TSE Sequenz (TR/TE 630/20 ms; ETL: 5; Auflösung 0.30 x 0.41 x 2.5 mm³; FOV: 220 x 220 mm²; Schichten: 34; Schichtlücke: 0.25 mm; Scan-Zeit: 4:34 min, SENSE Faktor 1.3).

3.6 Gadolinium

Als Kontrastmittel für die MRT Untersuchungen diente Gadolinium-DTPA (Magnograf, Schering, Berlin, Deutschland). Hierbei handelt es sich um einen Chelatkomplex aus Gadolinium und Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA). Das paramagnetische Kontrastmittel ermöglicht eine schnellere Relaxierung im Magnetfeld durch Bindung an benachbarte Protonen. In seltenen Fällen kann, vor allem bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 30 ml pro 1,73 m² Körperoberfläche pro Minute ein vermehrtes Auftreten der nephrogen systemischen Fibrose beobachtet werden (Murphy, Brunberg et al. 1996, Rogosnitzky and Branch 2016). Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Missempfindungen an der Injektionsstelle. Allergische Reaktionen treten in < 1/1000 Fällen auf (Fachinformation Magnograf® 0,5 mmol/ml Injektionslösung. Bayer Schering Pharma). Gadolinium zeigt im Gegensatz zu ICG bei Vorliegen einer vaskulären Schrankenstörung eine suffiziente Extravasation (Fischer, Gemeinhardt et al. 2006). Die Plasmahalbwertszeit von Gadolinium liegt bei etwa 1,5 h, d.h. nach 24 h sind ca. 90 % des verabreichten Kontrastmittels aus dem Plasma eliminiert. Die Ausscheidung erfolgt nahezu ausschließlich renal in unveränderter Form. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sich die Halbwertszeit sukzessiv (Aime and Caravan 2009). Die Gabe des Kontrastmittels erfolgt in dieser Studie mit einer automatischen Pumpe (Medrad® Spectris Solaris™ Bayer, Leverkusen, Deutschland) mit einer Förderate von 2,0 ml/sec. Der intravenöse Zugang beim Patienten erfolgte über einen 22 G i.v.-Zugang in der Kubitalvene. Das Kontrastmittel wurde mit einer Dosierung von 0,2 ml/kg KG gegeben. Nach Applikation des Gadoliniums wurde das Schlauchsystem unmittelbar mit 20 ml NaCl gespült.

3.7 Semiquantitative Bildauswertung MRT und fluoreszenzoptische Bildgebung

Das FOI wurde am Xiralite X4 Arbeitsplatz mit der Farbpalette „rainbow“ ausgewertet. Es wurde die vom Hersteller bereitgestellte Software Xiraview in der Version 3.7 genutzt. Die ICG-verstärkte optische Bildgebung wurde von drei in der Auswertung erfahrenen Radiologen befundet. Diese waren bezüglich des Hautbefundes, der klinischen Daten, der MRT Befunde und den Ergebnissen der jeweils anderen Auswerter verblindet.

Es erfolgte eine semiquantitative Einteilung der Signale auf einer Skala von 0-3 (0 = keine Arthritis/Synovitis, 1 = milde Arthritis, 2 = moderate Arthritis, 3 = schwere Arthritis). In die Bewertung des Signals flossen die Form, die Farbe und die Größe des Signals ein. Pro Patient wurden 30 Gelenke in die Beurteilung miteinbezogen (Handgelenk, MCP, IP, PIP, DIP).

Die Bildeinstellung erfolgte mit Hilfe der vom Hersteller für das Summationsbild über die ersten 240 Sekunden („Prima Vista Modus“, PVM) vorgegeben Intensitätseinstellung. Diese wurde für die dynamische Auswertung der Bilder in der vorgegebenen Einstellung belassen. Eine Nachjustierung erfolgte nur bei Übersteuerung mit zu hohem Weißanteil der Bilder.

Zur Evaluation des triangulären- und des Bischofsstabzeichens wurden im FOI drei Phasen unterschieden. Diese Phasen entsprechen denen von Werner et al. (Werner, Langer et al. 2012, Werner, Langer et al. 2013) und sind wie folgt definiert:

Phase 1: Von Beginn der Signalaufzeichnung bis zum Auftreten deutlich erhöhter Signalintensitäten (i.d.R.) in den Fingerkuppen

Phase 2: Anhalten erhöhter Signalintensität in den Fingerbeeren

Phase 3: Ende Phase 2 bis zum Ende der Signalaufzeichnung

Die MRT wurde semiquantitativ mit einer Abstufung von 0-3 (0=keine Arthritis/Synovitis, 1=milde Arthritis, 2=moderate Arthritis, 3=schwere Arthritis) in Anlehnung an den PSAMRIS Score des O-MERACT Komitees von einem erfahrenen Radiologen ausgewertet. Evaluiert wurden dabei 30 Gelenke an den Händen (Handgelenk, MCP, IP, PIP, DIP).

3.8 Quantitative Bildauswertung der fluoreszenzoptischen Bildgebung

Zur quantitativen Bildauswertung des FOI wurde ein, am Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar entwickeltes und auf Matlab© (Mathworks, Natick, Massachusetts) basierendes Programm („Radinalyser“, Entwickler Radin Nasirudin) verwendet.

Das Programm erlaubt die Auswertung von 30 Gelenken an beiden Händen eines Patienten mit Hilfe von 30 individuellen Zielregionen („region of interest“, ROI) mit voreingestellten, aber individuell veränderbaren Größen (Durchschnittsgröße: Handgelenk, 300 mm²; MCP, 30 mm²; PIP, IP, und DIP je 15–20 mm²). Ein ROI wird zur Erfassung des Hintergrundrauschens verwendet. In einer ersten Analyse erfolgt die Erfassung der Signalintensität mittels des „pixel value“. Der pixel value ist ein Wert für jeden einzelnen Bildpunkt und kodiert dessen Helligkeit und Farbe. Für jede der ROIs wurde in der Signalanalyse der Mittelwert der Signalintensität berechnet. Dies geschieht für jedes der 360 Einzelbilder (1 Bild/Sekunde) einer Untersuchung. Durch die Auftragung der Signalintensitäten über die Zeit wird eine Signal-Intensitätskurve für jede ROI erstellt. Aus den vom Programm erfassten Daten werden dann folgende Parameter bestimmt: Maximum Signal Intensity (MSI), Rate of Early Enhancement der ersten 55 Sekunden (REE55), Relative Early Synovial Enhancement Rate maximum (RERmax), Area under the curve (AUC), Area under the curve bis zum Zeitpunkt 120 sec (AUC120), Slope Value Signal Intensity/sec (SV), Time to Peak in sec (TTP) (siehe Abbildung 1).

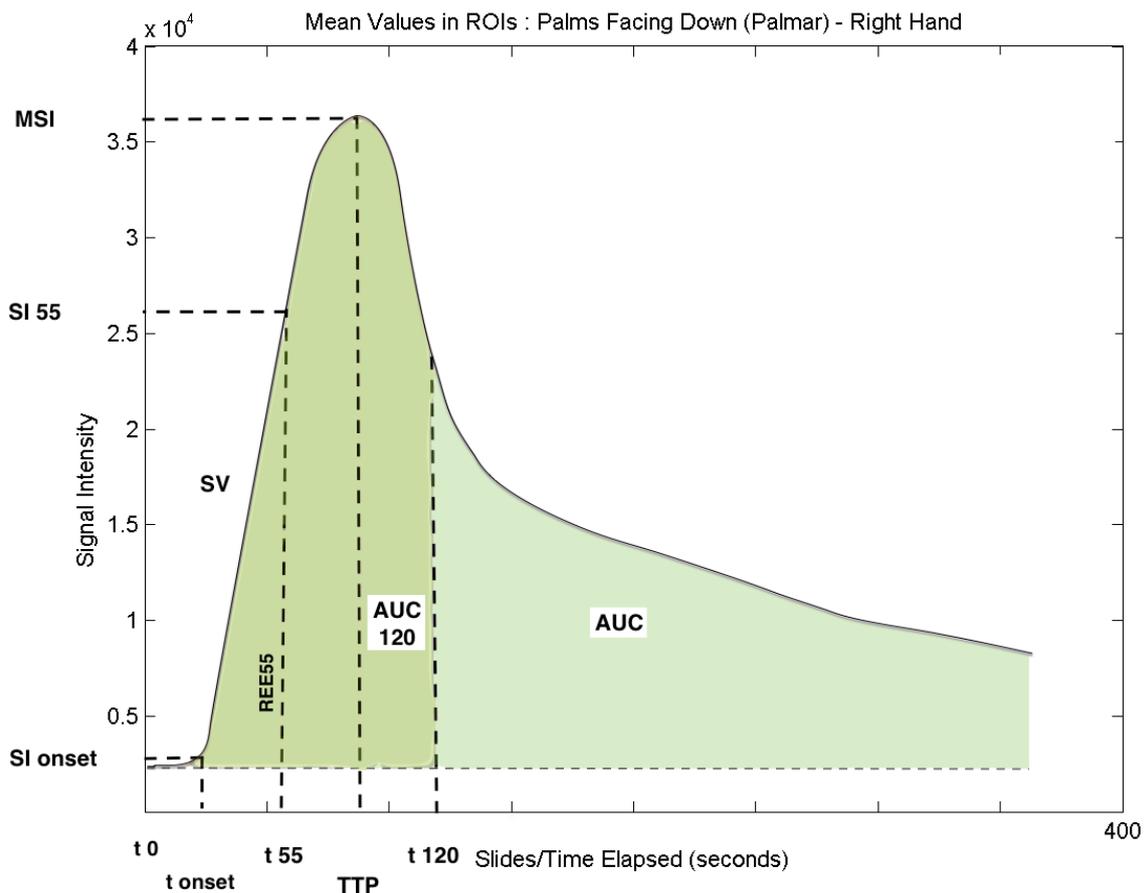


Abbildung 1: Schematisierte Zeit-Signal-Kurve (dunkelgrün entspricht der AUC 120, hellgrün und dunkelgrün zusammen der AUC) AUC= area under the curve, SI= signal intensity, REE55= rate of early enhancement, TTP= time to peak, SV= slope value)

Die Rate of early enhancement zum Zeitpunkt 55 Sekunden wurde nach dieser Formel berechnet:

$$REE_{55} = \frac{(SI_{55} - SI_0)}{(SI_{55} \times 55)} \times 100 \%$$

Dabei entspricht SI 0 dem Signal vor dem ersten Anfluten des Fluorophors. SI 55 entspricht der Signalintensität 55 Sekunden nach Auftreten des ersten Signals (t onset). Der Zeitpunkt 55 Sekunden wurde in Anlehnung an MRT Studien gewählt (Ostergaard, Lorenzen et al. 1994, Ostergaard, Stoltenberg et al. 1996), da in dem Zeitfenster von 50-90 sec nach Gadolinium-Gabe die größten Signalunterschiede bei klinisch aktiven vs. klinisch inaktiven Kniegelenksarthritiden gezeigt werden konnten.

Die RERmax (Relative early synovial enhancement rate maximum) wurde dabei analog wie bei Schwenzer et al. (Schenzer, Kotter et al. 2010) berechnet:

$$RER_{max} = \frac{(SI_{max} - SI_0)}{(SI_0)} \times 100 \%$$

SI_{max} entspricht dabei der Maximum Signal Intensity (MSI). Die Phase zwischen t onset und dem Zeitpunkt mit der höchsten Signalintensität (MSI bzw. SI_{max}) entspricht der Time to peak (TTP).

Die Area under the curve und die Area under the curve 120sec wurden mit einer Integralfunktion berechnet.

Der Slope Value (SV) entspricht der Steigung der Anstiegskurve in signal-intensity pro Sekunde. Dabei bedeutet eine steilere Kurve eine stärkere Inflammation.

In der MRT sind für die Diagnostik bei entzündlichen Gelenkerkrankungen quantitative Perfusionsparameter bereits etabliert. Sie finden nicht nur in Follow-up Studien, sondern auch in Querschnittstudien zur Diskriminierung von Krankheitsstadien und/oder der Unterscheidung krank vs. gesund Anwendung. Die meisten Studien wurden bisher bei der rA durchgeführt. Bisher fanden die Parameter REE55 und RER dabei Anwendung (Ostergaard, Stoltenberg et al. 1998, Cimmino, Innocenti et al. 2003). Für diese Parameter konnte eine Korrelation mit den Ergebnissen von Ultraschalluntersuchungen (PDUS und Contrast enhanced PDUS) gezeigt werden (Szkudlarek, Court-Payen et al. 2001, Szkudlarek, Court-Payen et al. 2003, Fukuba, Yoshizako et al. 2013).

3.9 Klinische Evaluation der Psoriasis an den Händen

Um darzustellen, in wie weit die Hautbefunde den FOI Bildern entsprechen, wurden für alle Patienten Fusionsbilder aus den Summationsbildern und hochauflösenden digitalen Fotografien der Hände angefertigt. Auf diesen zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung der Hautbefunde mit den Summationsbildern. In Abbildung 2 und 3 sind exemplarische Beispiele dargestellt.



Abbildung 2: 33-jähriger PsA Patient (digitale Fotografie, Summationsbild, Fusionsbild)



Abbildung 3: 53-jährige PsA Patientin (digitale Fotografie, Summationsbild, Fusionsbild)

Eine quantitative Bewertung der Hautbefunde wurde in Anlehnung an den Psoriasis Area and Severity Index (PASI) erstellt. Der PASI wurde im Jahre 1978 im Rahmen einer Studie zur Evaluation eines Retinoid zur Therapie der Psoriasis etabliert (Fredriksson and Pettersson 1978). Jeder Psoriasis-Herd, der in Projektion auf einem der Hand- oder Fingergelenke lag, wurde berücksichtigt. Gewertet wurden die Kategorien Rötung, Schuppung und Erhabenheit, wobei für jede Kategorie ein Wert von 0-4 vergeben wurde. Für jedes betroffene Gelenk ergibt sich somit ein Summationsscore, der von 0-12 reichen kann. Die Größe der befallenen Gesamtfläche wurde nicht in die Wertung miteinbezogen. Hautbefunde, die sich nicht über Gelenken befanden, wurden ebenso nicht berücksichtigt.

3.10 Evaluation des triangulären Signals und des Bischofsstabzeichens



Abbildung 4: „Bischofsstabzeichen“ und trianguläres Signal im zeitlichen Summationsbild: Trianguläres Signal (roter Kreis, Strahl 3 rechts und links) und „Bischofsstabzeichen“ (gelber Kreis, Strahl 2 rechts und links)

Das trianguläre Signal und das „Bischofsstabzeichen“ wurden in einem PsA-Kollektiv, einem rA-Kollektiv, einem gemischten Kontrollkollektiv und einem Kontrollkollektiv mit jungen Patienten bewertet. Es wurden sowohl das zeitliche Summationsbild als auch die dynamische Bildersequenz beurteilt. Gewertet wurden die Strukturen, wenn sie in der Farbenpalette „rainbow“ in der Farbe Rot erschienen. In der dynamischen Auswertung wurde jedes trianguläre

und „bischofsstabsförmige“ Signal gewertet, welches im Laufe der 360 Bilder auftrat und in der Farbe Rot erschien. Ebenso wurde die Häufigkeit wenigstens eines der beiden Signale erfasst. Neben der qualitativen Erfassung wurde in der Auswertung der dynamischen Bilder die Signaldauer sowie Start- und Endzeitpunkt der Zeichen in der dynamischen Auswertung erfasst.

Die Auswertung wurde von zwei erfahrenen Auswertern der ICG-verstärkten optischen Bildgebung im Konsensus durchgeführt. Beispiele für ein trianguläres Signal und ein „Bischofsstabzeichen“ sind in Abbildung 4 zu finden.

3.11 Statistische Auswertung

Die Daten der quantitativen Auswertung wurden mit Hilfe von SPSS © (Version 23, IBM, Ehningen, Deutschland) analysiert. Zur Auswertung von Mittelwertunterschieden wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. P-Werte von $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Vor jedem t-Test wurde ein Levene Test der Varianzgleichheit durchgeführt. Bei einer Signifikanz $> 0,05$ wurde Varianzgleichheit angenommen.

Zur Korrelationsanalyse des Zusammenhangs der quantitativen Daten des FOI und dem vergebenen PASI wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_{sp}) angewandt. Dabei wurden

Werte von $0 < r_{sp} \leq 0,2$ als keine, $0,2 < r_{sp} \leq 0,4$ als schwache, $0,4 < r_{sp} \leq 0,8$ als deutliche und $0,8 < r_{sp} \leq 1$ als hohe Korrelation interpretiert.

Der Chi²-Test nach Pearson wurde zur Überprüfung der Unabhängigkeit kategorialer Variablen verwendet. Dieser Test wurde zur Beurteilung

- des FOI Befundes und dem Vorhandensein eines Hautbefundes
- des FOI Befundes und dem modifizierten PASI Score und
- des Signalauftretens (BZ und TZ) und der Krankheitsentität

benutzt. Bei Auftreten von Erwartungswerten kleiner 5 wurde für 2x2 Tabellen der exakte Test nach Fisher angewandt.

4 Ergebnisse

4.1 Die ICG verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung in der Beurteilung der Psoriasisarthritis unabhängig von psoriatischen Hautveränderungen (PsA), Kollektiv 1

4.1.1 Kollektiv

Das Kollektiv bildeten 21 Patienten mit PsA [10 Frauen (47,7 %), 11 Männer (52,3 %)] mit einem mittleren Alter von $55,0 \pm 10,8$ Jahren. Insgesamt wurden 628 Gelenke befundet.

Die Patientendaten sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei 1/21 Patienten konnten Antikörper gegen cyclische citrullinierte Proteine (ACPA) nachgewiesen werden, aufgrund der eindeutigen Hautveränderungen wurde der Patient als Psoriasisarthritis-Patient klassifiziert. Die BSG war deutlich, das CRP mäßig erhöht. Die Krankheitsaktivität war, gemessen am DAS28-BSG und am DAS-CRP, als mittelgradig zu bewerten. Sowohl im Clinical Disease Activity Index (CDAI) als auch im Simple Disease Activity Index (SDAI) wurde die Krankheitsaktivität als niedriggradig eingestuft. Mit einem HAQ-Score von 0,67 lagen nur geringgradige Funktionseinschränkungen vor, der FFbH lag bei 78,45 % im Sinn einer mäßigen Funktionseinschränkung. Der Tender Joint Count (TJC) mit $4,43 \pm 4,77$ und der Swollen Joint Count (SJC) mit $2,76 \pm 3,25$ waren niedrig.

Es wurden Synovitiden und Tenosynovitiden berücksichtigt. Die Auswertung erfolgte in diesem Kollektiv unabhängig vom Vorliegen psoriatischer Hautveränderungen. Eine systematische Dokumentation des Hautbefundes erfolgte nicht.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Alter in a	55,0	10,8	57,0	29,0	71,0
BSG in mm	35,7	24,4	32,0	7,0	85,0
CRP in mg/dl	0,8	1,1	0,5	0,0	4,3
RF in IU/ml	0	0	0	0	0
ACPA in RE/ml	0,44	1,04	0,00	0,00	4,00
DAS28 BSG (0-9,4)	4,05	1,05	4,13	2,45	5,65
DAS28 CRP (0-9,4)	2,84	1,02	2,95	1,13	4,44
HAQ	0,67	0,58	0,63	0,00	1,75
FFbH	78,45	19,11	83,50	36,00	100,00
SDAI (0-86)	3,60	6,11	0,00	0,00	19,30
CDAI (0-76)	3,47	5,89	0,00	0,00	18,70
VAS - Patient in mm	43,00	23,57	47,00	5,00	82,00
VAS - Schmerz in mm	39,71	25,53	41,00	3,00	99,00
VAS - Arzt in mm	32,35	20,88	35,00	2,00	82,00
Morgensteifigkeit in h	0,39	0,45	0,20	0,00	1,50
Therapiedauer in a	0,60	1,62	0,00	0,00	7,00
TJC (0-28)	4,43	4,77	4,00	0,00	19,00
SJC (0-28)	2,76	3,25	1,00	0,00	11,00

Tabelle 1: Deskriptive Statistik Kollektiv 1 (Psoriasisarthritis unabhängig vom Hautbefund) (BSG=Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C reaktives Peptid, RF=Rheumafaktor, ACPA= Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine, DAS 28= Disease activity score, HAQ= Health Assessment Questionnaire, FFbH=Funktionsfragebogen Hannover, SDAI= Simplified Disease Activity Score, CDAI=Clinical Disease Activity Index, VAS= Visuelle Analogskala, TJC= tender joint count, SJC= swollen joint count)

Abbildung 5 gibt die absolute Anzahl der MRT Gelenk-Befunde des Kollektivs aufgeschlüsselt nach Tenosynovitis / Synovitis und nach Entzündungsgrad wieder:

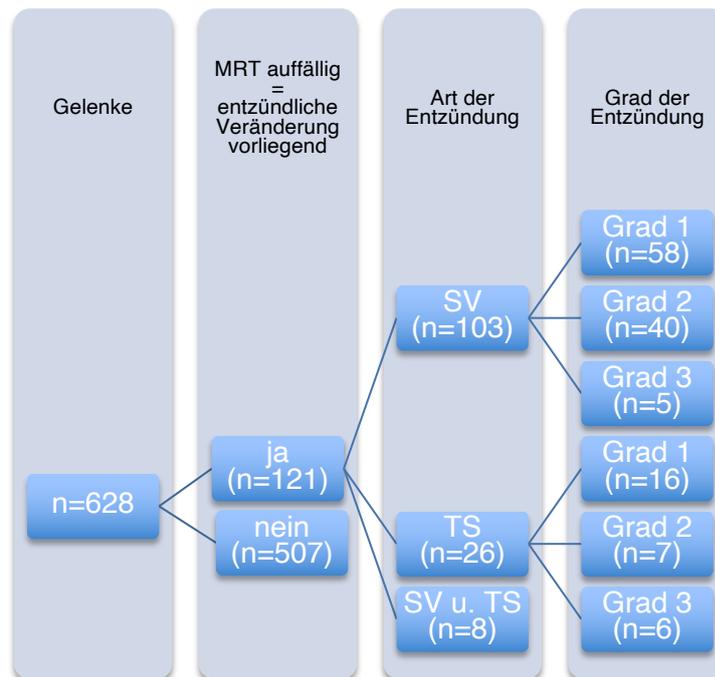


Abbildung 5: Verteilung der MRT-Befunde nach Diagnose und Schweregrad (SV=Synovitis, TS=Tenosynovitis)

Von insgesamt 628 Gelenken waren 121 (19,3 %) in der MRT auffällig (Tenosynovitis und/oder Synovitis nachgewiesen). Von diesen 121 Gelenken wurden 103 (85,1 %) als Synovitis gewertet. 58 (56,3 %) dieser 103 Gelenke wiesen eine Synovitis Grad 1, 40 (38,8 %) eine Synovitis Grad 2 und sechs (4,9 %) eine Synovitis Grad 3 auf. 26 Gelenke wiesen eine Tenosynovitis auf. 16 (61,5 %) dieser Gelenke zeigten eine Grad 1 Tenosynovitis, sieben (26,9 %) eine Grad 2 Tenosynovitis und 6 (23,1 %) eine Tenosynovitis Grad 3. Bei acht Gelenken (1xPIP; 2xMCP; 5xHW) wurde sowohl eine Synovitis als auch eine Tenosynovitis beschrieben. Das Befallsmuster dieser Gelenke ist in nachfolgender Abbildung dargestellt.

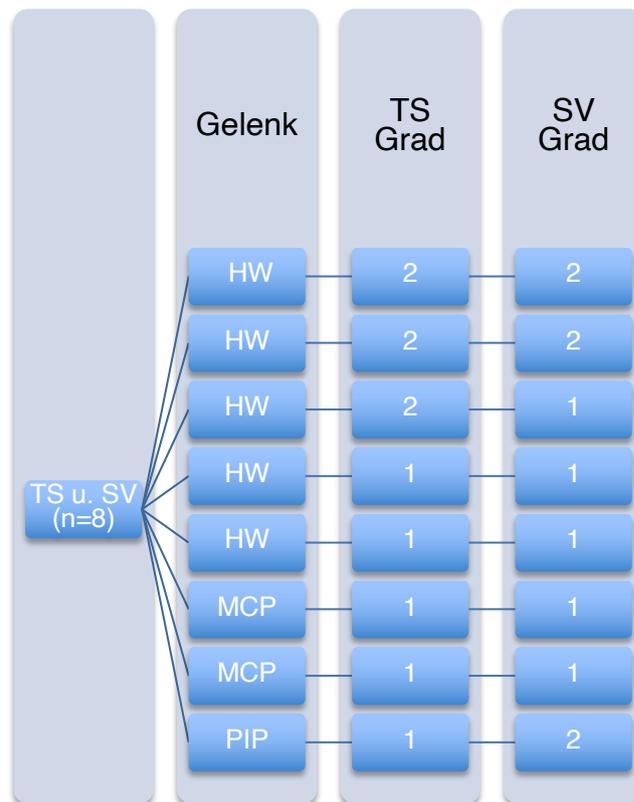


Abbildung 6: Gelenke mit synchron vorliegender Synovitis und Tenosynovitis, Graduierung nach Entzündungsgrad (SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)

Die Tabellen 2-4 zeigen die absoluten Häufigkeiten pro Gelenkgruppe der in der MRT und in der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung erfassten Befunde. Diese wurden getrennt nach Synovitis, Tenosynovitis und Synovitis und/oder Tenosynovitis (=auffälliger Gelenkbefund) abgebildet. Die Beurteilung in der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung ist für jeden Auswerter (A1-3) getrennt wiedergegeben.

Tabelle 2 zeigt die Verteilung auffälliger MRT und FOI-Befunde (Synovitis und/oder Tenosynovitis) nach Gelenkgruppen. Bei synchronem Auftreten einer Synovitis und einer Tenosynovitis wurde die Entität mit dem stärkeren Entzündungsgrad gewertet.

		Synovitis /Tenosynovitis (=auffälliger Gelenkbefund)															
		Grad 0 (=keine Entzündung)				Grad 1				Grad 2				Grad 3			
Gelenk	Anzahl	MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI		
			A1	A2	A3		A1	A2	A3		A1	A2	A3		A1	A2	A3
DIP	167	157	159	158	147	7	4	4	16	2	2	3	2	1	2	2	2
PIP	167	129	133	137	111	13	17	13	34	20	11	10	13	5	6	7	9
MCP	210	171	167	158	164	27	13	34	28	9	24	13	15	3	6	5	3
HW	42	16	29	28	22	17	6	7	10	9	7	6	6	0	0	1	4
IP	42	34	41	39	36	3	0	2	5	4	1	1	1	1	0	0	0
Gesamt:	628	507	529	520	480	67	40	60	93	44	45	33	37	10	14	15	18

Tabelle 2: Häufigkeiten der entzündlichen Gelenkveränderungen aufgeteilt nach Gelenkgruppen und aufgeschlüsselt nach Untersuchungsmodalität, Einschluss aller Gelenke (A=Auswerter)

Im FOI identifizierte Auswerter 1: 99 auffällige Gelenkbefunde (Grad 1: n=40, Grad 2: n=45, Grad 3: n=14), Auswerter 2: 108 auffällige Gelenkbefunde (Grad 1: n=60, Grad 2: n=33, Grad 3: n=15) und Auswerter 3: 148 auffällige Gelenkbefunde (Grad 1: n=93, Grad 2: n=37, Grad 3: n=18). In der MRT wurden insgesamt 121 auffällige Gelenkbefunde diagnostiziert (Grad 1: n=67, Grad 2: n=44, Grad 3: n=10).

Tabelle 3 zeigt die Verteilung der in der MRT und im FOI diagnostizierten Synovitiden nach Gelenkgruppen.

		Synovitis															
		Grad 0 (=keine Synovitis)				Grad 1				Grad 2				Grad 3			
Ge- lenk	An- zahl	MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI		
			A1	A2	A3		A1	A2	A3		A1	A2	A3		A1	A2	A3
DIP	167	163	159	158	147	3	4	4	16	1	2	3	2	0	2	2	2
PIP	167	134	133	137	111	10	17	13	34	19	11	10	13	4	6	7	9
MCP	210	176	167	158	164	25	13	34	28	8	24	13	15	1	6	5	3
HW	42	17	29	28	22	17	6	7	10	8	7	6	6	0	0	1	4
IP	42	35	41	39	36	3	0	2	5	4	1	1	1	0	0	0	0
Ge- samt:	628	525	529	520	480	58	40	60	93	40	45	33	37	5	14	15	18

Tabelle 3: Häufigkeiten der Synovitiden im FOI und in der MRT nach Gelenkgruppen differenziert, Tenosynovitiden als Grad 0 erfasst (A=Auswerter)

Im FOI identifizierte Auswerter 1: 99 Synovitiden (Grad 1: n=40, Grad 2: n=45, Grad 3: n=14), Auswerter 2: 108 Synovitiden (Grad 1: n=60, Grad 2: n=33, Grad 3: n=15) und Auswerter 3: 148 Synovitiden (Grad 1: n=93, Grad 2: n=37, Grad 3: n=18). In der MRT wurden insgesamt 103 Synovitiden diagnostiziert (Grad 1: n=58, Grad 2: n=40, Grad 3: n=5).

Tabelle 4 Tabelle zeigt die Verteilung, der in der MRT und im FOI diagnostizierten, Tenosynovitiden nach Gelenkgruppen.

		Tenosynovitis															
		Grad 0 (=keine Tenosynovitis)				Grad 1				Grad 2				Grad 3			
Ge- lenk	An- zahl	MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI		
			A1	A2	A3		A1	A2	A3		A1	A2	A3		A1	A2	A3
DIP	167	161	166	166	166	4	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1
PIP	167	161	166	166	166	4	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1
MCP	210	203	210	210	210	4	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0
HW	42	36	42	42	42	3	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
IP	42	41	42	42	42	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Ge- samt:	628	602	626	626	626	15	0	0	0	6	0	0	0	5	2	2	2

Tabelle 4: Häufigkeiten der Tenosynovitiden im FOI und in der MRT nach Gelenkgruppen differenziert, Synovitiden als Grad 0 erfasst (A=Auswerter)

Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied in den Häufigkeiten der diagnostizierten Tenosynovitiden. In der ICG-verstärkten optischen Bildgebung wurden je Auswerter nur zwei Tenosynovitiden diagnostiziert (1x DIP, 1x PIP), wohingegen in der MRT 26 Tenosynovitiden erkannt wurden (Grad 1: n=15, Grad 2: n=6, Grad 3: n=5). Die im FOI erkannten Tenosynovitiden wurden alle als Grad 3 bewertet.

4.1.2 Psoriasisarthritis: Semiquantitative Auswertung

Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV) und negativ prädiktiver Wert (NPV) wurden in Bezug auf die Referenzmethode kontrastmittelverstärkte 3,0-Tesla-MRT bestimmt. Die FOI-Auswertung erfolgte durch drei unabhängige Auswerter. In der folgenden Auswertung wurde eine Differenzierung ohne Unterscheidung von Synovitis und Tenosynovitis (= auffälliger Gelenkbefund) und jeweils getrennt für Synovitis und Tenosynovitis durchgeführt. Dabei wurde die jeweils andere Entität ausgeschlossen. Bei der Auswertung der Tenosynovitiden wurden von den Auswertern der ICG-gestützten optischen Bildgebung fälschlicherweise als Synovitis gewertete Tenosynovitiden als richtig positiv gewertet. Wie in Tabelle 4 zu erkennen und oben beschrieben ist, wurden von allen drei Auswertern tatsächlich je nur zwei Tenosynovitiden erkannt und als solche bezeichnet.

Folgende Abbildung gibt die Sensitivität, die Spezifität, den negativ prädiktiven Wert und den positiv prädiktiven Wert des FOI für einen in der Referenzmethode auffälligen Befund an. Dieser ist als Synovitis und/oder Tenosynovitis definiert. Insgesamt wurden alle der 628 Gelenke miteinbezogen.

Für einen auffälligen Gelenkbefund zeigten sich Sensitivitäten von 35,5 % (95 % CI 27,6-44,4 %), 35,5 % (95 % CI 27,6-44,4 %) und 47,9 % (95 % CI 39,2-56,8 %), Spezifitäten von 89,0 % (95 % CI 86,0-91,4 %), 87,2 % (95 % CI 84,0-89,8 %) und 82,2 % (95 % CI 78,7-85,3 %), positiv prädiktive Werte von 39,2 % bis 43,4 % und negativ prädiktive Werte von 85,0 %-86,9 %.

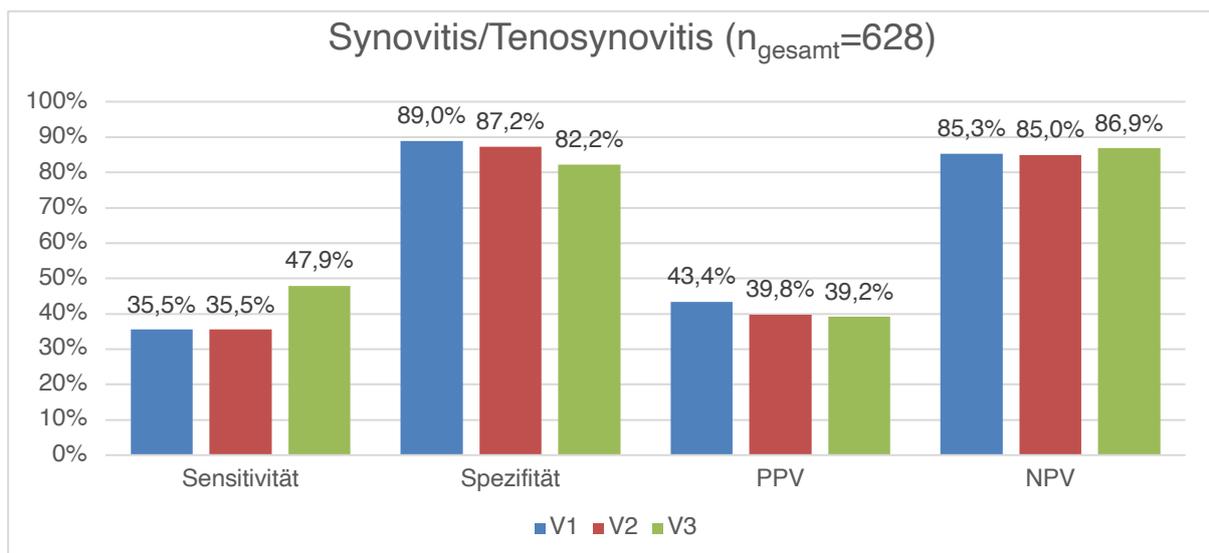


Abbildung 7: Sensitivität/Spezifität/PPV (positiv prädiktiver Wert)/NPV (negativ prädiktiver Wert), Synovitis und Tenosynovitis eingeschlossen (= auffälliger Gelenkbefund), V= Viewer/Auswerter

Es folgt die entsprechende Vierfeldertafel:

	A1		A2		A3		Gesamt
	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	
MRT-	451	56	442	65	417	90	507
MRT+	78	43	78	43	63	58	121
	529	99	520	108	480	148	628

Tabelle 5: Vierfeldertafel Synovitis und/oder Tenosynovitis (= auffälliger Gelenkbefund) Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter

Folgende Abbildung gibt die Sensitivität, Spezifität, den negativ prädiktiven Wert und den positiv prädiktiven Wert des FOI für einen in der Referenzmethode als Synovitis bestätigten Befunde an. Die Tenosynovitiden wurden in der Bewertung ausgeschlossen, somit wurden 602 Gelenke berücksichtigt.

Für die Synovitiden zeigten sich Sensitivitäten von 41,1 % (95 % CI 31,7-51,1 %), 40,0 % (95 % CI 30,7-50,0 %) und 51,6 % (95 % CI 41,7-61,4 %), Spezifitäten von 89,0 % (95 % CI 85,9-91,4 %), 87,2 % (95 % CI 84,0-89,8 %) und 82,2 % (95 % CI 78,7-85,3 %), positiv prädiktive Werte von 35,3 % bis 41,1 % und negativ prädiktive Werte von 88,6 %-90,1 %.

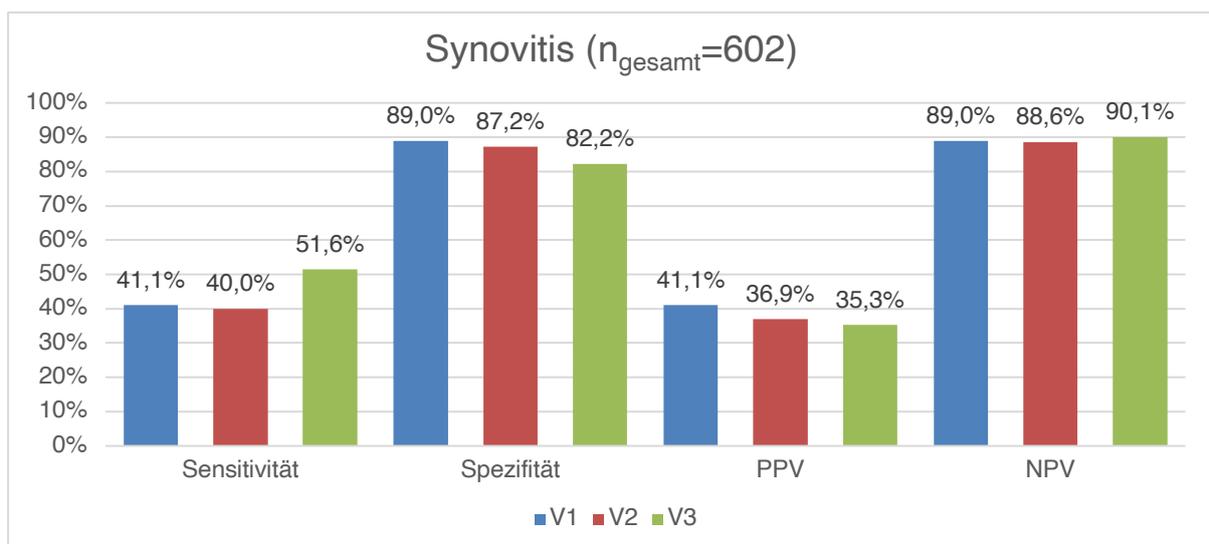


Abbildung 8: Sensitivität/Spezifität/ PPV (positiv prädiktiver Wert)/NPV (negativ prädiktiver Wert), Synovitis eingeschlossen, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), V= Viewer/Auswerter

Es folgt die entsprechende Vierfeldertafel:

	A1		A2		A3		Gesamt
	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	
MRT-	451	56	442	65	417	90	507
MRT+	56	39	57	38	46	49	95
	507	95	499	103	463	139	602

Tabelle 6: Vierfeldertafel Synovitis, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter

Folgende Abbildung gibt die Sensitivität, die Spezifität, den negativ prädiktiven Wert und den positiv prädiktiven Wert des FOI für in der Referenzmethode als Tenosynovitis bestätigte Befunde an. Die Synovitiden wurden aus der Bewertung ausgeschlossen, somit wurden 525 Gelenke berücksichtigt.

Für die Tenosynovitiden zeigten sich Sensitivitäten von 16,7 % (95 % CI 5,8-39,2 %), 16,7 % (95 % CI 5,8-39,2 %) und 27,8 % (95 % CI 12,5-50,9 %), Spezifitäten von 89,0 % (95 % CI 85,9-91,4 %), 87,2 % (95 % CI 84,0-89,8 %) und 82,2 % (95 % CI 78,7-85,3 %), positiv prädiktive Werte von 4,4 % bis 4,3 % und negativ prädiktive Werte von 96,7 %-97,0 %. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass fälschlich im FOI als Synovitis bezeichnete Tenosynovitiden dennoch als richtig positiv gewertet wurden.

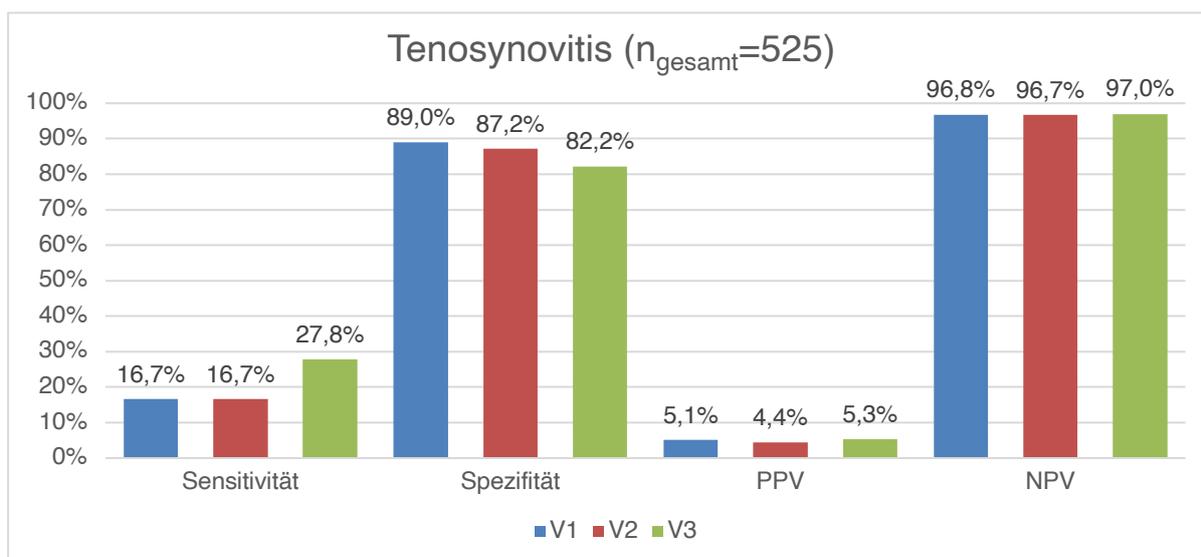


Abbildung 9: Sensitivität/Spezifität/ PPV (positiv prädiktiver Wert)/NPV (negativ prädiktiver Wert), Tenosynovitis eingeschlossen, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), V= Viewer/Auswerter

Es folgt die entsprechende Vierfeldertafel:

	A1		A2		A3		Gesamt
	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	
MRT-	451	56	442	65	417	90	507
MRT+	15	3	15	3	13	5	18
	466	59	457	68	430	95	525

Tabelle 7: Vierfeldertafel Tenosynovitis, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A=Auswerter

In einer weiteren Subanalyse sollte der Einfluss des Synovitisgrades auf die Sensitivität dargestellt werden. Für diese Auswertung wurden die Tenosynovitiden ausgeschlossen. Eine separate Auswertung für die Tenosynovitiden erfolgte nicht, da die Fallzahlen bereits ab dem mittleren Entzündungsgrad (Grad=2) niedrig sind. Die Spezifitäten entsprechen denen aus Abbildung 8.

			A1 FOI		A2 FOI		A3 FOI		gesamt
			negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	
Synovi- tis Grad	1	MRT negativ	451	56	442	65	417	90	507
		positiv	36	17	36	17	29	24	53
		gesamt	487	73	478	82	446	114	560
	2	MRT negativ	451	56	442	65	417	90	507
		positiv	19	18	19	18	16	21	37
		gesamt	470	74	461	83	433	111	544
	3	MRT negativ	451	56	442	65	417	90	507
		positiv	1	4	2	3	1	4	5
		gesamt	452	60	444	68	418	94	512
	1-3	MRT negativ	451	56	442	65	417	90	507
		positiv	56	39	57	38	46	49	95
		gesamt	507	95	499	103	463	139	602

Tabelle 8: Vierfeldertafel Synovitis, differenziert nach Entzündungsgrad der Referenzmethode MRT, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter

Für alle Auswerter der ICG-verstärkten optischen Bildgebung zeigte sich bei ansteigenden Entzündungsgraden eine Zunahme der Sensitivität: Auswerter 1 (Grad 1: 32,1 % (95 % CI 21,1-45,5 %), Grad 2: 48,6 % (95 % CI 33,5-64,1 %), Grad 3: 80,0 % (95 % CI 37,6-96,4 %)), Auswerter 2 (Grad 1: 32,1 % (95 % CI 21,1-45,5 %), Grad 2: 48,6 % (95 % CI 33,5-64,1 %), Grad 3: 60,0 % (95 % CI 23,1-88,2 %)) und Auswerter 3 (Grad 1: 45,3 % (95 % CI 32,7-58,6 %), Grad 2: 56,8 % (95 % CI 40,9-71,3 %), Grad 3: 80,0 % (95 % CI 37,6-96,4 %)). Die Sensitivität bei den Grad 1 Läsionen lag für alle Auswerter unter dem Niveau für alle Synovitiden (Grad 1-3): Auswerter 1: 32,1 % vs. 41,1 %, Auswerter 2: 32,1 % vs. 40,0 % und Auswerter 3: 45,3 % vs. 51,6 %.

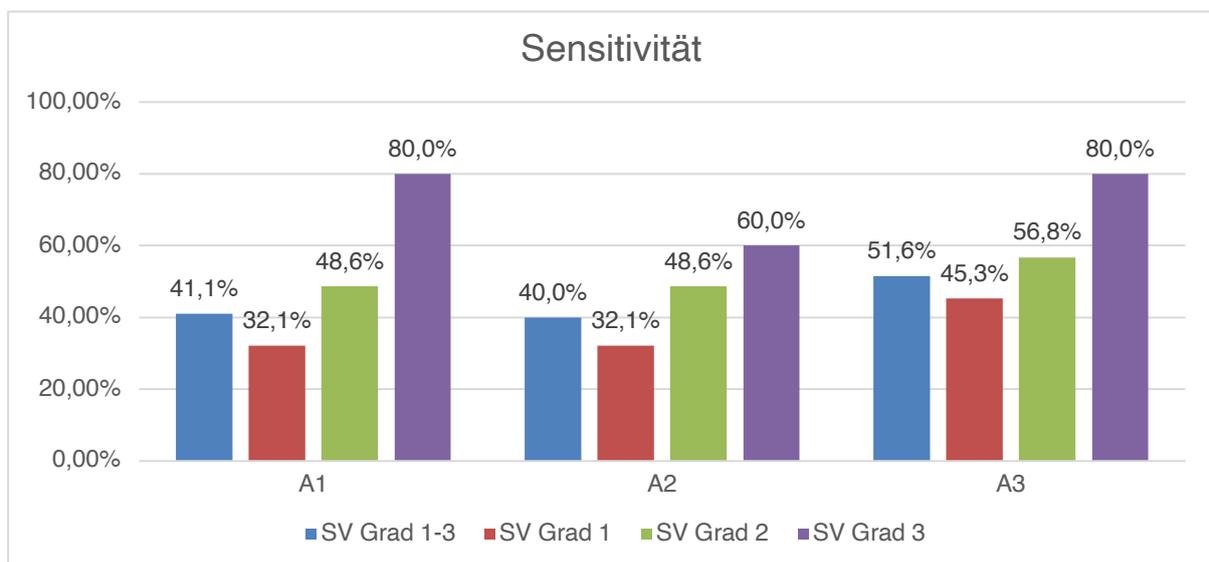


Abbildung 10: Sensitivität in Abhängigkeit des in der Referenzmethode MRT bestimmten Entzündungsgrads, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter, SV= Synovitis

Abschließend erfolgte eine graphische Auswertung der Sensitivität, der Spezifität, des positiv prädiktiven Wertes und des negativen prädiktiven Wertes für jede Gelenkgruppe. Diese Auswertung erfolgte für die Subgruppen auffälliger Gelenkbefund (Synovitis und/oder Tenosynovitis) sowie Synovitis.

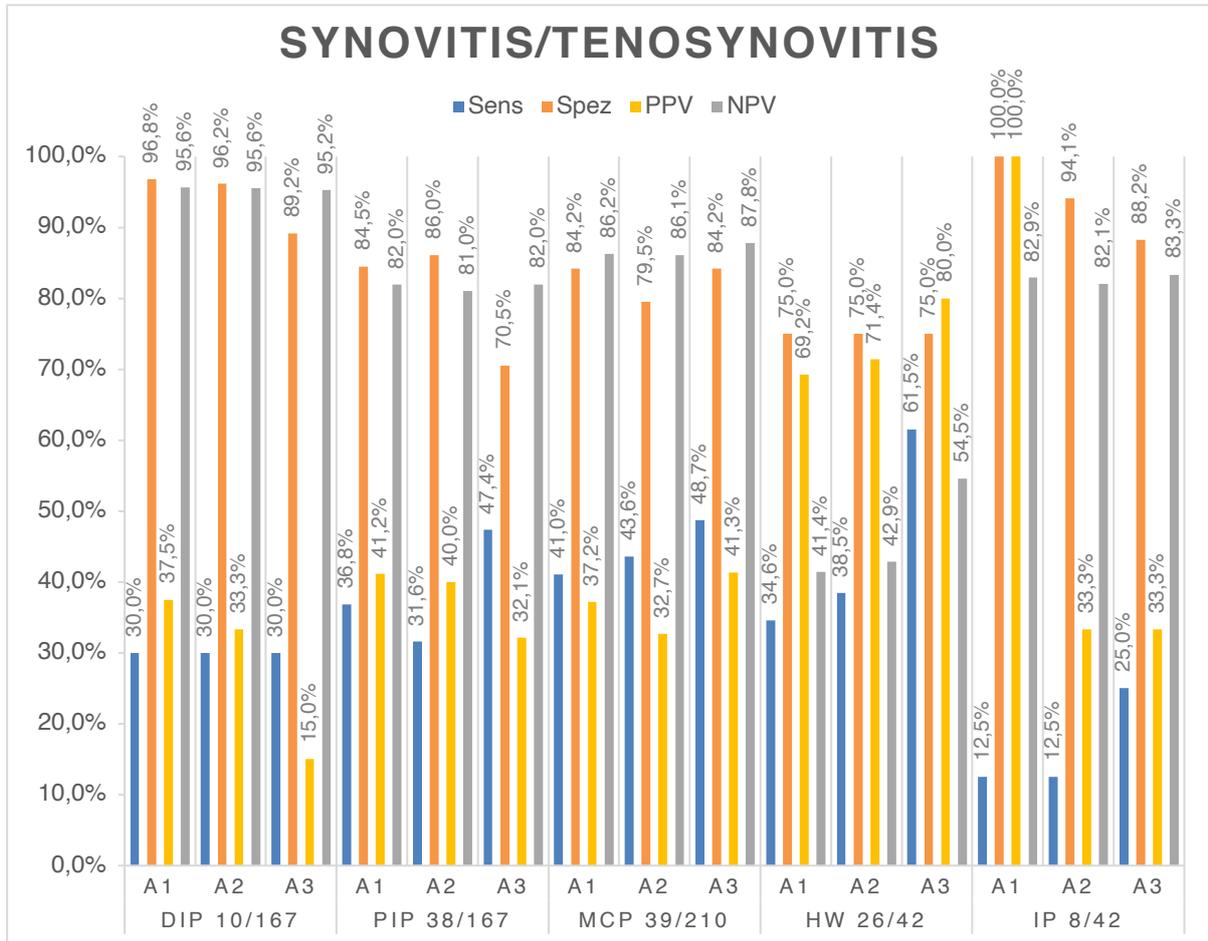


Abbildung 11: Sensitivität, Spezifität, NPV (negativ prädiktiver Wert) und PPV (positiv prädiktiver Wert) differenziert nach Gelenkgruppen, Synovitis und Tenosynovitis eingeschlossen, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter

Es zeigte sich eine Sensitivität von 30 % für die DIP, von 31,6 %-47,4 % für PIP, von 41,0 %-48,7 % für die MCP, von 34,6 %-61,5 % bei den HW und von 12,5 %-25,0 % bei den IP.

Die Spezifität lag für die DIP bei 89,2 %-96,8 %, von 70,5 %-86,0 % für PIP, von 79,4 %-84,2 % für die MCP, bei 75 % bei den HW und von 88,2 %-100,0 % bei den IP.

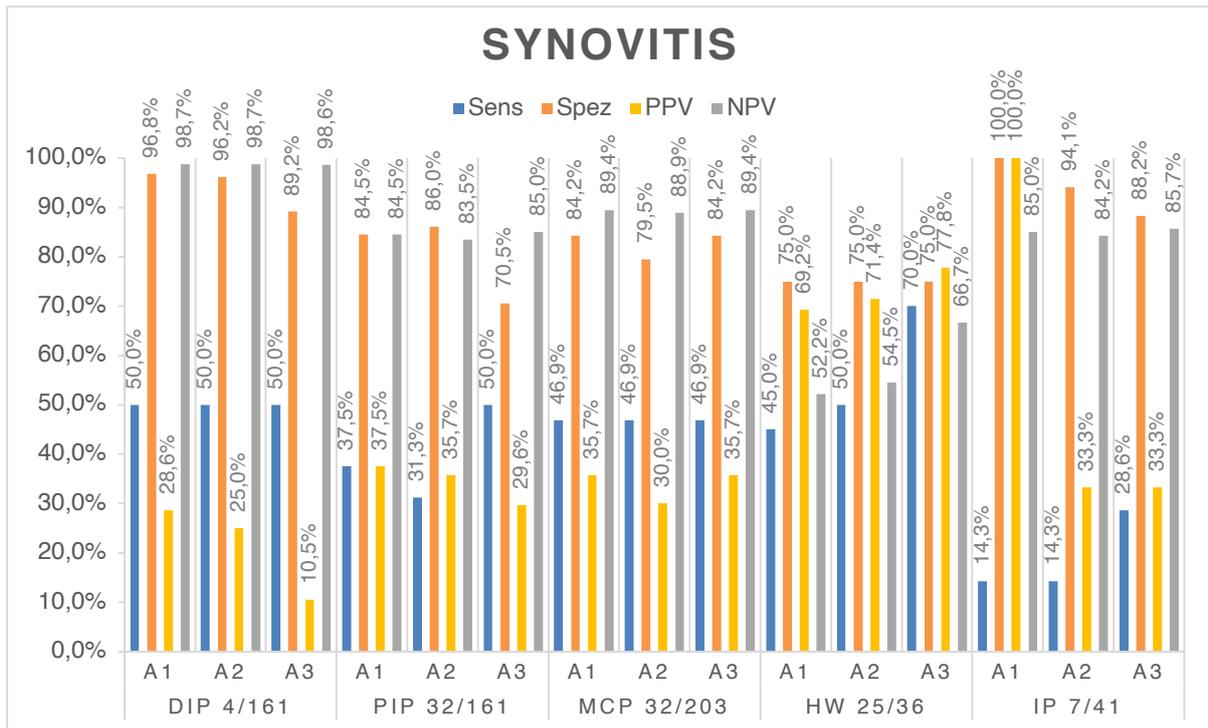


Abbildung 12: Sensitivität, Spezifität, NPV (negativ prädiktiver Wert) und PPV (positiv prädiktiver Wert) differenziert nach Gelenkgruppen, Tenosynovitis ausgeschlossen, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter

Es zeigte sich eine Sensitivität von 50 % für die DIP, von 31,3 %-50,0 % für PIP, von 46,9 % für die MCP, von 45,0 %-54,5 % bei den HW und von 14,3 %-28,6 % bei den IP.

Die Spezifität lag für die DIP bei 89,2 %-96,8 %, von 70,5 %-86,0 % für PIP, von 79,4 %-84,2 % für die MCP, bei 75 % bei den HW und von 88,2 %-100,0 % bei den IP.

4.1.3 Quantitative Signalanalyse

In der quantitativen Analyse wurden die erhobenen Parameter der FOI-Auswertung evaluiert. Als Referenzmethode diente die MRT. Die quantitativen Parameter der Signalanalyse der ICG-verstärkten optischen Bildgebung wurden in verschiedenen Paarungen hinsichtlich eines signifikanten Signalunterschiedes (siehe unten) untersucht. Es erfolgte ein t-Test für unabhängige Stichproben:

1. Entzündliche Veränderungen in der MRT („MRT 1“) vs. keine entzündlichen Veränderungen in der MRT („MRT 0“) (Synovitis und/oder Tenosynovitis)
2. Synovitis in der MRT („MRT SV 1“) vs. keine Synovitis in der MRT („MRT SV 0“) (Tenosynovitis ausgeschlossen)
3. Tenosynovitis in der MRT („MRT TS1“) vs. keine Tenosynovitis in der MRT („MRT TS 0“) (Synovitis ausgeschlossen)
4. Synovitis nur Grad 1, oder nur Grad 2, oder nur Grad 3 in der MRT („MRT SV Grad 1, 2, oder 3“) vs. keine Synovitis in der MRT (MRT SV 0) (Tenosynovitis ausgeschlossen)

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse des t-Tests wiedergegeben. Die Auswertung erfolgte sowohl für alle Gelenke als auch unter Ausschluss der HW und IP sowie für jede der einzelnen Gelenkgruppen separat (HW, MCP, IP, PIP, DIP). Die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen sind im Anhang zu finden (Tabellen 39-44). Der Ausschluss der HW und IP erfolgte probatorisch, da in der visuellen Durchsicht der Signal-Zeit-Kurven ein überdurchschnittliches Signal für die IP und ein unterdurchschnittliches Signal für die HW auffiel.

Alle Gelenke							
	AUC total	AUC120	REE55	RERmax	MSI	SloV	TTP
MRT 0 vs. 1	<0,001	<0,001	<0,001	0,025	0,048	0,785	0,508
MRT SV 0 vs. 1	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,002	0,141	0,002
MRT TS 0 vs. 1	0,730	0,865	0,357	0,788	0,460	0,150	0,234
MRT SV Grad 0 vs. 1	0,002	0,004	0,175	0,045	0,027	0,176	0,005
MRT SV Grad 0 vs. 2	<0,001	0,002	<0,001	0,025	0,065	0,592	0,362
MRT SV Grad 0 vs. 3	0,011	0,009	0,032	0,030	0,055	0,397	0,369

Tabelle 9: t-Test, alle Gelenke, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund) (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)

Unter Einbezug aller Gelenke zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte für die Tenosynovitis für alle erfassten Parameter. Für den Parameter Slope Value konnte für keine Auswertung ein signifikantes Ergebnis ermittelt werden.

Ohne HW und IP							
	AUC total	AUC120	REE55	RERmax	MSI	SloV	TTP
MRT 0 vs. 1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,038	0,003
MRT SV 0 vs. 1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	<0,001
MRT TS 0 vs. 1	0,588	0,284	0,094	0,589	0,988	0,295	0,816
MRT SV Grad 0 vs. 1	0,003	<0,001	0,107	<0,001	<0,001	0,007	<0,001
MRT SV Grad 0 vs. 2	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,004	0,138	0,392
MRT SV Grad 0 vs. 3	0,003	0,003	0,012	0,013	0,030	0,349	0,375

Tabelle 10: t-Test, Ausschluss IP und HW, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, Änderungen zu Tabelle 9 mit hervorgehobenem Rahmen markiert, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)

Unter probatorischem Ausschluss der HW und IP zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie unter Einbezug aller Gelenke. Die Veränderungen zum Einschluss aller Gelenke sind mit einem Rahmen markiert. Der Parameter Slope Value wird für einige Auswertungen signifikant.

Nur HW							
	AUC total	AUC120	REE55	RERmax	MSI	SloV	TTP
MRT 0 vs. 1	0,679	0,571	0,702	0,554	0,567	0,686	0,916
MRT SV 0 vs. 1	0,149	0,072	0,086	0,087	0,094	0,457	0,237
MRT TS 0 vs. 1*	0,696	0,630	0,816	0,866	0,910	0,562	0,267
MRT SV Grad 0 vs. 1	0,178	0,227	0,172	0,232	0,230	0,690	0,598
MRT SV Grad 0 vs. 2	0,285	0,054	0,126	0,088	0,116	0,336	0,020
MRT SV Grad 0 vs. 3	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 11: t-Test, nur HW, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, * nur eine Gelenk, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund) (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)

Bei den Handgelenken zeigte sich ein signifikanter Unterschied nur für den Parameter TTP in der Auswertung der Synovitiden Grad 2 vs. Grad 0. Alle anderen Parameter und Auswertungen zeigten kein signifikantes Ergebnis.

Nur IP							
	AUC total	AUC120	REE55	RERmax	MSI	SloV	TTP
MRT 0 vs. 1	0,714	0,188	0,369	0,253	0,119	0,528	0,231
MRT SV 0 vs. 1	0,549	0,637	0,965	0,626	0,368	0,871	0,73
MRT TS 0 vs. 1*	0,006	0,004	0,005	0,027	0,018	0,137	<0,001
MRT SV Grad 0 vs. 1	0,220	0,438	0,822	0,418	0,623	0,236	0,391
MRT SV Grad 0 vs. 2	0,791	0,198	0,89	0,171	0,096	0,216	0,786
MRT SV Grad 0 vs. 3	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 12: t-Test, nur IP, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, * nur ein Gelenk, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)

Bei den IP zeigten sich nur in der Auswertung der Tenosynovitis signifikante Ergebnisse. Alle anderen Auswertungen ergaben nicht signifikante Unterschiede der ermittelten Messwertmittelwerte. Einschränkend sei angemerkt, dass nur ein IP-Gelenk eine Tenosynovitis aufwies.

nur MCP							
	AUC total	AUC120	REE55	RERmax	MSI	SloV	TTP
MRT 0 vs. 1	0,227	0,068	0,262	0,101	0,081	0,241	0,170
MRT SV 0 vs. 1	0,175	0,044	0,369	0,039	0,026	0,059	0,001
MRT TS 0 vs. 1	0,736	0,953	0,555	0,592	0,498	0,223	0,222
MRT SV Grad 0 vs. 1	0,724	0,057	0,795	0,025	0,009	0,005	<0,001
MRT SV Grad 0 vs. 2	0,031	0,516	0,025	0,830	0,920	0,041	0,973
MRT SV Grad 0 vs. 3*	0,865	0,534	0,850	0,623	0,616	0,777	0,557

Tabelle 13: t-Test, nur MCP, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, * nur ein Gelenk, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)

Bei den MCP zeigte sich ein heterogenes Ergebnis. Synovitis 1 vs. 0 zeigte sich für die Parameter AUC 120, RERmax, MSI und TTP signifikant. Bei der Auswertung nach Synovitisgrad zeigten sich einige Parameter signifikant.

nur PIP							
	AUC total	AUC120	REE55	RERmax	MSI	SloV	TTP
MRT 0 vs. 1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,007	0,003
MRT SV 0 vs. 1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,001
MRT TS 0 vs. 1	0,851	0,712	0,146	0,895	0,694	0,46	0,809
MRT SV Grad 0 vs. 1	<0,001	<0,001	0,040	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
MRT SV Grad 0 vs. 2	<0,001	0,008	0,008	0,004	0,011	0,049	0,214
MRT SV Grad 0 vs. 3	0,019	0,027	0,058	0,064	0,111	0,526	0,446

Tabelle 14: t-Test, nur PIP, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)

Bei den PIP zeigte sich für die meisten Parameter ein signifikantes Ergebnis, außer in der Auswertung der Tenosynovitis, hier ergab sich für alle Parameter ein nicht signifikantes Ergebnis.

Nur DIP							
	AUC total	AUC120	REE55	RERmax	MSI	SloV	TTP
MRT 0 vs. 1	0,136	0,107	0,015	0,105	0,303	0,834	0,644
MRT SV 0 vs. 1	0,278	0,386	0,399	0,2	0,343	0,841	0,665
MRT TS 0 vs. 1	0,282	0,354	0,013	0,274	0,565	0,663	0,808
MRT SV Grad 0 vs. 1	0,607	0,396	0,898	0,122	0,227	0,466	0,549
MRT SV Grad 0 vs. 2*	0,197	0,792	0,141	0,907	0,844	0,388	0,864
MRT SV Grad 0 vs. 3	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 15: t-Test, nur DIP, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, * nur ein Gelenk, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)

Bei den DIP zeigte sich für alle Parameter, außer REE55 ein nicht signifikantes Ergebnis. Lediglich in der Auswertung auffälliger Befund vs. unauffälliger Befund und Tenosynovitis vs. blander Gelenkbefund ergaben ein signifikantes Ergebnis.

4.2 Einfluss von psoriatischen Hautveränderungen auf die Auswertung/ Beurteilung der fluoreszenzoptischen Bildgebung, Kollektiv 2

4.2.1 Kollektiv

Die Studienpopulation des Kollektiv 2 bildeten 16 PsA-Patienten [acht Frauen (50 %), acht Männer (50 %)] im Alter von 49,6±11,8 Jahren mit insgesamt 478 befundeten Gelenken (zwei Gelenke eines Patienten nach Arbeitsunfall amputiert 1 PIP, 1 DIP). Alle Patienten zeichneten sich durch mindestens eine visuell erfassbare psoriatische Hautläsion über einem der Hand- oder einem der Fingergelenke aus.

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Alter in a	49,6	11,8	53,0	29,0	73,0
BSG in mm	42,4	29,8	36,0	9,0	106,0
CRP in mg/dl	0,3	0,2	0,3	0,0	0,7
RF in IU/ml	0	0	0	0	0
ACPA in RE/ml	0,58	0,79	1,00	0,00	2,00
DAS28 BSG (0-9,4)	3,84	1,55	3,94	1,58	6,07
DAS28 CRP (0-9,4)	2,45	1,24	2,41	0,97	4,59
HAQ	0,55	0,59	0,25	0,00	1,50
FFbH	79,75	21,93	86,00	36,00	100,00
SDAI (0-86)	9,60	9,92	5,75	0,00	29,00
CDAI (0-76)	9,30	9,88	5,40	0,00	28,80
VAS - Patient in mm	31,4	28,9	22,5	0,0	80,0
VAS - Schmerz in mm	29,4	29,7	22,5	0,0	80,0
VAS - Arzt in mm	22,7	23,1	18,0	0,0	82,0
Morgensteifigkeit in h	0,21	0,36	0,00	0,00	1,00
Therapiedauer in a	0,32	0,67	0,00	0,00	2,50
TJC (0-28)	2,88	5,28	0,00	0,00	19,00
SJC (0-28)	1,38	2,22	0,00	0,00	8,00

Tabelle 16: Deskriptive Statistik Kollektiv 2 Psoriasisarthritis (BSG=Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C reaktives Peptid, RF= Rheumafaktor, ACPA= Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine, DAS 28= Disease activity score, HAQ= Health Assessment Questionnaire, FFbH=Funktionsfragebogen Hannover, SDAI= Simplified Disease Activity Score, CDAI= Clinical Disease Activity Index, VAS= Visuelle Analogskala, TJC= tender joint count, SJC= swollen joint count)

Die Patientendaten sind in Tabelle 16 dargestellt. Bei 2/16 Patienten konnten Antikörper gegen cyclische citrullinierte Proteine (ACPA) nachgewiesen werden, aufgrund der eindeutigen Hautveränderungen wurden die Patienten als Psoriasisarthritis-Patienten eingeordnet. Auffällig war, dass die BSG im Mittel deutlich und das CRP nicht erhöht war. Entsprechend war die Krankheitsaktivität, gemessen am DAS28-BSG mittelgradig und gemessen am DAS-CRP leichtgradig. Sowohl im Clinical Disease Activity Index (CDAI) als auch im Simple Disease Activity Index (SDAI) wurde die

Krankheitsaktivität als niedriggradig eingestuft. Mit einem HAQ-Score von 1,5 lagen nur geringgradige Funktionseinschränkungen vor, entsprechend lag der FFbH bei 100 % im Sinn einer fehlenden Funktionseinschränkung. Der Tender Joint Count (TJC) mit $2,88 \pm 1,32$ und der Swollen Joint Count (SJC) mit $1,38 \pm 0,55$ waren niedrig.

4.2.2 Klassifizierung der Hautbefunde

Von 478 untersuchten Gelenken zeigten 141 Gelenke visuell erfassbare psoriatische Hautveränderungen in Projektion auf Gelenke. Hiervon lagen sieben (5,0 %) über Handgelenken (HG, oder Handwurzel, HW), 63 (44,7 %) über MCP Gelenken, 38 (27,0 %) über PIP Gelenken, sechs über IP-Gelenken (4,3 %) und 27 (19,1 %) über DIP Gelenken.

Verteilung Hautbefunde

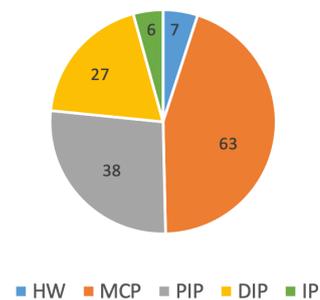


Abbildung 13: Absolute Verteilung Hautbefunde auf Gelenkgruppen (HW= hand wrist/Handgelenk, MCP= Metacarpophalangealgelenk, DIP/PIP/IP= distales/proximales Interphalangealgelenk)

		Ps		Gesamt
		ohne	mit	
Gelenktyp	DIP	100 (79 %)	27 (21 %)	127
	PIP	89 (70 %)	38 (30 %)	127
	MCP	97 (61 %)	63 (39 %)	160
	HW	25 (78 %)	7 (22 %)	32
	IP	26 (81 %)	6 (19 %)	32

Tabelle 17: Deskriptive Statistik PsA-Kollektiv mit dokumentiertem Hautbefund (Kollektiv 2), (HW= hand wrist/Handgelenk, MCP= Metacarpophalangealgelenk, DIP/PIP/IP= distales/proximales Interphalangealgelenk, Ps= Psoriasis)

Von den insgesamt 141 Gelenken mit Hautbefund wurden 66 (46,8 %) Gelenke mit einem PASI Score von 1, 29 (20,6 %) mit einem Score von 2, 22 (15,6 %) mit einem Score von 3, fünf (4,3 %)

mit einem Score von 4, sechs (4,3 %) mit einem Score von 5, neun (6,4 %) mit einem Score von 6, drei (2,1 %) mit einem Score von 7 und ein Gelenk (0,7 %) mit einem Score von 8 gewertet.

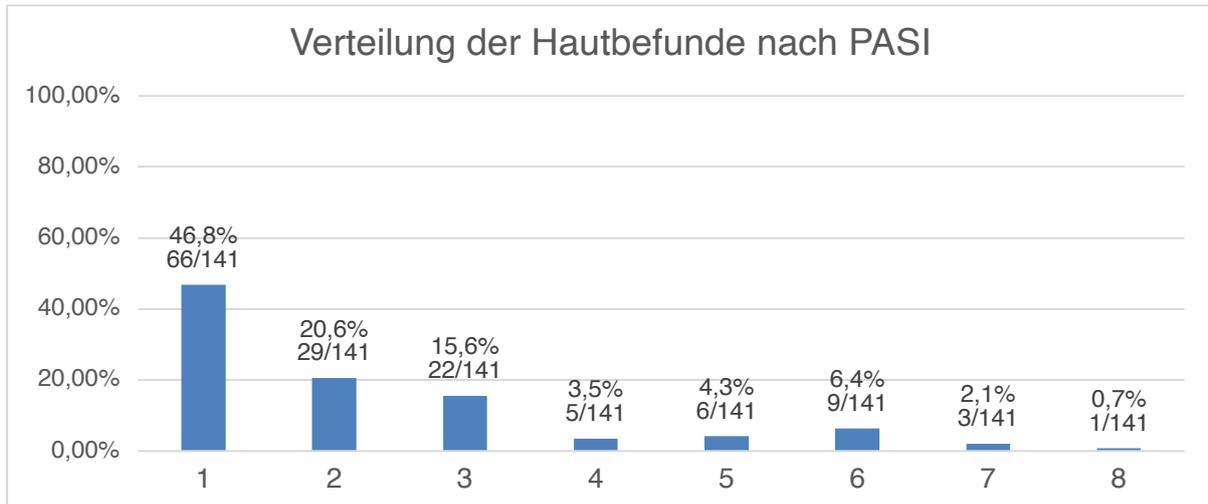


Abbildung 14: Verteilung der Psoriasishautbefunde nach modifiziertem PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

4.2.3 Beurteilung der Psoriasisarthritis in der MRT (Referenzstandard, semiquantitative Auswertung)

Auswertung der MRT

Von den insgesamt 478 untersuchten Gelenken zeigten 58 (12 %) eine, in der MRT bestätigte, Arthritis. Hiervon waren nach dem PsAMRIS Omeract Kriterien 51 (86,8 %) leichtgradig, sechs (11,3 %) mittelgradig und eines (1,9 %) hochgradig entzündlich verändert. Von den 141 Gelenken mit Hautbefall zeigten 20 Gelenke eine, in der MRT diagnostizierte, Synovitis. Hiervon lag bei 17 (85,0 %) eine leichtgradige, bei zwei (10,0 %) eine mittelgradige und bei einem (5,0 %) eine hochgradige Synovitis vor.

Von den 337 Gelenken ohne psoriatischen Hautbefund zeigten 38 eine, in der MRT bestätigte, Synovitis. Hiervon lag bei 34 (89,5 %) eine leichtgradige, bei vieren (10,5 %) eine mittelgradige und bei keinem (0 %) eine hochgradige Synovitis vor.

Im ganzen Kollektiv traten bei zwei Patienten Tenosynovitiden auf. Beim ersten Patient zeigten alle Gelenke mit Tenosynovitis der Beugesehnen auch eine Synovitis. Beim zweiten Patienten lag an zwei Fingern eine Tenosynovitis der Beugesehnen vor, diese projizierte sich auf fünf Gelenke. Bei drei dieser Gelenke (PIP Gelenk 2 und 3 rechts, MCP Gelenk 3 rechts) lag ebenfalls eine Synovitis vor. Die verbleibenden zwei Tenosynovitiden wurden in diesem Kollektiv wie eine Synovitis gewertet, da sie in direkter Projektion zu den benachbarten Gelenken lagen.

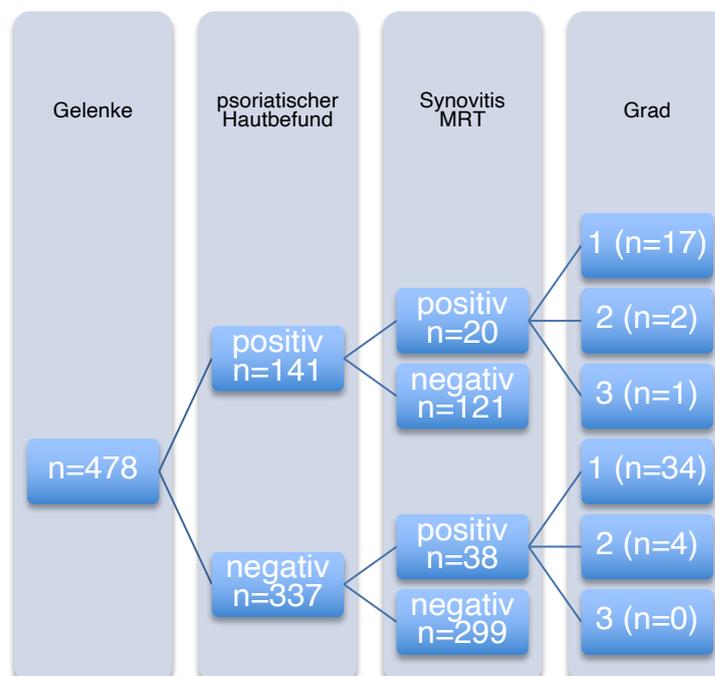


Abbildung 15: Verteilung der MRT Befunde nach Schweregrad und Hautbefund

4.2.4 Beurteilung der Psoriasisarthritis in der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung (semiquantitative Auswertung)

Die ICG-verstärkte optische Bildgebung wurde unabhängig von drei Untersuchern befundet, es lagen somit 1.434 Auswertungen von 478 Gelenken vor. Von Auswerter 1 wurden 88 (18,4 %), von Auswerter 2 wurden 95 (19,9 %) und von Auswerter 3 wurden 104 (21,8 %) der beurteilten Gelenke als entzündlich verändert beurteilt, der Mittelwert lag bei 96 Gelenken (20,9 %). In 163 Fällen (11,4 %) aller 1.434 Auswertungen wurden die entzündlichen Veränderungen als leichtgradig, in 98 (6,8 %) als mittelgradig und in 27 (1,9 %) als hochgradig eingestuft. Die Auswertungen der einzelnen Untersucher sind in Abbildung 16 dargestellt:

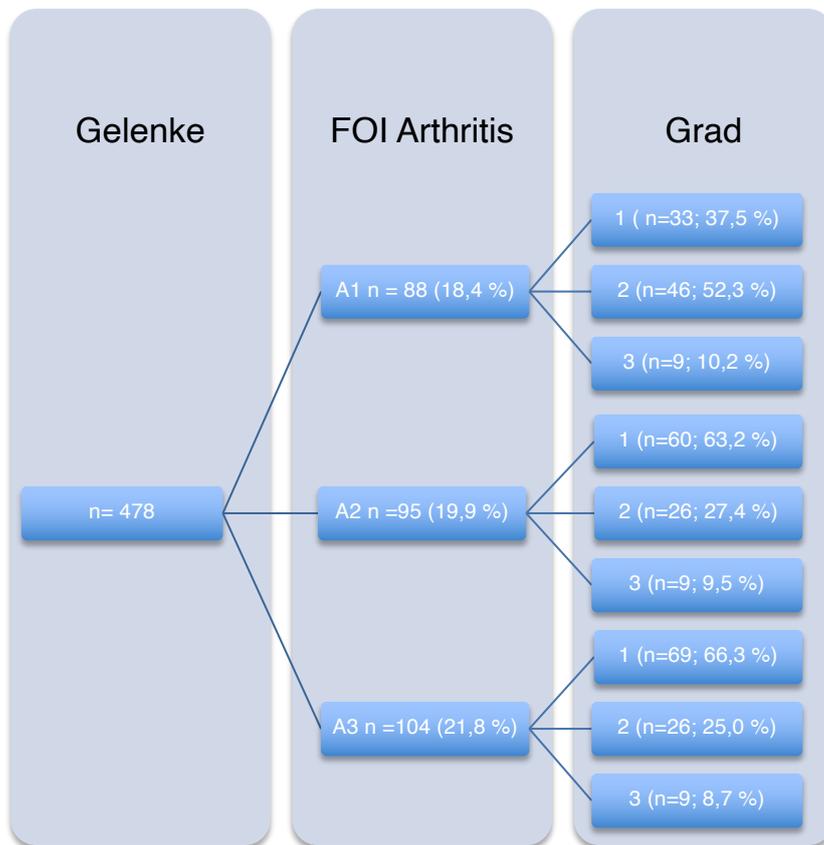


Abbildung 16: Verteilung der FOI Befunde nach Schweregrad Kollektiv 2, A= Auswerter

4.2.5 Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung in der Detektion der Psoriasisarthritis in Abhängigkeit vom Vorliegen psoriatischer Hautveränderungen.

Sensitivität und Spezifität

Um den Einfluss des Vorliegens psoriatischer Hautveränderungen auf die Sensitivität und Spezifität der ICG-verstärkten optischen Bildgebung in der Detektion entzündlicher Gelenkveränderungen zu bestimmen, wurde diese gesondert für alle untersuchten Gelenke (n=478), für alle Gelenke mit Hautbefall (n=141) und für alle Gelenke ohne Hautbefall (n=337) in Bezug auf den Referenzstandard 3,0-Tesla-MRT berechnet.

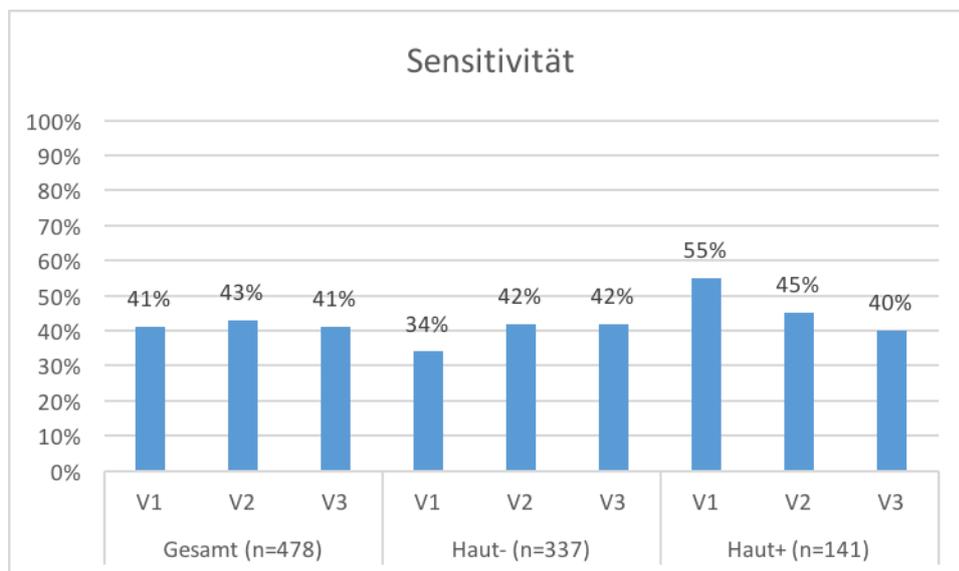


Abbildung 17: Sensitivität im PsA Kollektiv 2, V= Viewer/Auswerter

Die Sensitivität der ICG-verstärkten optischen Bildgebung in der Detektion entzündlicher Gelenkveränderungen lag unter Berücksichtigung aller Gelenke bei 41 % (95 % CI 30-54 %), 43 % (95 % CI 31-56 %) und 41 % (95 % CI 30-54 %) (Auswerter 1, 2 und 3, Mittelwert 41,7 %), unter Berücksichtigung der Gelenke ohne psoriatische Hautveränderungen bei 34 % (95 % CI 21-50 %), 42 % (95 % CI 28-58 %) und 42 % (95 % CI 28-58 %) (Auswerter 1, 2 und 3, Mittelwert 39,3 %) und unter Berücksichtigung der Gelenke mit psoriatischem Hautbefund bei 55 % (95 % CI 34-74 %), 45 % (95 % CI 26-66 %) und 40 % (95 % CI 22-62 %) (Auswerter 1, 2 und 3, Mittelwert 46,7 %).

In der Sensitivität zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gelenkgruppen (mit/ohne Hautbefund) und der Gesamtheit aller Gelenke.

Zur Berechnung der Spezifität wurde analog verfahren. Bezogen auf alle Gelenke (n=478) konnte eine Spezifität von 85 % (95 % CI 81-88 %), 83 % (95 % CI 79-87 %) und 81 % (95 % CI 77-84 %) (Auswerter 1, 2 und 3, Mittelwert 83 %) erreicht werden, bezogen auf die Gelenke ohne Hautbefund (n=337) von 94 % (95 % CI 91-96 %), 91 % (95 % CI 88-95 %) und 89 % (95 % CI 85-92 %) (Auswerter 1, 2 und 3, Mittelwert 91,3 %) und bezogen auf die mit einem Hautbefall betroffenen Gelenke (n=141) von 61 % (95 % CI 52-69 %), 64 % (95 % CI 55-72 %) und 60 % (95 % CI 51-68 %) (Auswerter 1, 2 und 3, Mittelwert 61,7 %).

In der Spezifität konnte zwischen allen Gelenken und denen ohne Hautbefall kein wesentlicher Unterschied gefunden werden. Die Gelenke mit Hautbefall zeigen eine deutlich niedrigere Spezifität, als alle Gelenke und die Gelenke ohne Hautbefall.

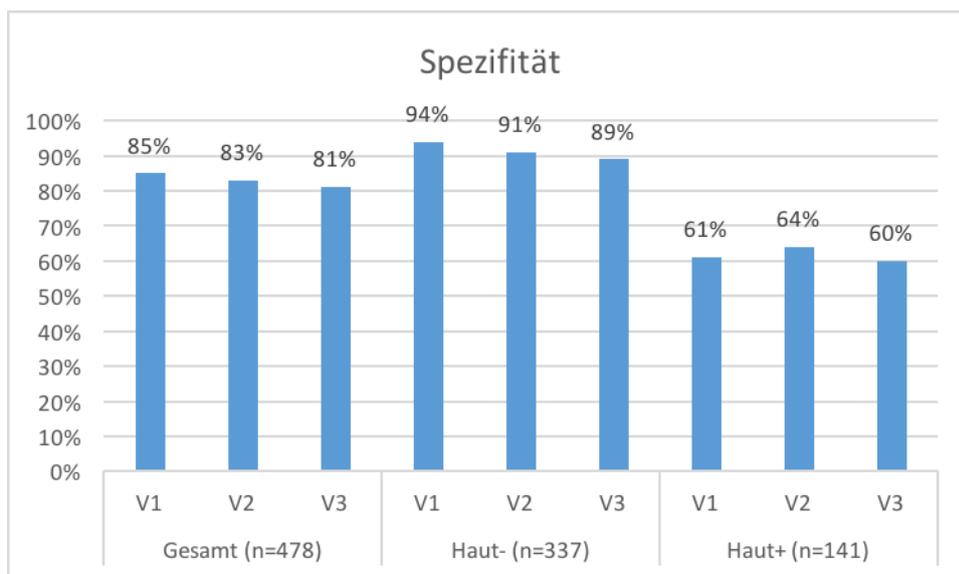


Abbildung 18: Spezifität im PsA-Kollektiv 2, V= Viewer/Auswerter

Negativ prädiktiver Wert und positiv prädiktiver Wert

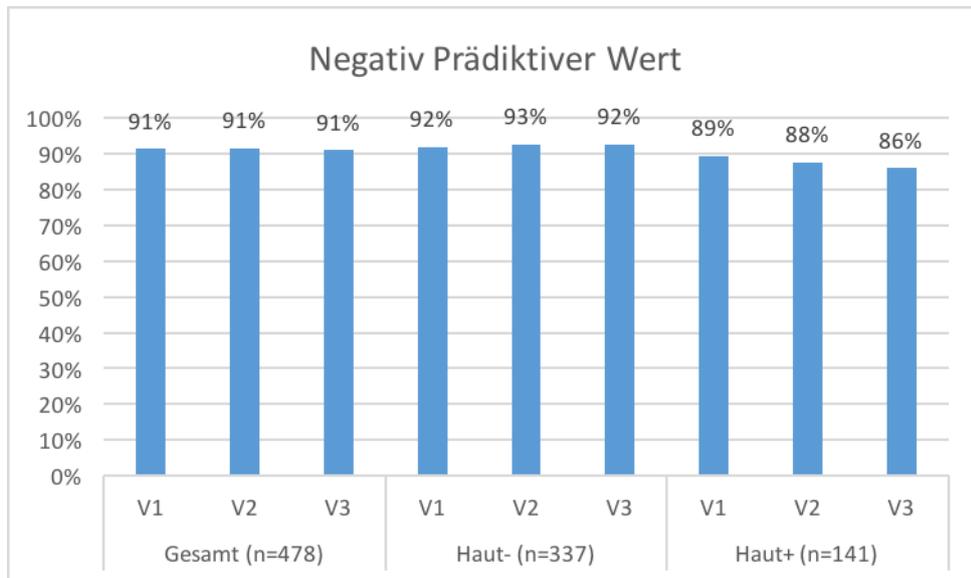


Abbildung 19: Negativ prädiktiver Wert im PsA-Kollektiv 2, V= Viewer/Auswerter

Der negativ prädiktive Wert für alle Gelenke beträgt 91 % für alle drei Viewer, für die Gelenke ohne Hautbefund (n=337) 92 %, 93 % und 92 % (Auswerter 1, 2 und 3, Mittelwert 92,3 %) und für die Gelenke mit Hautbefund (n=141) 89 %, 88 % und 86 % (Auswerter 1, 2 und 3, Mittelwert 87,7 %). Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede beim negativ prädiktiven Wert.

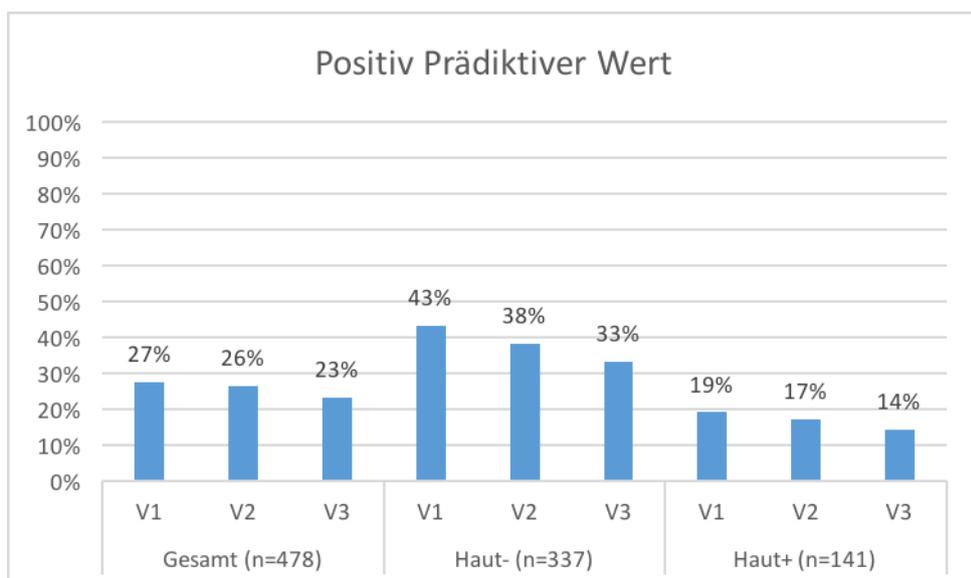


Abbildung 20: Positiv prädiktiver Wert im PsA-Kollektiv 2, V= Viewer/Auswerter

Der positiv prädiktive Wert beträgt für alle Gelenke 27 %, 26 % und 23 % (Auswerter 1, 2 und 3, Mittelwert 25,3 %), in der Gruppe ohne Hautbefund (n=337) 43 %, 38 % und 33 % (Auswerter 1, 2 und 3, Mittelwert 38,0 %) und in der Gruppe mit Hautbefund (n=141) 19 %, 17 % und 14 % (Auswerter 1, 2 und 3, Mittelwert 16,7 %).

Um die Übereinstimmung der Ergebnisse der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung und der MRT darzustellen, wurden Vierfeldertafeln erstellt. Diese geben für jeden Auswerter die Übereinstimmung zwischen beiden Methoden für alle Gelenke (n=478), für Gelenke mit Hautbefund (n=141) und Gelenke ohne Hautbefund (n=337) wieder.

	A1		A2		A3		Ge- samt
	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	
MRT-	356	64	350	70	340	80	420
MRT+	34	24	33	25	34	24	58
	390	88	383	95	374	104	478

Tabelle 18: Vierfeldertafel PsA-Kollektiv 2, Einschluss aller Gelenke, A= Auswerter

	A1		A2		A3		Gesamt
	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	
MRT-	74	47	77	44	73	48	121
MRT+	9	11	11	9	12	8	20
	83	58	88	53	85	56	141

Tabelle 19: Vierfeldertafel PsA-Kollektiv 2, nur Gelenke mit auffälligem Hautbefund eingeschlossen, A= Auswerter

	A1		A2		A3		Gesamt
	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	FOI-	FOI+	
MRT-	282	17	273	26	267	32	299
MRT+	25	13	22	16	22	16	38
	307	30	295	42	289	48	337

Tabelle 20: Vierfeldertafel PsA-Kollektiv 2, Gelenke mit auffälligem Hautbefund ausgeschlossen, A= Auswerter

Zusammenfassend zeigt sich eine Abnahme der Spezifität der ICG-verstärkten optischen Bildgebung bei Gelenken mit Hautbefund und eine minimale Zunahme der Sensitivität bei Gelenken mit Hautbefund.

4.2.6 Beeinflussung der ICG-verstärkten fluoreszenzoptischen Bildgebung durch psoriatische Hautmanifestationen

Geprüft werden sollte der Einfluss des Hautbefundes auf die Verteilung falsch positiver/richtig negativer Befunde der semiquantitativen Auswertung in der Gruppe von Gelenken ohne Synovitis sowie der Einfluss des Hautbefundes auf die Verteilung falsch negativer/richtig positiver Befunde in der Gruppe der Gelenke mit bestätigter Synovitis. Der richtig positiv Rate entspricht dabei die Sensitivität, der richtig negativ Rate die Spezifität:

Falsch positiv/ richtig negativ Rate in Abhängigkeit des Hautbefundes (in der MRT Ausschluss einer Synovitis)

In der Gruppe der Gelenke ohne Nachweis einer Synovitis in der MRT aber mit psoriatischem Hautbefund (n=121) wurden die Befunde der ICG-verstärkten optischen Bildgebung der drei Auswerter analysiert. Dabei zeigten sich im Mittel für 62 % der Auswertungen ($74,7 \pm 1,7$) richtig negative und in 38 % der Auswertungen ($46,3 \pm 1,7$) falsch positive Befunde.

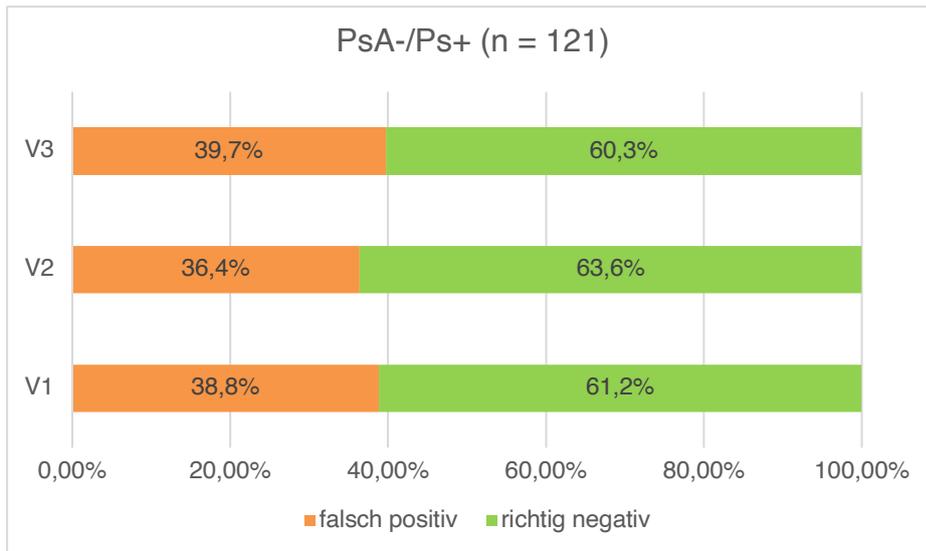


Abbildung 21: Verteilung der falsch positiven/richtig negativen Befunde in der Gruppe PsA-/Ps+, V= Vierer/Auswerter

In der Gruppe der Gelenke ohne Nachweis einer Synovitis in der MRT und ohne psoriatischen Hautbefund (n=299) wurden ebenso die Befunde der ICG-verstärkten optischen Bildgebung der drei Auswerter analysiert. Es zeigten sich in 91,3 % der Auswertungen (274±6,2) richtig negative und in 8,7 % der Auswertungen (25±6,2) falsch positive Ergebnisse.

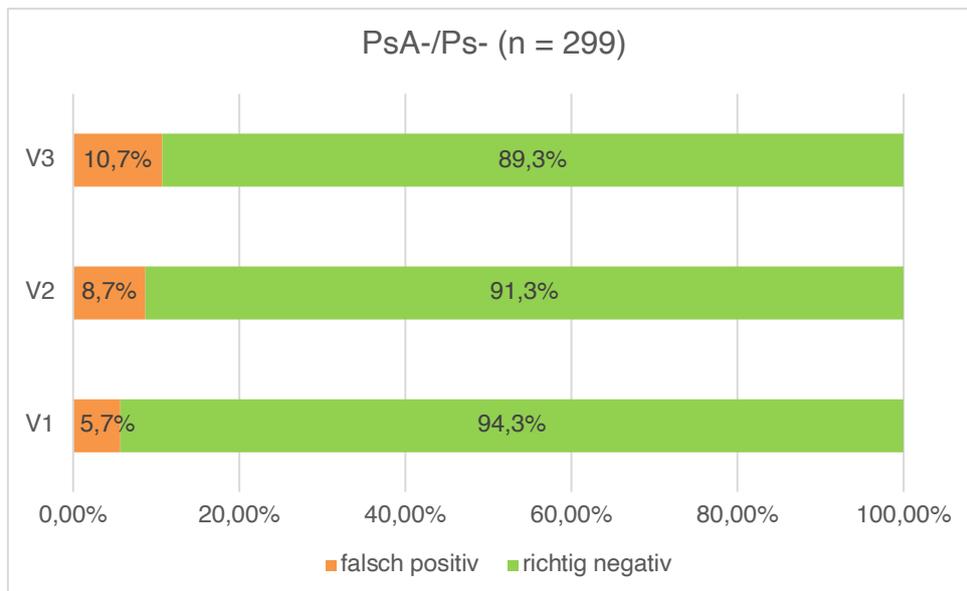


Abbildung 22: Verteilung der falsch positiven/richtig positiven Befunde in der Gruppe PsA-/Ps-, V= Vierer/Auswerter

Es zeigte sich für alle Auswerter eine höhere falsch positiv Rate für die Gelenke mit bestehendem psoriatischen Hautbefund verglichen mit den Gelenken ohne bestehende Psoriasis. Bei allen

Gelenken ist, wie oben beschrieben, in der Referenzmethode MRT keine Synovitis/Tenosynovitis nachgewiesen. (Auswerter 1: 39,7 % vs. 10,7 %, Auswerter 2: 36,4 % vs. 8,7 % und Auswerter 3: 38,8 % vs. 5,7 %)

Zur Überprüfung der Signifikanz eines möglichen Zusammenhanges des Ergebnisses der ICG-verstärkten optischen Bildgebung (falsch positiv/richtig negativ bezogen auf den Referenzstandard der MRT) und dem Vorhandensein eines Hautbefundes (MRT ohne Anhalt für Synovitis/Tenosynovitis) wurde ein Chi²-Test durchgeführt. Dieser Test zeigte für alle Auswerter ein signifikantes Ergebnis (p <0,001) und weist in der Gelenkgruppe ohne bestehende Synovitis eine signifikante Beeinflussung der semiquantitativen FOI-Auswertungsergebnisse durch das Vorliegen von psoriatischen Hautveränderungen nach. Zusammenfassend hat die Variable Hautbefund einen signifikanten Einfluss auf die Variable FOI-Ergebnis („Testgüte“ Verteilung richtig negativ/falsch positiv) bei Gelenken ohne Arthritisnachweis in der MRT.

	Hautbefund	FOI Ergebnis		Chi ² Test
		richtig negativ	falsch positiv	p-Wert
FOI-Auswerter 1	ohne	282 (94,3 %)	17 (5,7 %)	< 0,001
	mit	74 (61,2 %)	47 (38,8 %)	
FOI-Auswerter 2	ohne	273 (91,3 %)	26 (8,7 %)	< 0,001
	mit	77 (63,3 %)	44 (36,4 %)	
FOI-Auswerter 3	ohne	267 (89,3 %)	32 (10,7 %)	< 0,001
	mit	73 (60,3 %)	48 (39,7 %)	

Tabelle 21: Chi² Test FOI Ergebnis/Hautbefund bei Gelenken mit in der MRT ausgeschlossener Arthritis, signifikante Ergebnisse grün markiert

Falsch negativ / richtig positiv Rate in Abhängigkeit des Hautbefundes (in der MRT Nachweis einer Synovitis)

In der Gruppe der Gelenke mit Nachweis einer Synovitis in der MRT mit psoriatischem Hautbefund (n=20) wurden die Befunde der ICG-verstärkten optischen Bildgebung der drei Auswerter analysiert. Dabei zeigten sich im Mittel für 53,3 % der Auswertungen (10,7±1,2) falsch negative und in 46,7 % der Auswertungen (9,3±1,2) richtig positive Befunde.

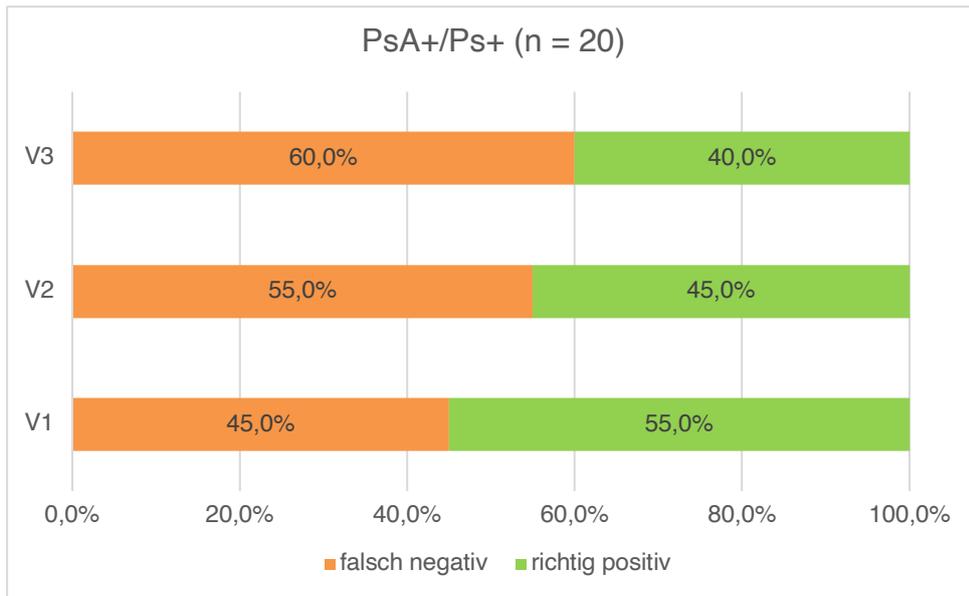


Abbildung 23: Verteilung der falsch negativen/richtig positiven Befunde in der Gruppe PsA+/Ps+, V= Viewer/Auswerter

In der Gruppe der Gelenke mit Nachweis einer Synovitis in der MRT, aber ohne psoriatischen Hautbefund (n=38) wurden die Befunde der ICG-verstärkten optischen Bildgebung der drei Auswerter analysiert. Dabei zeigten sich im Mittel für 60,5 % der Auswertungen ($23,0 \pm 1,4$) falsch negative und in 39,5 % der Auswertungen ($15 \pm 1,4$) richtig positive Befunde.

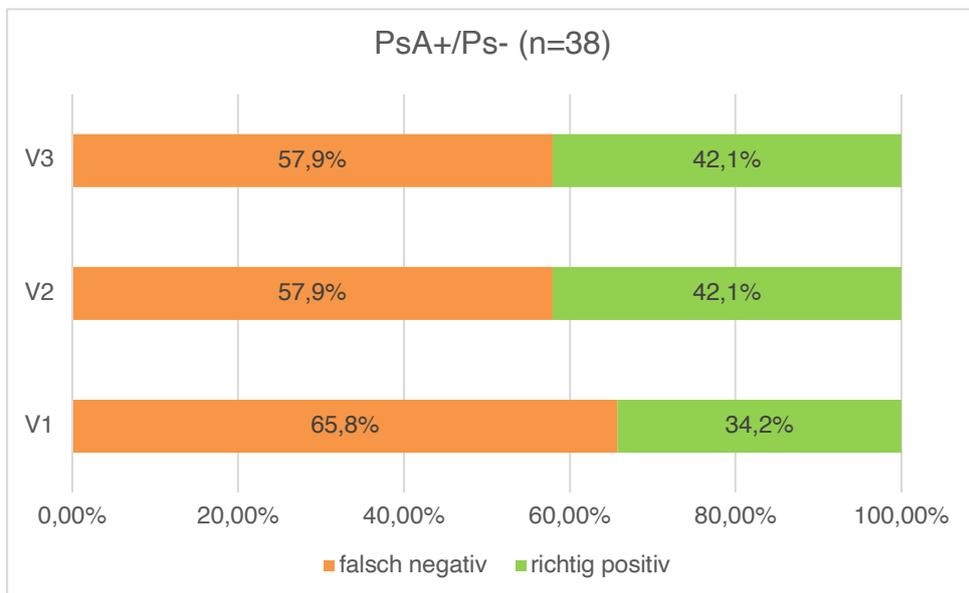


Abbildung 24: Verteilung der falsch negativen/richtig positiven Befunde in der Gruppe PsA+/Ps-, V= Viewer/ Auswerter

	Hautbefund	FOI Ergebnis		Chi ² Test
		richtig positiv	falsch negativ	p-Wert
FOI-Auswerter 1	ohne	13 (34,2 %)	25 (65,8 %)	0,127
	mit	11 (55,0 %)	9 (45,0 %)	
FOI-Auswerter 2	ohne	16 (42,1 %)	22 (57,9 %)	0,832
	mit	9 (45,0 %)	11 (55,0 %)	
FOI-Auswerter 3	ohne	16 (42,1 %)	22 (57,9 %)	0,877
	mit	8 (40,0 %)	12 (60,0 %)	

Tabelle 22: Chi² Test FOI Ergebnis/Hautbefund bei Gelenken mit in der MRT bestätigter Arthritis, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert

Zur Überprüfung der Signifikanz eines möglichen Zusammenhanges des Ergebnisses der ICG-verstärkten optischen Bildgebung (richtig positiv/falsch negativ bezogen auf den Referenzstandard der MRT) und dem Vorhandensein eines Hautbefundes (MRT ohne Anhalt für Synovitis/Tenosynovitis) wurde ein Chi²-Test durchgeführt. Dieser Test zeigte für keinen der Auswerter ein signifikantes Ergebnis. Ein Zusammenhang von Hautbefund und FOI-Auswerteergebnis konnte in der Gruppe der Gelenke mit bestehender Synovitis nicht gezeigt werden.

Zusammenfassend hat die Variable Hautbefund keinen signifikanten Einfluss auf die Variable FOI Ergebnis („Testgüte“, Verteilung richtig positiv/falsch negativ) bei Gelenken mit in der MRT bestätigter Arthritis.

Falsch positiv / richtig negativ Rate in Abhängigkeit des vergebenen PASI

In der Gruppe der Gelenke ohne Nachweis einer Synovitis (n=420) sollte nun auch der Zusammenhang der Verteilung falsch positiver und richtig negativer FOI Befunde in Abhängigkeit vom vergebenen PASI Score evaluiert werden. Die vergebenen PASI Scores wurden zur besseren Übersichtlichkeit dabei zu Gruppen zusammengefasst (Grad 1-2, Grad 3-4, Grad 5-6 und Grad 7-8). Die Verteilung der falsch positiven/richtig negativen Befunde einer jeden PASI-Gruppe (keine Synovitis, nur Hautbefall durch Psoriasis) wurde gegen die Gelenke ohne PsA und ohne psoriatische Hautveränderung (n=299) getestet. Der Chi²-Test war für alle Auswerter und jede der PASI Gruppen signifikant (<0,001-0,001), dies bedeutet, dass auch leichte Hautbefunde bereits einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der FOI-Auswertung haben. Abbildung 25 gibt zur Übersicht die prozentuale Verteilung falsch positiver und richtig negativer Ergebnisse der ICG-verstärkten optischen Bildgebung, gestaffelt nach vergebener PASI Gruppe bei Gelenken ohne Nachweis einer PsA wieder. Zusammenfassend ist bei steigendem PASI für alle Auswerter eine relative Zunahme der falsch positiven Befunde zu beobachten.

	FOI Ergebnis	modifizierter PASI								
		0	1-2	Chi ² p- Wert	3-4	Chi ² p- Wert	5-6	Chi ² p- Wert	7-8	Chi ² p- Wert
FOI-Auswerter 1	richtig nega- tiv	282 (94,3 %)	59 (72,8 %)	< 0,001	13 (52,0 %)	< 0,001*	2 (18,2 %)	< 0,001*	0 (0 %)	< 0,001**
	falsch positiv	17 (5,7 %)	22 (27,2 %)		12 (48,0 %)		9 (81,8 %)		4 (100 %)	
FOI-Auswerter 2	richtig nega- tiv	273 (91,3 %)	60 (74,1 %)	< 0,001	15 (60,0 %)	< 0,001*	2 (18,2 %)	< 0,001*	0 (0 %)	< 0,001**
	falsch positiv	26 (8,7 %)	21 (25,9 %)		10 (40,0 %)		9 (81,8 %)		4 (100 %)	
FOI-Auswerter 3	richtig nega- tiv	267 (89,3 %)	56 (69,1 %)	< 0,001	15 (60,0 %)	< 0,001*	2 (18,2 %)	< 0,001*	0 (0 %)	< 0,001**
	falsch positiv	32 (10,7 %)	25 (30,9 %)		10 (40,0 %)		9 (81,8 %)		4 (100 %)	

* 1 Zellen (25,0 %) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

** 2 Zellen (50,0 %) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Tabelle 23: Chi² Test FOI Befund/Hautbefund graduiert nach PASI, getestet wurde jeweils gegen einen PASI Score von 0 = kein auffälliger Hautbefund, signifikante Ergebnisse grün markiert

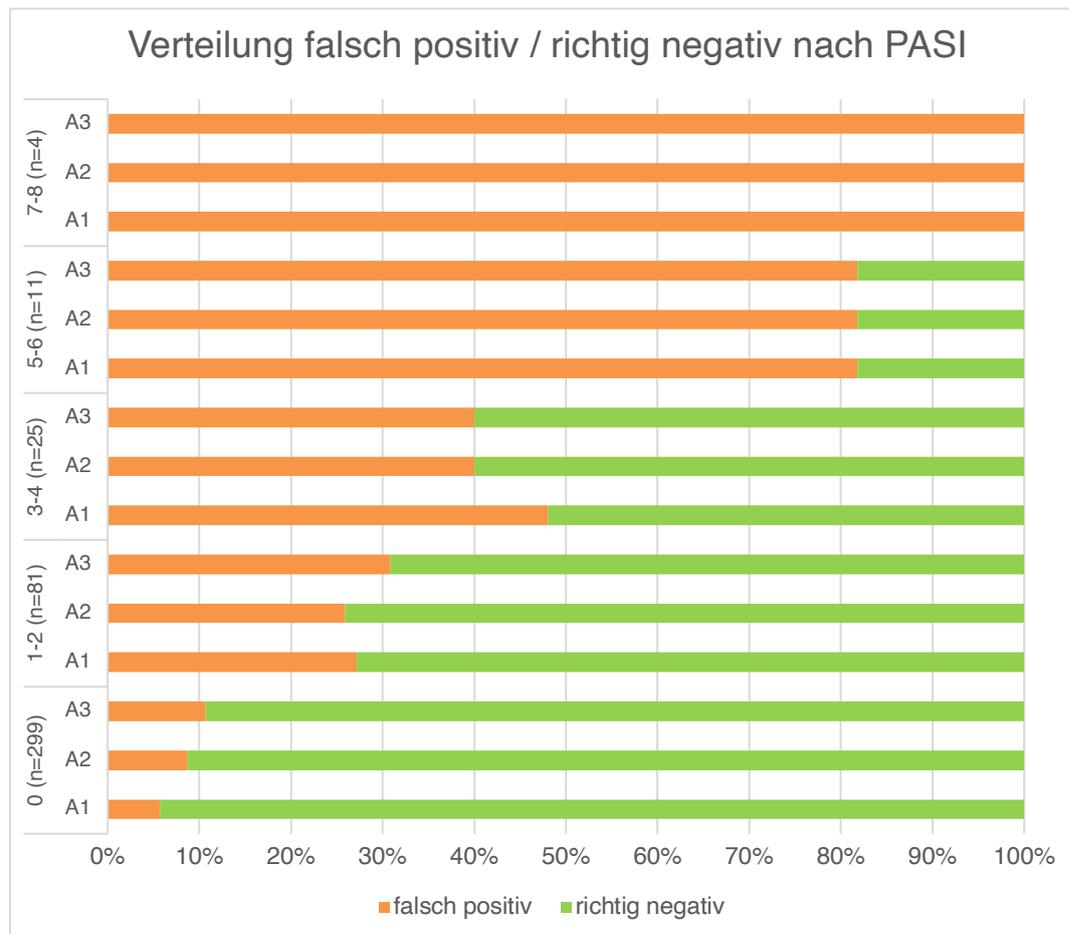


Abbildung 25: Verteilung der falsch positiven/ richtig negativen Befunde nach modifiziertem PASI Score gruppiert

Analog wurde auch die relative Verteilung der richtig positiven/ falsch negativen Befunde nach PASI bei Gelenken mit einer bestätigten PsA graphisch visualisiert. Ein konsistentes Muster zeigte sich hier nicht.

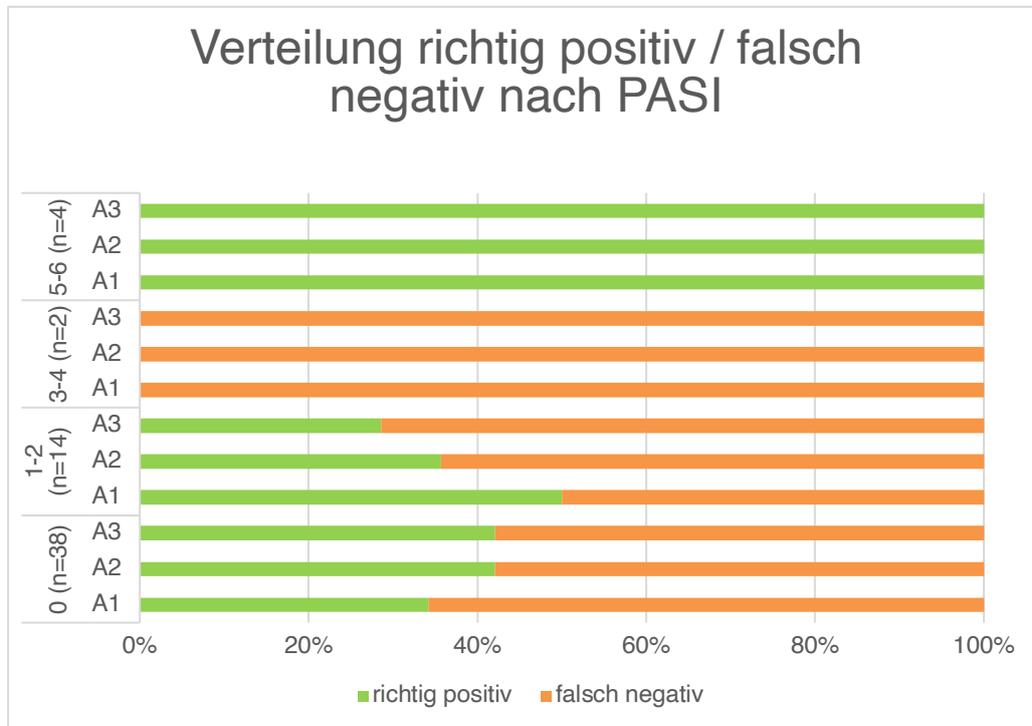


Abbildung 26: Verteilung der richtig positiven/ falsch negativen Befunde nach modifiziertem PASI Score gruppiert

4.2.7 Quantitative Signalanalyse psoriatischer Hautveränderungen in der ICG-verstärkten optischen Bildgebung

Im folgenden Teil der Studie wurde der Frage nachgegangen, ob psoriatische Hautveränderungen und entzündliche Gelenkveränderungen im Rahmen der Psoriasis durch die quantitative Signalanalyse der ICG-verstärkten optischen Bildgebung zu unterscheiden sind.

Hierzu wurden zunächst die quantitativen Signalanalysen von

- allen Gelenken mit psoriatisch betroffenen Hautarealen (Ps+) und allen Gelenken ohne psoriatisch betroffene Hautareale (Ps-) unabhängig vom Vorliegen einer Arthritis

und von

- allen entzündlich veränderten Gelenken (PsA+) und allen nicht-entzündlich veränderten Gelenken (PsA-) unabhängig vom Hautbefund,

miteinander verglichen.

Es wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet und die Mittelwerte der einzelnen Parameter zwischen den einzelnen Gruppen verglichen.

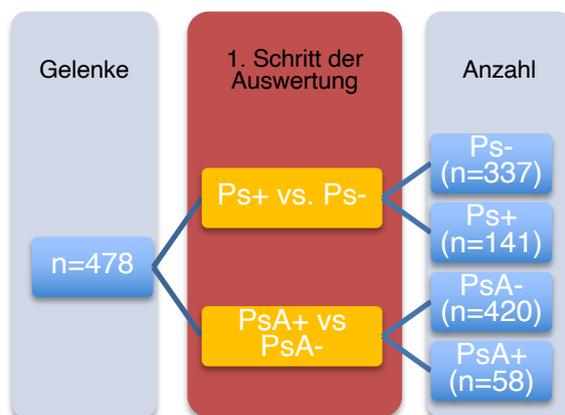


Abbildung 27: quantitative Signalanalyse, Schritt 1

Vergleich von Gelenken mit psoriatisch betroffenen Hautarealen (Ps+) vs. Gelenke ohne psoriatisch betroffene Hautareale (Ps-) unabhängig vom Vorliegen einer Arthritis (PsA+ u. PsA-)

Es wurden die, in der quantitativen Signalanalyse erhobenen Parameter der Gelenke mit psoriatisch betroffenen Hautarealen (Ps+; n=141) mit den Parametern der Gelenke ohne psoriatische Hautareale (Ps-; n=337) verglichen, unabhängig davon, ob entzündliche Gelenkveränderungen vorlagen oder nicht. In Tabelle 24 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen mit den Ergebnissen des t-Tests dargestellt.

		Mittelwert	Standardabweichung	t-Test (p)
AUC Total	Ps-	4767235,35	957475,64	<0,001
	Ps+	5448240,85	1188533,43	
AUC 120	Ps-	1868712,9	520741,83	<0,001
	Ps+	2216041,46	593088,41	
REE55	Ps-	14,79	4,82	<0,001
	Ps+	16,64	5,14	
RERmax	Ps-	1324,47	532,04	<0,001
	Ps+	1762,5	658,25	
MSI	Ps-	35007,64	13312,19	<0,001
	Ps+	43567,37	14881,49	
Slope Value	Ps-	2203,43	1784,45	0,002
	Ps+	2734,81	1465,55	
Time to Peak (seconds)	Ps-	28,21	20,17	0,005
	Ps+	23,52	14,73	

Tabelle 24: t-Test Ps- vs. Ps+ Kollektiv 1 (Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün markiert

In der Auswertung des Tests zeigten alle Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied der Mittelwerte (<0,001 bis 0,005) der Gelenke mit psoriatischem Hautbefund und denen ohne psoriatischen Hautbefund.

Vergleich von Gelenken mit Psoriasisarthritis (PsA+) vs. Gelenke ohne Psoriasisarthritis (PsA-) unabhängig vom Vorliegen eines Hautbefundes (Ps+ u. Ps-)

In der nächsten Auswertung wurden die Gelenke mit Psoriasisarthritis (PsA+, n=58) mit den Gelenken ohne Psoriasisarthritis (PsA-, n=420) verglichen. Nur die Parameter AUC total und AUC 120 liefern hier signifikante Ergebnisse (p=0,002 bzw. p=0,046). Alle weiteren getesteten Parameter zeigten keinen signifikanten Unterschied der beiden Gelenkgruppen.

		Mittelwert	Standardabweichung	t-Test (p)
AUC Total	PsA-	4912218,19	1066126,51	0,002
	PsA+	5372907,44	1066532,21	
AUC 120	PsA-	1951976,02	546496,44	0,046
	PsA+	2110140,79	674587,70	
REE55	PsA-	15,19	4,78	0,086
	PsA+	16,39	6,17	
RERmax	PsA-	1438,98	590,03	0,215
	PsA+	1560,10	703,72	
MSI	PsA-	37096,30	14017,31	0,111
	PsA+	40691,91	16138,48	
Slope Value	PsA-	2350,68	1688,64	0,745
	PsA+	2428,91	1889,87	
Time to Peak (seconds)	PsA-	26,09	17,96	0,064
	PsA+	32,19	23,78	

Tabelle 25: t-Test PsA- vs. PsA+ (PsA=Psoriasisarthritis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert

Zur Visualisierung der erhobenen Messwerte sind im Anhang Boxplots für jeden der quantitativen Messwerte vorzufinden (Abbildung 52 und 53).

Quantitative Signalanalyse der Subgruppen

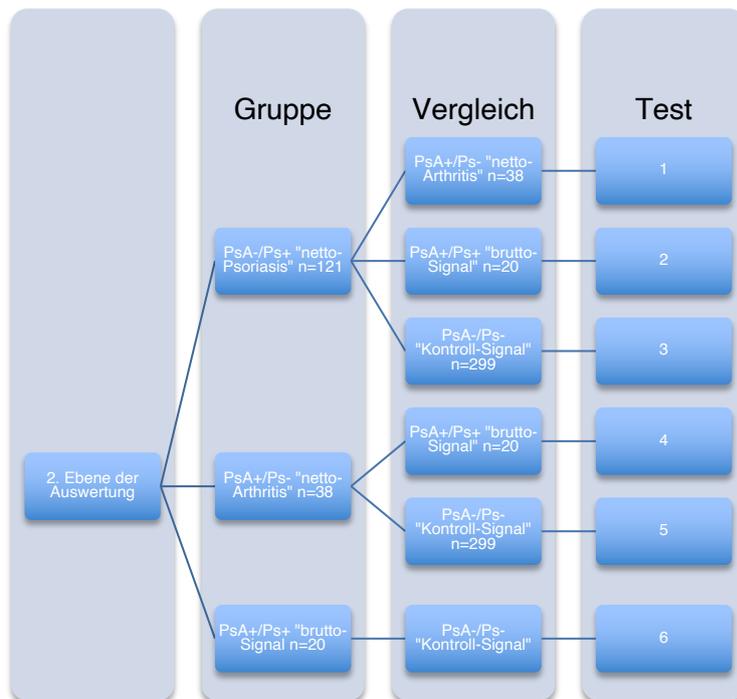
In einem weiteren Schritt erfolgte die quantitative Signalanalyse in folgenden Subgruppen und ein Vergleich der erhobenen Messwerte anhand der bekannten Messparameter.

- Gelenke ohne entzündliche Gelenkveränderungen mit darüber liegender psoriatischer Hautveränderung (PsA-/Ps+), („netto-Psoriasis-Signal“)
- Gelenke mit entzündlichen Gelenkveränderungen ohne darüber liegender psoriatischer Hautveränderung (PsA+/Ps-), („netto-Arthritisritis-Signal“)
- Gelenke mit entzündlichen Gelenkveränderungen mit darüber liegender psoriatischer Hautveränderung (PsA+/Ps+) („brutto-Signal“) und
- Gelenke ohne entzündliche Gelenkveränderungen und ohne darüber liegender psoriatischer Hautveränderung (Ps-/PsA-) („Kontroll-Signal“)

Mit den Vergleichen zwischen den einzelnen Gruppen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Test/Vergleich: Bestehen Unterschiede im Signal zwischen entzündeter Haut und entzündetem Gelenk?
2. Test/Vergleich: Beeinflusst ein entzündetes Gelenk das Signal, das durch eine psoriatische Hautveränderung hervorgerufen wird? Sind die Mittelwerte des Parameters in einem Gelenk mit entzündlichen Gelenkveränderungen und mit psoriatischen Hautveränderungen größer als in einem Gelenk nur mit psoriatischen Hautveränderungen?
3. Test/Vergleich: Ist das, durch eine psoriatische Hautveränderung hervorgerufene Signal signifikant unterschiedlich zu einem Signal, das von einem nicht-entzündlich veränderten Gelenk ohne psoriatische Hautveränderung stammt?
4. Test/Vergleich: Beeinflusst ein zusätzliches Psoriasis-Signal das Signal eines durch Arthritis entzündlich veränderten Gelenks? Sind die Mittelwerte des Parameters in einem Gelenk mit entzündlichen Gelenkveränderungen und mit psoriatischen Hautveränderungen größer als in einem Gelenk nur mit entzündlichen Gelenkveränderungen?

5. Test/Vergleich: Ist das, durch ein Gelenk mit entzündlichen Veränderungen hervorgerufene Signal signifikant unterschiedlich zu einem Signal, das von einem nicht-entzündlich veränderten Gelenk ohne psoriatische Hautveränderung stammt?
6. Test/Vergleich: Wie stark sind die Signale eines Gelenks mit entzündlichen Gelenkveränderungen verglichen mit psoriatischen Hautveränderungen?



Test	Vergleich	gegen
1	PsA-/Ps+	PsA+/Ps-
2	PsA-/Ps+	PsA+/Ps+
3	PsA-/Ps+	PsA-/Ps-
4	PsA+/Ps-	PsA+/Ps+
5	PsA+/Ps-	PsA-/Ps-
6	PsA+/Ps+	PsA-/Ps-

Tabelle 26: Übersicht der durchgeführten Testpaarungen

Abbildung 28: Übersicht der durchgeführten Testpaarungen

Die Ergebnisse der t-Tests der Paarungen werden im Folgenden sortiert nach Messparameter wiedergegeben.

Area under the curve total (AUC total)

Der Parameter AUC total zeigte beim Vergleich des „netto-Psoriasis-Signals“ (PsA-/Ps+) mit dem „netto-Arthritis-Signal“ (PsA+/Ps-) und dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) keine signifikanten Unterschiede ($p=0,265$ bzw. $p=0,174$). Der Vergleich mit dem „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) zeigte einen hoch signifikanten Unterschied ($p<0,001$).

Der Vergleich des „netto-Arthritis-Signals“ (PsA+/Ps-) mit dem „brutto“- (PsA+/Ps+) und dem „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) war in beiden Fällen signifikant ($p=0,032$ bzw. $p=0,008$).

Das „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) zeigte einen hochsignifikanten Unterschied zum „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) ($p<0,001$).

AUC total							
Test	Vergleich	Mittelwert	SD	gegen:	Mittelwert	SD	t-Test (p)
1	PsA-/Ps+	5392794,77	1185620,87	PsA+/Ps-	5156706,29	947634,28	0,265
2	PsA-/Ps+	5392794,77	1185620,87	PsA+/Ps+	5783689,64	1180087,33	0,174
3	PsA-/Ps+	5392794,77	1185620,87	PsA-/Ps-	4717737,37	948874,53	<0,001
4	PsA+/Ps-	5156706,29	947634,28	PsA+/Ps+	5783689,64	1180087,33	0,032
5	PsA+/Ps-	5156706,29	947634,28	PsA-/Ps-	4717737,37	948874,53	0,008
6	PsA+/Ps+	5783689,64	1180087,33	PsA-/Ps-	4717737,37	948874,53	<0,001

Tabelle 27: t-Tests AUC total Kollektiv 2 (AUC total= area under the curve total, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert

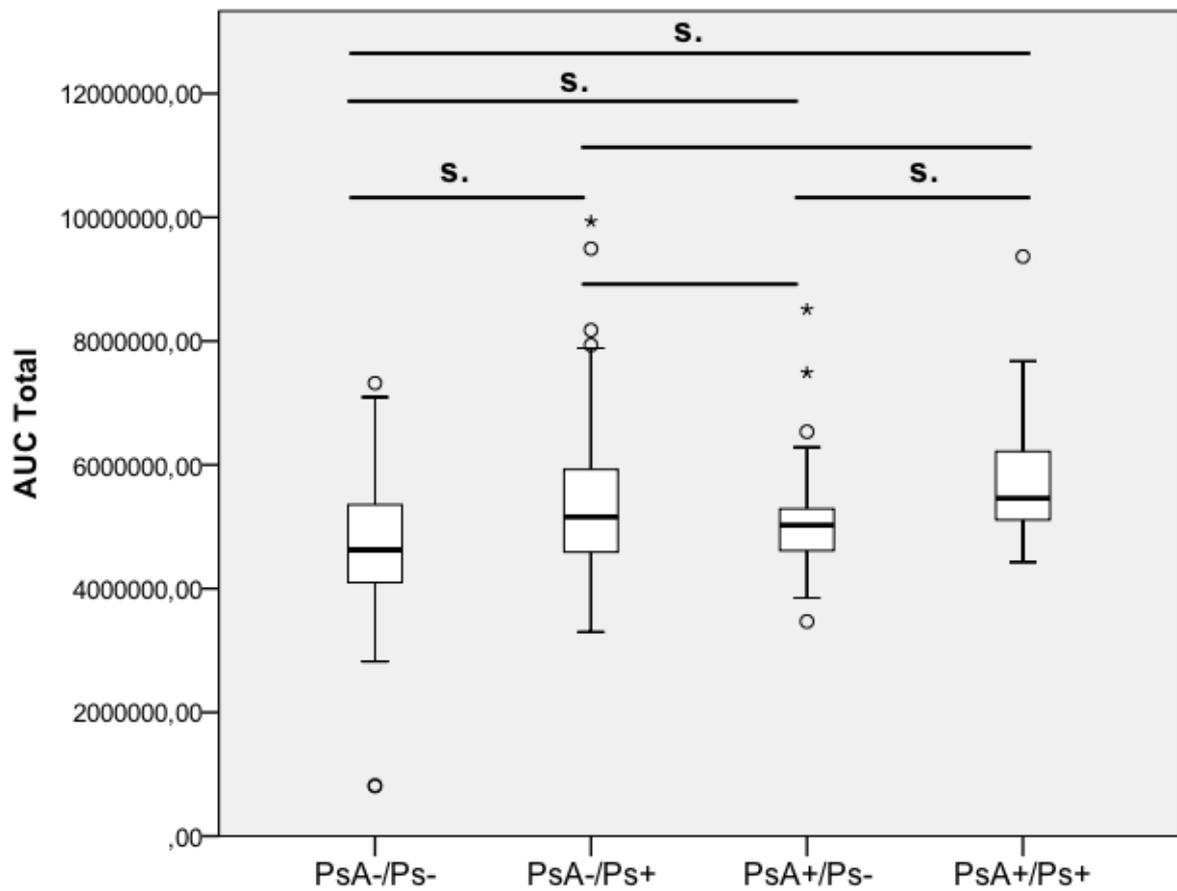


Abbildung 29: Boxplot AUC total, Kollektiv 2, (AUC total= area under the curve total, PsA= Psoriasis-arthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert

Area under the curve 120 Sekunden (AUC 120)

Der Parameter AUC 120 zeigte beim Vergleich des „netto-Psoriasis-Signals“ (PsA-/Ps+) mit dem „netto-Arthritis-Signal“ (PsA+/Ps-) und dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) keine signifikanten Unterschiede ($p=0,051$ bzw. $p=0,243$). Der Vergleich mit dem „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) zeigte einen hoch signifikanten Unterschied ($p<0,001$).

Der Vergleich des „netto-Arthritis-Signals“ (PsA+/Ps-) mit dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) war signifikant ($p=0,040$). Der Vergleich mit dem „Kontrollsignal“ war nicht signifikant ($p=0,167$).

Das „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) zeigte einen sehr signifikanten Unterschied zum „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) ($p=0,005$).

AUC 120							
Test	Vergleich	Mittelwert	SD	gegen	Mittelwert	SD	t-Test (p)
1	PsA-/Ps+	2192260,23	570547,53	PsA+/Ps-	1978679,13	622424,45	0,051
2	PsA-/Ps+	2192260,23	570547,53	PsA+/Ps+	2359917,94	714517,22	0,243
3	PsA-/Ps+	2192260,23	570547,53	PsA-/Ps-	1854737,25	505877,01	<0,001
4	PsA+/Ps-	1978679,13	622424,45	PsA+/Ps+	2359917,94	714517,22	0,040
5	PsA+/Ps-	1978679,13	622424,45	PsA-/Ps-	1854737,25	505877,01	0,167
6	PsA+/Ps+	2359917,94	714517,22	PsA-/Ps-	1854737,25	505877,01	0,005

Tabelle 28: t-Tests AUC 120 Kollektiv 2 (AUC 120= area under the curve 120sec, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert

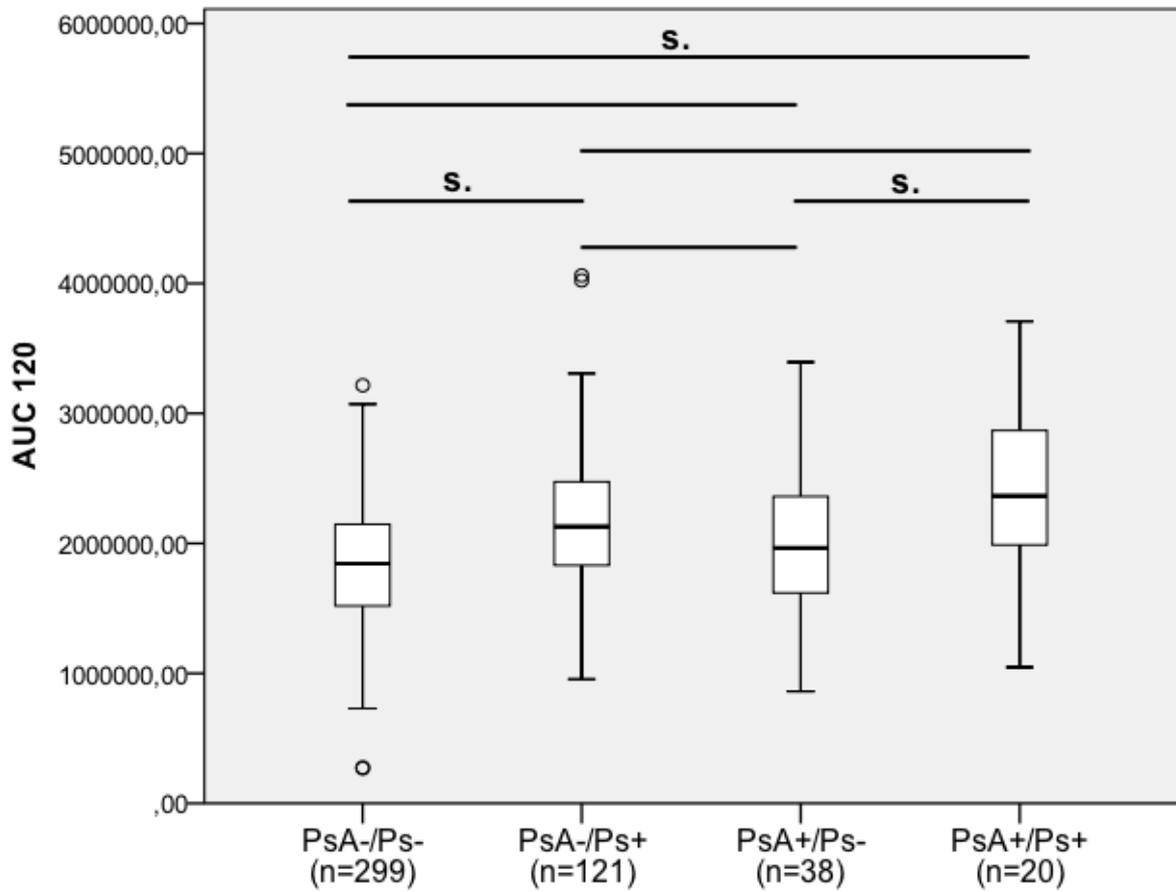


Abbildung 30: Boxplot AUC 120 Kollektiv 2 (AUC 120= area under the curve 120sec, PsA= Psoriasis-arthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert

Rate of early enhancement 55 Sekunden (REE 55)

Der Parameter REE 55 zeigte beim Vergleich des „netto-Psoriasis-Signals“ (PsA-/Ps+) mit dem „netto-Arthritis-Signal“ (PsA+/Ps-) und dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) keine signifikanten Unterschiede ($p=0,498$ bzw. $p=0,445$). Der Vergleich mit dem „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) zeigte einen hoch signifikanten Unterschied ($p<0,001$).

Der Vergleich des „netto-Arthritis-Signals“ (PsA+/Ps-) mit dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) und dem „Kontrollsignal“ war nicht signifikant ($p=0,345$ bzw. $p=0,159$).

Das „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) zeigte einen sehr signifikanten Unterschied zum „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) ($p=0,010$).

REE 55							
Test	Vergleich	Mittelwert	SD	gegen	Mittelwert	SD	t-Test (p)
1	PsA-/Ps+	16,50	5,00	PsA+/Ps-	15,83	6,28	0,498
2	PsA-/Ps+	16,50	5,00	PsA+/Ps+	17,46	5,98	0,445
3	PsA-/Ps+	16,50	5,00	PsA-/Ps-	14,66	4,59	<0,001
4	PsA+/Ps-	15,83	6,28	PsA+/Ps+	17,46	5,98	0,345
5	PsA+/Ps-	15,83	6,28	PsA-/Ps-	14,66	4,59	0,159
6	PsA+/Ps+	17,46	5,98	PsA-/Ps-	14,66	4,59	0,010

Tabelle 29: t-Tests REE55 Kollektiv 2 (REE55= Rate of Early Enhancement 55sec, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert

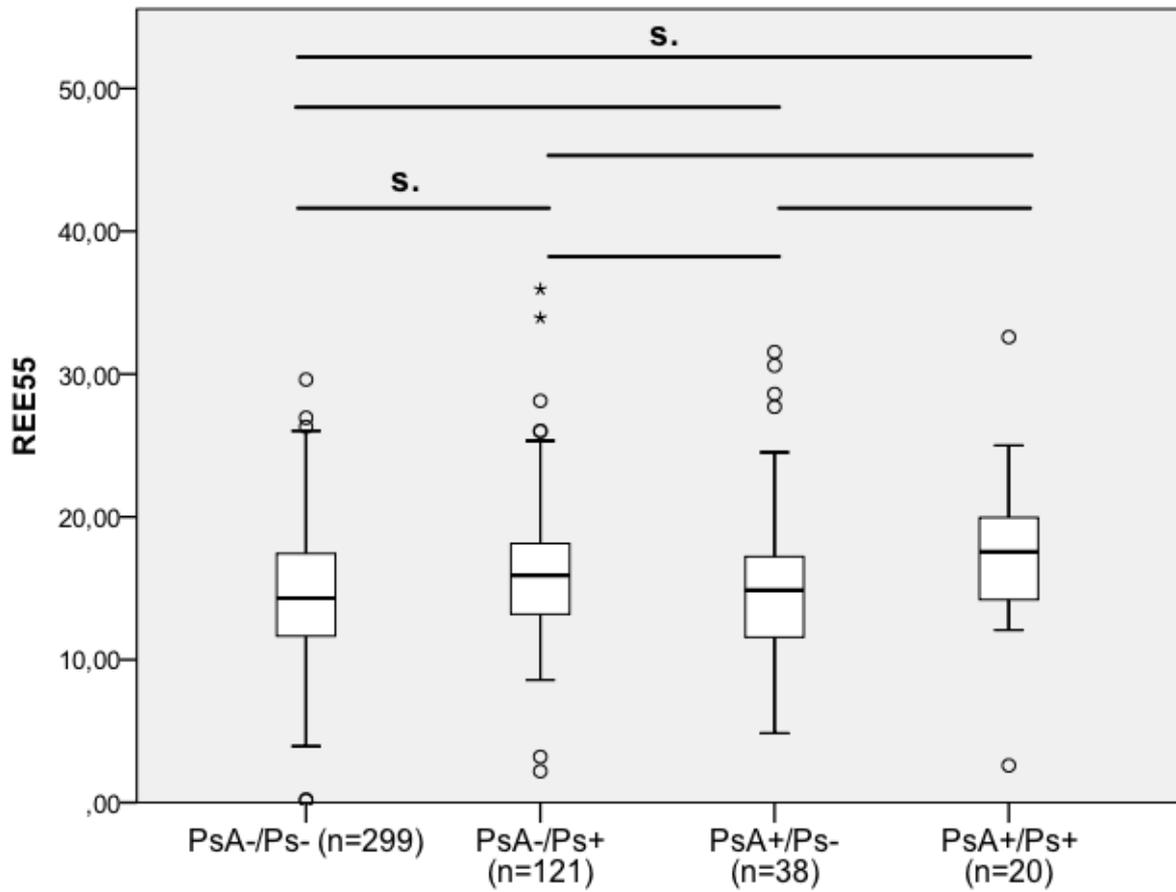


Abbildung 31: Boxplott REE55 Kollektiv 2 (REE55= Rate of Early Enhancement 55sec, PsA= Psoriasis-arthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert

Relative early synovial enhancement rate maximum (RER max)

Der Parameter RER max zeigte beim Vergleich des „netto-Psoriasis-Signals“ (PsA-/Ps+) mit dem „netto-Arthritis-Signal“ (PsA+/Ps-) und dem „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Der Vergleich mit dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,156$).

Der Vergleich des „netto-Arthritis-Signals“ (PsA+/Ps-) mit dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) war sehr signifikant ($p = 0,003$). Im Vergleich mit dem „Kontrollsignal“ konnte keine Signifikanz gefunden werden ($p = 0,740$).

Das „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) zeigte einen sehr signifikanten Unterschied zum „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) ($p = 0,010$).

RERmax							
Test	Vergleich	Mittelwert	SD	gegen	Mittelwert	SD	t-Test (p)
1	PsA-/Ps+	1730,45	641,32	PsA+/Ps-	1351,53	592,85	<0,001
2	PsA-/Ps+	1730,45	641,32	PsA+/Ps+	1956,39	740,89	0,156
3	PsA-/Ps+	1730,45	641,32	PsA-/Ps-	1321,03	524,80	<0,001
4	PsA+/Ps-	1351,53	592,85	PsA+/Ps+	1956,39	740,89	0,003
5	PsA+/Ps-	1351,53	592,85	PsA-/Ps-	1321,03	524,80	0,740
6	PsA+/Ps+	1956,39	740,89	PsA-/Ps-	1321,03	524,80	0,001

Tabelle 30: t-Tests RERmax Kollektiv 2 (RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert

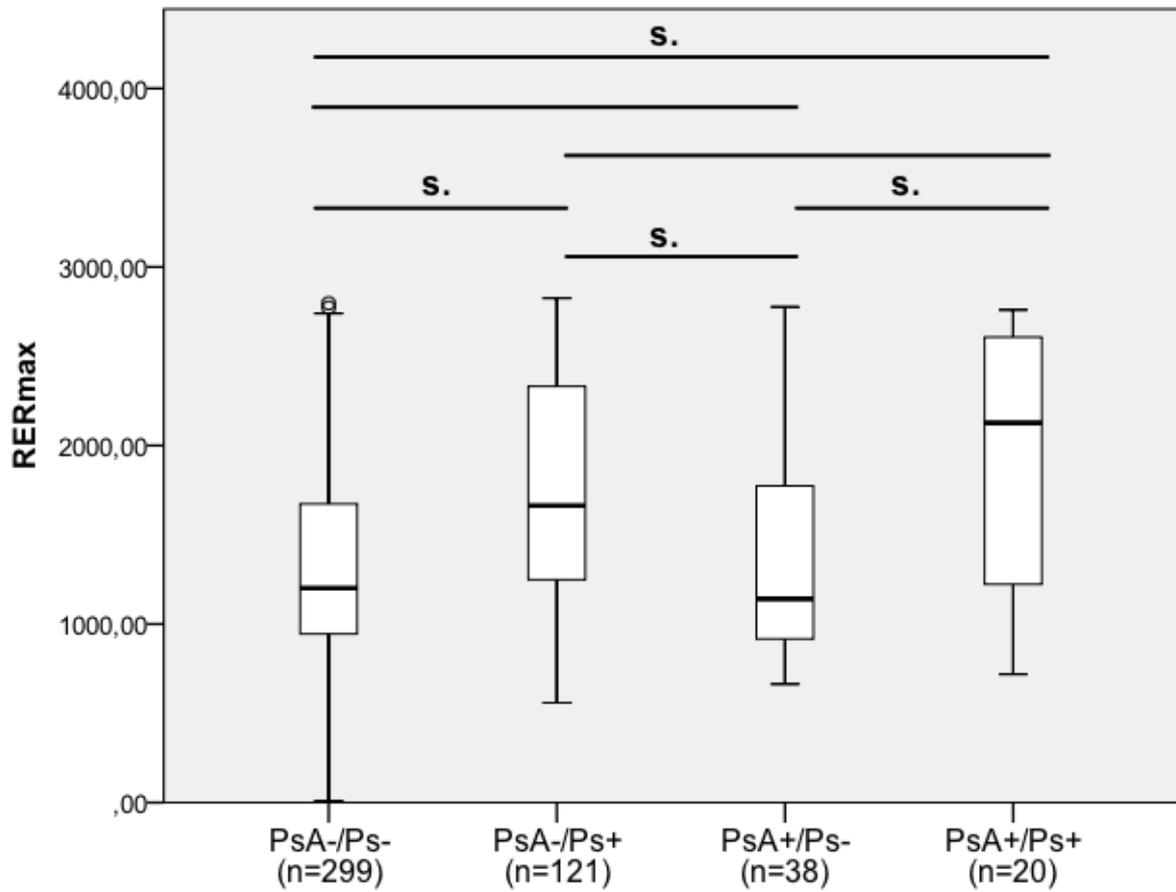


Abbildung 32: Boxplot RERmax Kollektiv 2 (RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert

Maximum signal intensity (MSI)

Der Parameter MSI zeigte beim Vergleich des „netto-Psoriasis-Signals“ (PsA-/Ps+) mit dem „netto-Arthritis-Signal“ (PsA+/Ps-) und dem „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) einen signifikanten bzw. hoch-signifikanten Unterschied ($p=0,026$ bzw. $p<0,001$).

Der Vergleich mit dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) war nicht signifikant ($p=0,132$).

Der Vergleich des „netto-Arthritis-Signals“ (PsA+/Ps-) mit dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) war signifikant ($p=0,009$). Zum „Kontrollsignal“ konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,397$).

Das „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) zeigte einen sehr signifikanten Unterschied zum „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) ($p=0,002$).

MSI							
Test	Vergleich	Mittelwert	SD	gegen	Mittelwert	SD	t-Test (p)
1	PsA-/Ps+	42799,85	14495,50	PsA+/Ps-	36734,56	14549,54	0,026
2	PsA-/Ps+	42799,85	14495,50	PsA+/Ps+	48210,87	16681,82	0,132
3	PsA-/Ps+	42799,85	14495,50	PsA-/Ps-	34788,17	13156,75	<0,001
4	PsA+/Ps-	36734,56	14549,54	PsA+/Ps+	48210,87	16681,82	0,009
5	PsA+/Ps-	36734,56	14549,54	PsA-/Ps-	34788,17	13156,75	0,397
6	PsA+/Ps+	48210,87	16681,82	PsA-/Ps-	34788,17	13156,75	0,002

Tabelle 31: t-Tests MSI Kollektiv 2 (MSI= maximum signal intensity, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert

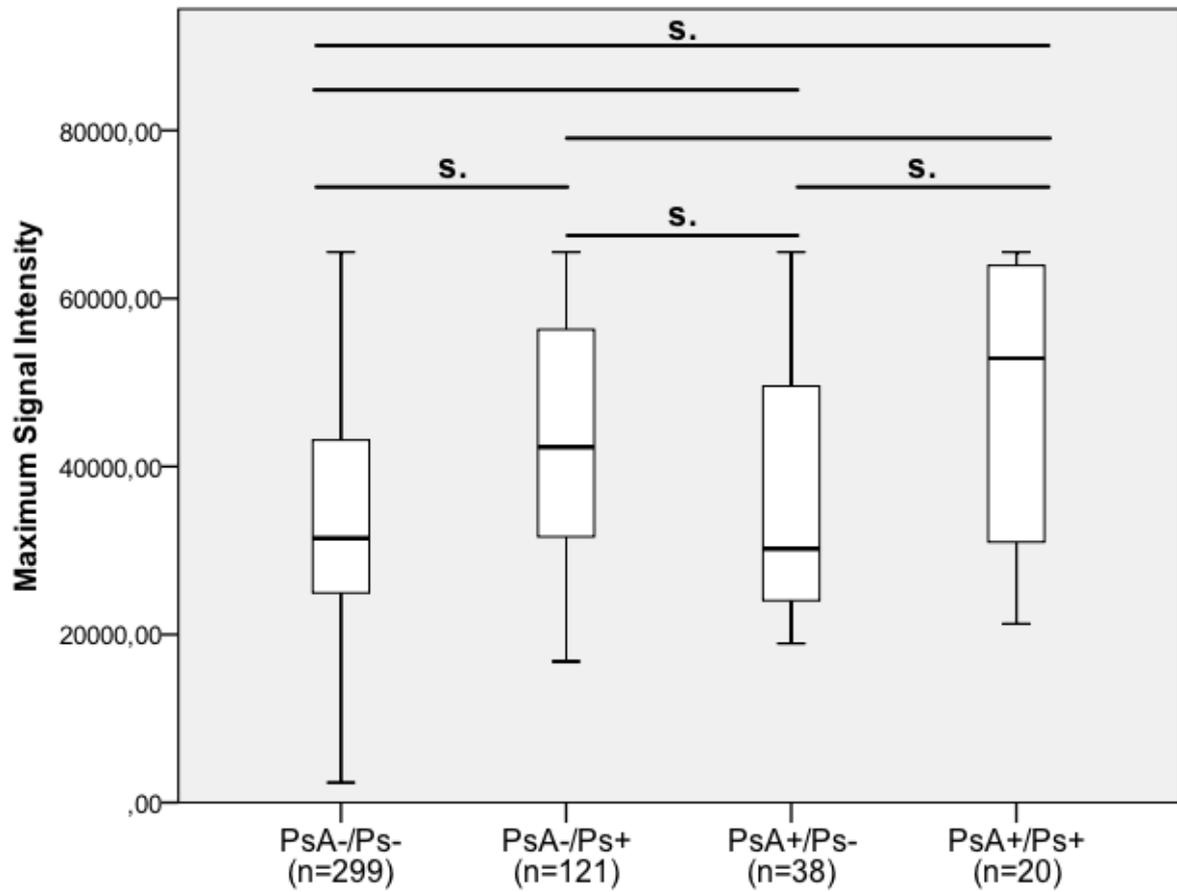


Abbildung 33: Boxplot MSI Kollektiv 2 (MSI= maximum signal intensity, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert

Slope value (SV)

Der Parameter SV zeigte beim Vergleich des „netto-Psoriasis-Signals“ (PsA-/Ps+) mit dem „netto-Arthritis-Signal“ (PsA+/Ps-) und dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) keine signifikanten Unterschiede ($p=0,099$ bzw. $p=0,374$). Der Vergleich mit dem „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) zeigte einen sehr signifikanten Unterschied ($p=0,004$).

Der Vergleich des „netto-Arthritis-Signals“ (PsA+/Ps-) mit dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) und dem „Kontrollsignal“ war nicht signifikant ($p=0,092$ bzw. $p=0,775$).

Das „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) zeigte keinen signifikanten Unterschied zum „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) ($p=0,053$).

Slope value							
Test	Vergleich	Mittelwert	SD	gegen	Mittelwert	SD	t-Test (p)
1	PsA-/Ps+	2689,98	1418,30	PsA+/Ps-	2125,18	1915,97	0,099
2	PsA-/Ps+	2689,98	1418,30	PsA+/Ps+	3006,00	1741,00	0,374
3	PsA-/Ps+	2689,98	1418,30	PsA-/Ps-	2213,38	1770,21	0,004
4	PsA+/Ps-	2125,18	1915,97	PsA+/Ps+	3006,00	1741,00	0,092
5	PsA+/Ps-	2125,18	1915,97	PsA-/Ps-	2213,38	1770,21	0,775
6	PsA+/Ps+	3006,00	1741,00	PsA-/Ps-	2213,38	1770,21	0,053

Tabelle 32: t-Tests slope value Kollektiv 2 (PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert

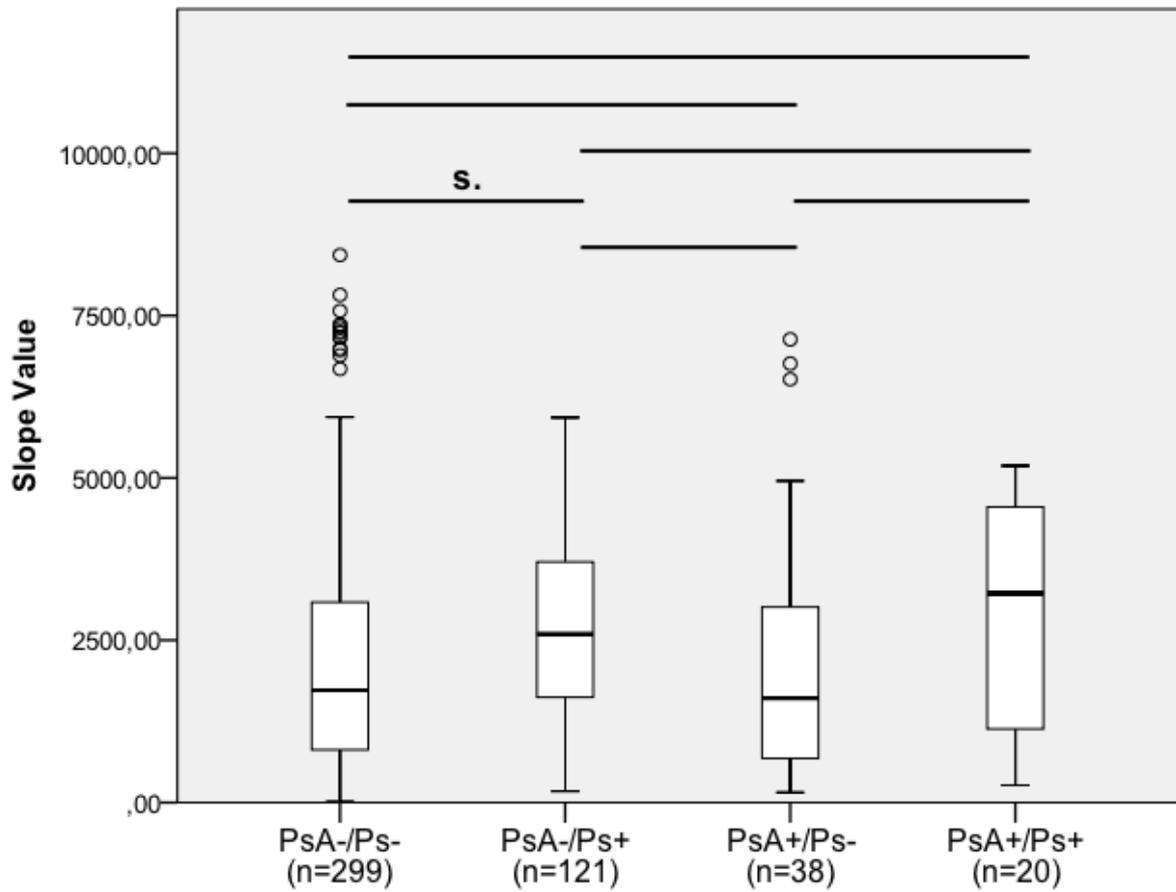


Abbildung 34: Boxplot Slope Value Kollektiv 2 (PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert

Time to peak (TTP)

Der Parameter TTP zeigte beim Vergleich des „netto-Psoriasis-Signals“ (PsA-/Ps+) mit dem „netto-Arthritis-Signal“ (PsA+/Ps-) und dem „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) einen signifikanten Unterschied ($p=0,009$ bzw. $0,006$). Zum „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,303$).

Der Vergleich des „netto-Arthritis-Signals“ (PsA+/Ps-) mit dem „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) war nicht signifikant ($p=0,307$). Das „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-) zeigte mit $p=0,040$ einen signifikanten Unterschied.

Das „brutto-Signal“ (PsA+/Ps+) zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,939$) zum „Kontrollsignal“ (PsA-/Ps-).

Time to peak							
Test	Vergleich	Mittelwert	SD	gegen	Mittelwert	SD	t-Test (p)
1	PsA-/Ps+	22,82	13,61	PsA+/Ps-	34,53	25,43	0,009
2	PsA-/Ps+	22,82	13,61	PsA+/Ps+	27,75	20,15	0,303
3	PsA-/Ps+	22,82	13,61	PsA-/Ps-	27,41	19,31	0,006
4	PsA+/Ps-	34,53	25,43	PsA+/Ps+	27,75	20,15	0,307
5	PsA+/Ps-	34,53	25,43	PsA-/Ps-	27,41	19,31	0,040
6	PsA+/Ps+	27,75	20,15	PsA-/Ps-	27,41	19,31	0,939

Tabelle 33: t-Tests time to peak Kollektiv 2 (PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert

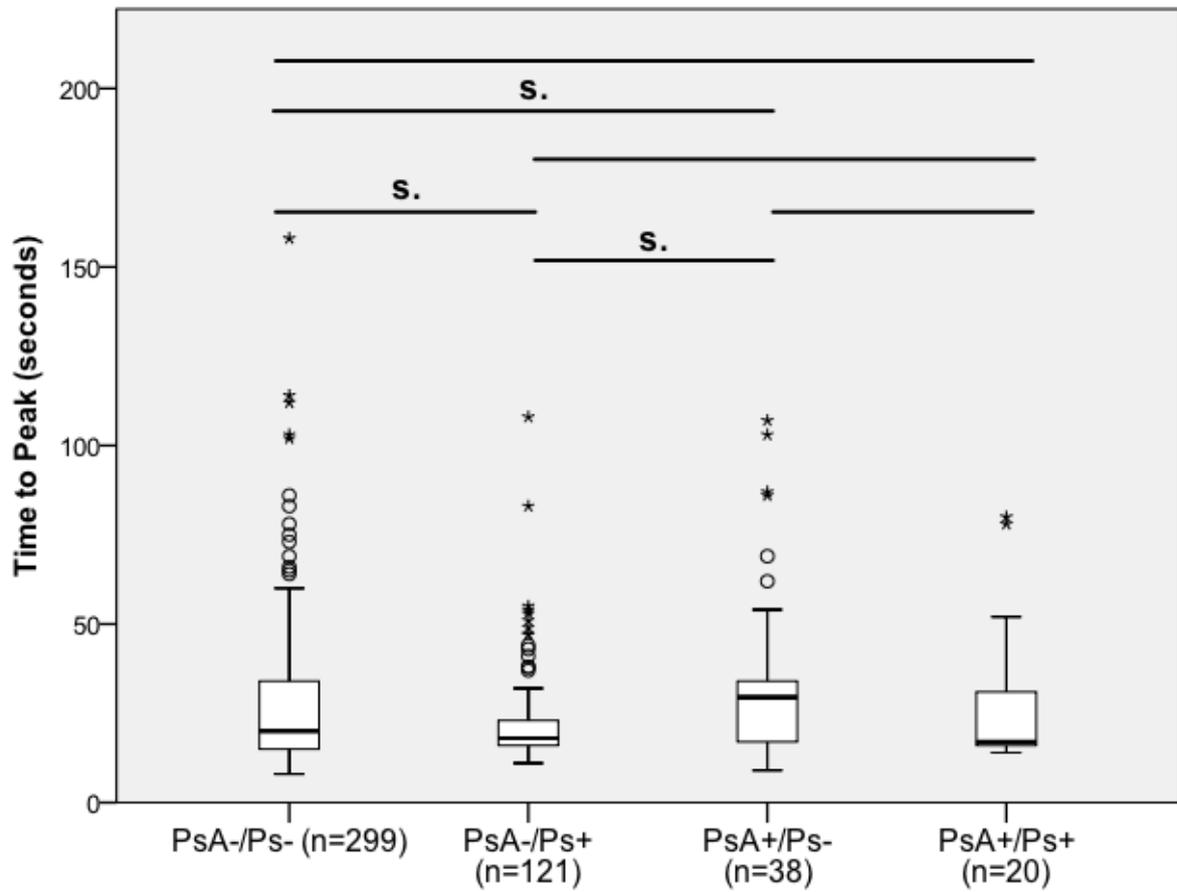


Abbildung 35: Boxplot time to peak Kollektiv 2 (PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert

Zusammenfassung

Tabelle 34 gibt einen Überblick über das Signifikanzniveau der einzelnen Testparameter geordnet nach den bekannten Testpaarungen.

Test	Vergleich	gegen:	AUC total	AUC 120	REE 55	RER max	MSI	Slope value	Time to peak
1	PsA-/Ps+	PsA+/Ps-	0,265	0,051	0,498	<0,001	0,026	0,099	0,009
2	PsA-/Ps+	PsA+/Ps+	0,174	0,243	0,445	0,156	0,132	0,374	0,303
3	PsA-/Ps+	PsA-/Ps-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	0,006
4	PsA+/Ps-	PsA+/Ps+	0,032	0,040	0,345	0,003	0,009	0,092	0,307
5	PsA+/Ps-	PsA-/Ps-	0,008	0,167	0,159	0,740	0,397	0,775	0,040
6	PsA+/Ps+	PsA-/Ps-	<0,001	0,005	0,010	0,001	0,002	0,053	0,939

Tabelle 34: Übersicht Signifikanzniveau der durchgeführten Testpaarungen Kollektiv 2 (PsA= Psoriasis-arthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert

4.2.8 Psoriatische Hautveränderungen: Auswertung des FOI Signals in Abhängigkeit vom vergebenen PASI

Es wurden die Korrelationen nach Spearman-Rho zwischen den erfassten quantitativen Parametern der FOI und dem vergebenen PASI berechnet. Diese Auswertung erfolgte für alle Gelenke (n=478), in der Gruppe ohne Arthritis (n=420), in der Gruppe mit auffälligem Hautbefund unabhängig vom PsA Status (n=141), in der Gruppe mit auffälligem Hautbefund und keiner PsA (PsA-/Ps+; n=121) und der Gruppe mit auffälligem Hautbefund und PsA (PsA+/Ps+; n=20).

		AUC Total	AUC 120	REE55	RERmax	MSI	SV	TTP (sec)
Gesamt (n=478)	Korrelationskoeffizient	0,296	0,313	0,200	0,347	0,304	0,235	-0,111
	Sig. (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,016
PsA- (n=420)	Korrelationskoeffizient	0,286	0,306	0,187	0,331	0,290	0,225	-0,099
	Sig. (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,042
Ps+ (n=141)	Korrelationskoeffizient	0,427	0,534	0,329	0,508	0,518	0,471	-0,326
	Sig. (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PsA-/Ps+ (n=121)	Korrelationskoeffizient	0,414	0,523	0,291	0,511	0,523	0,472	-0,326
	Sig. (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PsA+/Ps+ (n=20)	Korrelationskoeffizient	0,41	0,518	0,461	0,397	0,408	0,401	-0,335
	Sig. (2-seitig)	0,073	0,019	0,041	0,083	0,074	0,08	0,149

Tabelle 35: Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho von vergebenem PASI Score und quantitativem Messergebnis (PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis, AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SV= slope value, TTP= time to peak) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert

Alle Parameter bis auf TTP zeigten eine positive Korrelation. Für alle Gelenke (Gesamt) und für die Gelenke, bei denen in der MRT keine PsA (PsA-) diagnostiziert wurde, konnten schwache Korrelationen des vergebenen PASI und der gemessenen quantitativen Parameter gezeigt werden.

In den Gruppen Ps+ und PsA-/Ps+ konnten hingegen deutliche Korrelationen von vergebenem PASI und den quantitativen FOI-Parametern beobachtet werden (vor allem AUC 120=0,534 bzw. 0,523, MSI=0,518 bzw. 0,523 und RERmax=0,508 bzw. 0,511). In der Gruppe PsA+/Ps+ zeigte sich eine weniger deutliche und konsistente Korrelation. Die Parameter AUCtotal, RERmax, MSI, SV und TTP waren hier nicht signifikant.

Die quantitativ erhobenen Daten der Ps+ Gruppe (n=141) wurden zur Visualisierung gruppiert nach dem vergebenen PASI Score in Boxplots für jeden der Messwerte im Anhang dargestellt (Abbildung 54).

4.3 Trianguläres Signal und Bischofsstabzeichen

4.3.1 Häufigkeiten bei Psoriasisarthritis, rheumatoider Arthritis und Gesundkontrollen

Im Summationsbild der ersten 240 Sekunden („Prima Vista Modus“, PVM) konnte bei 22 von 36 PsA Patienten (61 %) ein trianguläres Signal am Übergang des Nagelbettes zum DIP beobachtet werden. In der dynamischen Auswertung über alle 360 Bilder wurde in 32 von 36 Fällen (89 %) ein trianguläres Signal gefunden. Das Bischofsstabzeichen trat in 19 von 36 (53 %) (PVM) bzw. in vier von 36 Fällen (11 %) (dynamische Auswertung) auf. Bei 26 von 36 (72 %) (PVM) bzw. 33 von 36 Patienten (92 %) (dynamische Auswertung) lag mindestens eines der beiden Signale vor.

Im Gesund-Kontrollkollektiv (n=30) konnte bei 18 (60 %) (PVM) bzw. 24 Probanden (80 %) (dynamisch) mindestens ein trianguläres Signal nachgewiesen werden. Das „Bischofsstabzeichen“ fand sich in zehn (33 %) (PVM), respektive sieben Fällen (23 %) (dynamisch). Eines der beiden Zeichen konnte in 21 (70 %) (PVM) und 25 Fällen (83 %) (dynamisch) festgestellt werden.

Bei den rA-Patienten konnte in 40 % (8/20) (PVM) bzw. 55 % (11/20) (dynamisch) ein trianguläres Muster, in 15 % (3/20) (PVM) bzw. 50 % (10/20) (dynamisch) ein „Bischofsstabzeichen“ und in 45 % (9/20) (PVM) bzw. 80 % (16/20) (dynamisch) eines der beiden Zeichen erkannt werden.

Im Kontrollkollektiv trat bei 46 % (6/13) (PMV) bzw. 100 % (13/13) (dynamisch) ein trianguläres Zeichen, bei 31 % (4/13) (PVM) bzw. 15 % (2/13) (dynamisch) ein „Bischofsstabzeichen“ und in 54 % (7/13) (PVM) bzw. 100 % (13/13) (dynamisch) der Fälle eines der beiden Zeichen auf.

	PsA	rA	Gesund-Kontrolle	Kontrolle jung
Anzahl Patienten	36	20	30	13
Anzahl Frauen	22/36 (61 %)	18/20 (90 %)	16/30 (53 %)	8/13 (62 %)
Alter (a)	52,6 ± 10,9	58,4 ± 17,7	57,2 ± 12,6	25,9 ± 1,5

Tabelle 36: Übersicht über die Vergleichskollektive (trianguläres Signal und Bischofsstabzeichen)

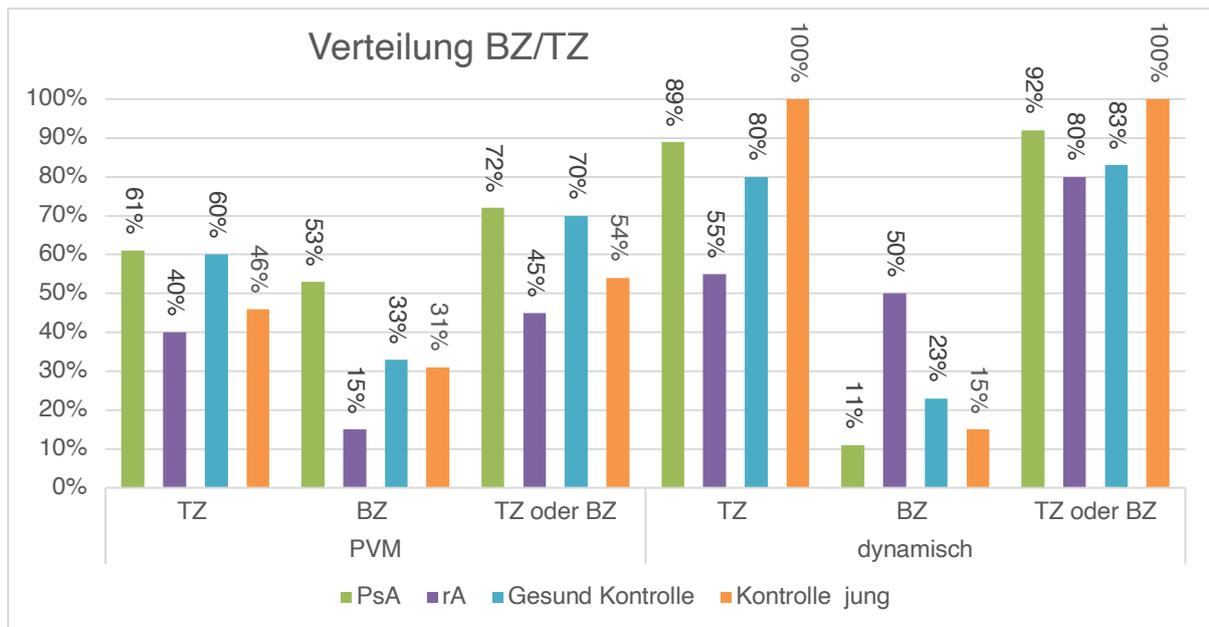


Abbildung 36: Häufigkeiten trianguläres Signal und "Bischofsstabzeichen" (TZ= Trianguläres Zeichen, BZ= Bischofsstabzeichen, rA= rheumatoide Arthritis, PsA= Psoriasisarthritis)

In der statistischen Auswertung wurde geprüft, ob das Auftreten der Zeichen im PsA-Kollektiv signifikant gehäuft war.

Dazu wurde ein Chi²-Test durchgeführt, der den Zusammenhang der Häufigkeitsverteilung der Zeichen (BZ, TZ) und dem Status der Kollektive (PsA, rA, Kontrolle) überprüfen sollte. Geprüft wurde ein möglicher signifikanter Einfluss der Variable „Entität“ (PsA vs. rA/Kontrolle oder Kontrolle jung) auf die Variable „Auftreten eines Zeichens“ (BZ, TZ oder eines der beiden Zeichen). Getestet wurde jeweils das PsA-Kollektiv gegen eines der anderen Kollektive.

Für die Testpaarung rA und PsA konnte für das Auftreten des BZ (PMV), BZ u. TZ (PMV), TZ (dynamisch) und BZ (dynamisch) ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Das heißt, hier hat die Variable Entität einen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeitsverteilung des Auftretens der morphologischen Zeichen. Es besteht folglich eine Abhängigkeit. Bei den Merkmalen TZ (PMV) und BZ u. TZ (dynamisch) im rA-Kollektiv sowie allen Merkmalen in den anderen Kollektiven konnte dagegen kein signifikanter Zusammenhang von Entität und Häufigkeitsverteilung gezeigt werden. Das heißt, in diesen Fällen besteht kein signifikanter Zusammenhang der Häufigkeitsverteilung der Zeichen im PsA-Kollektiv verglichen mit den Häufigkeiten in den Kollektiven rA, Gesundkontrolle und Kontrolle jung. Für diese Testpaarungen konnte keine Abhängigkeit nachgewiesen werden.

Summationsbild / Prima Vista Modus (PVM)							
	PsA	rA	Chi ² (p)	Kontrolle ge- sund	Chi ² (p)	Kontrolle jung	Chi ² (p)
TZ	22/36 (61 %)	8/20 (40 %)	0,129	18/30 (60 %)	0,927	6/13 (46 %)	0,350
BZ	19/36 (53 %)	3/20 (15 %)	0,006	10/30 (33 %)	0,113	4/13 (31 %)	0,173
BZ u. TZ	26/36 (72 %)	9/20 (45 %)	0,044	21/30 (70 %)	0,843	7/13 (54 %)	0,226
dynamische Auswertung							
TZ	32/36 (89 %)	11/20 (55 %)	0,004	24/30 (80 %)	0,316	13/13 (100 %)	0,210
BZ	4/36 (11 %)	10/20 (50 %)	0,001	7/30 (23 %)	0,185	2/13 (15 %)	0,687
BZ u. TZ	33/36 (92 %)	16/20 (80 %)	0,206	25/30 (83 %)	0,302	13/13 (100 %)	0,283

Tabelle 37: CHI²-Test zur Prüfung des Zusammenhangs der Häufigkeitsverteilung der Zeichen (BZ, TZ) und dem Status der Kollektive (PsA, rA, Kontrolle) im Prima Vista Modus und in der dynamischen Auswertung (TZ= trianguläres Zeichen, BZ= Bischofsstabzeichen, rA= rheumatoide Arthritis, PsA= Psoriasisarthritis)

4.3.2 Auswertung trianguläres Signal und Bischofsstabzeichen nach Phasen („dynamische Auswertung“)

Der Beginn des triangulären Signals und des „Bischofsstabzeichens“ lag in allen Kollektiven (PsA,, Kontrollkollektiv jung, Gesund-Kontrolle, rA-Kollektiv) zu 100 % der Fälle in Phase 2. Ein Beginn in Phase 1 oder 3 konnte in keinem der Kollektive beobachtet werden. Die Signale endeten im PsA-Kollektiv zu 58,8 % in Phase 2 und zu 41,2 % in Phase 3, im Kontrollkollektiv jung zu 77,0 % in Phase 2 und zu 23,0 % in Phase 3; im Kontrollkollektiv Gesund-Kontrolle zu 60,2 % in Phase 2 und zu 39,8 % in Phase 3 und im rA-Kollektiv zu 75 % in Phase 2 und zu 25 % in Phase 3.

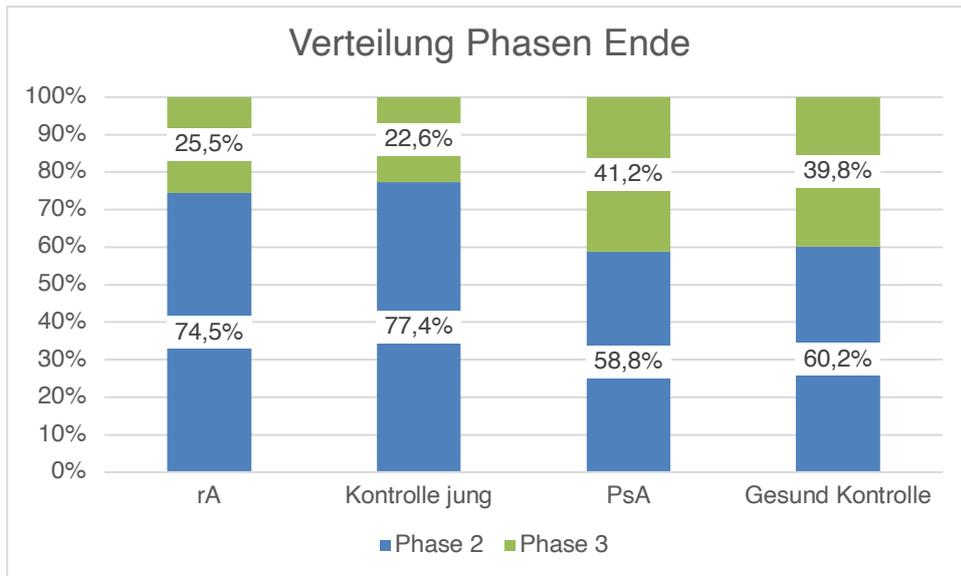


Abbildung 37: Verteilung Endphasen der Signale (rA= rheumatoide Arthritis, PsA= Psoriasisarthritis)

Die mittlere Signaldauer lag im PsA-Kollektiv bei $133,2 \pm 36,8$ sec, im Kollektiv rA bei $117,2 \pm 45,3$ sec im Kontrollkollektiv Gesund $141,3 \pm 40,3$ sec und im Kontrollkollektiv jung bei $114,0 \pm 45,1$ sec.

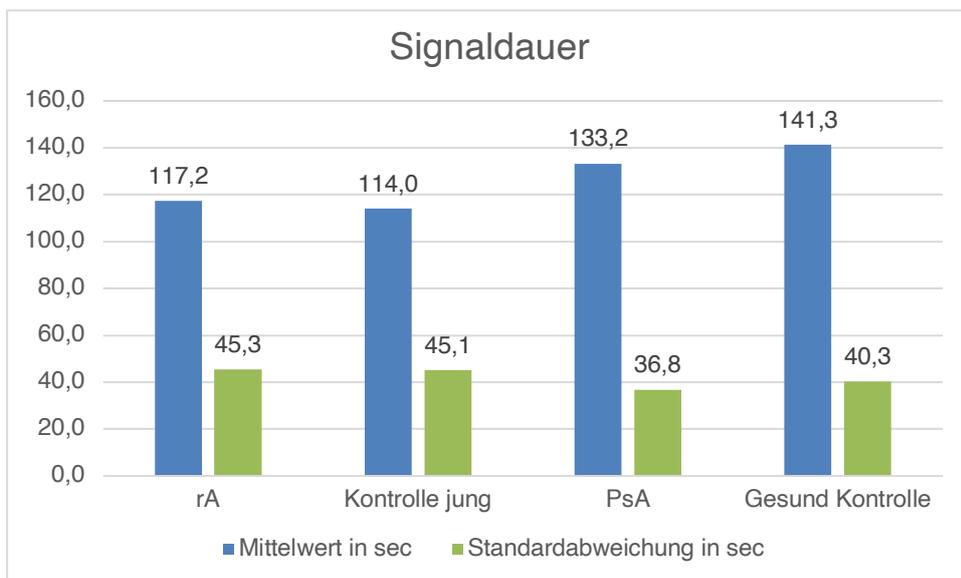


Abbildung 38: Signaldauer trianguläres Zeichen und "Bischofsstabzeichen" (rA= rheumatoide Arthritis, PsA= Psoriasisarthritis)

4.4 Spezielle Morphologien

4.4.1 Tattoos

In der Durchsicht der FOI Bilder zeigten sich einige Beispiele von Patienten mit Tätowierungen im Untersuchungsgebiet. Im FOI-Bild unterbrechen die Tattoos das Perfusionsmuster.

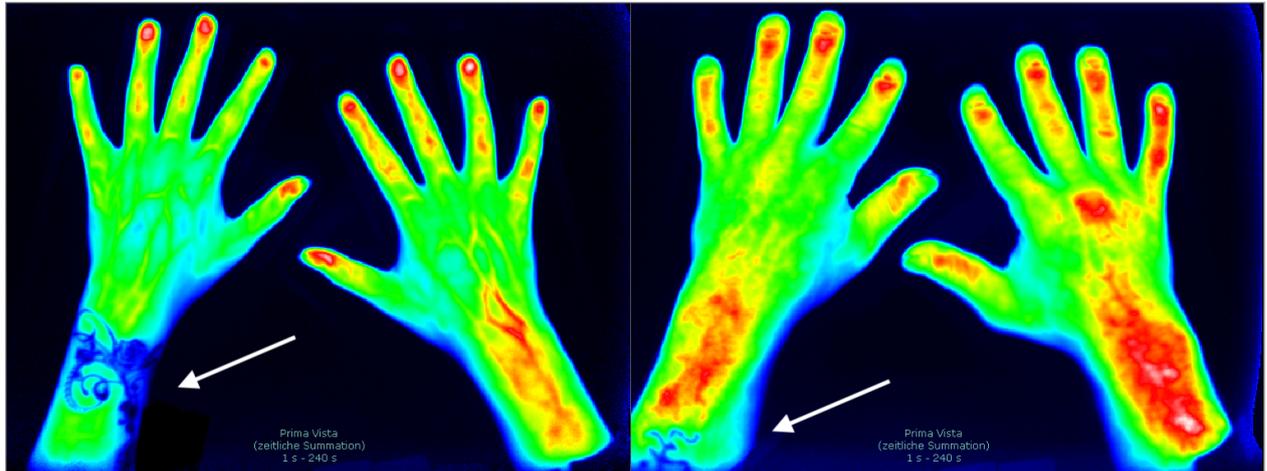


Abbildung 39: PVM 21-jährige SpA-Patientin, 52-jähriger PsA-Patient, beide mit Tattoos am linken Unterarm (weißer Pfeil)

4.4.2 Verletzungen der Haut

Das folgende Bildbeispiel zeigt den FOI Befund einer 62-jährigen Patientin mit bekannter Spondylarthritis. Kurz vor Durchführung der FOI Untersuchung arbeitete die Patientin in ihrem Garten und zog sich einige Hautverletzungen zu. Diese stark hyperperfundierten Areale stellen sich in der FOI gut dar.

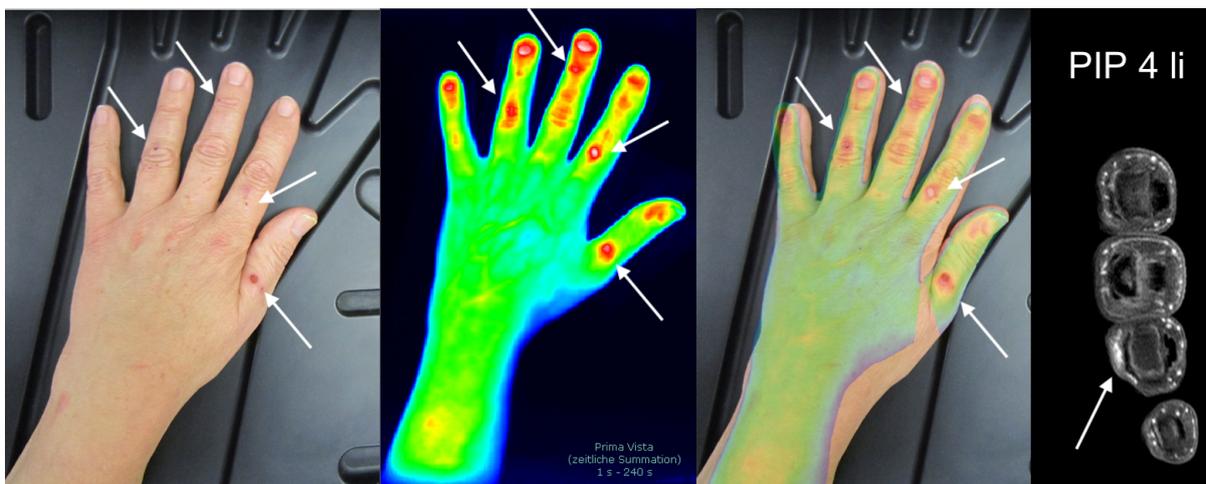


Abbildung 40: 62-jährige SpA-Patientin, Hautläsionen durch Gartenarbeit, Pfeile zeigen auf die Läsionen, digitale Fotografie, Prima Vista Modus, Summationsbild, korrespondierendes MRT PIP 4 li

4.4.3 Änderung der physiologischen Perfusion bei starker Synovitis (Phase 1 Signal)

Folgendes Beispiel zeigt ein Phase 1 Signal am PIP 4 re. Den Einzelbildern des FOI (Bilder entstammen dem „radialyser“) sind die Bilder der MRT gegenübergestellt. Auffällig für dieses Signal der Phase 1 ist die unerwartete Abfolge des Signals. Anstatt sich von den Fingerspitzen nach proximal zu bewegen und „abzutropfen“, startet das FOI-Signal am vierten Strahl am PIP. Erst später erscheint am vierten Strahl das Signal an der Fingerspitze und nimmt seinen erwarteten Verlauf. Auf der MRT Serie zeigt sich, noch vor Erreichen des arteriellen Signals an der Fingerspitze des vierten Strahles, ein venöses Signal vom PIP 4 ausgehend. Diese Vene ist auch auf den FOI Bildern zu erkennen. Die Synovitis am PIP 4 wurde sowohl in der MRT als auch im FOI als Grad 3 Entzündung gewertet. In der klinischen Untersuchung zeigte sich an diesem Gelenk eine starke Schwellung.

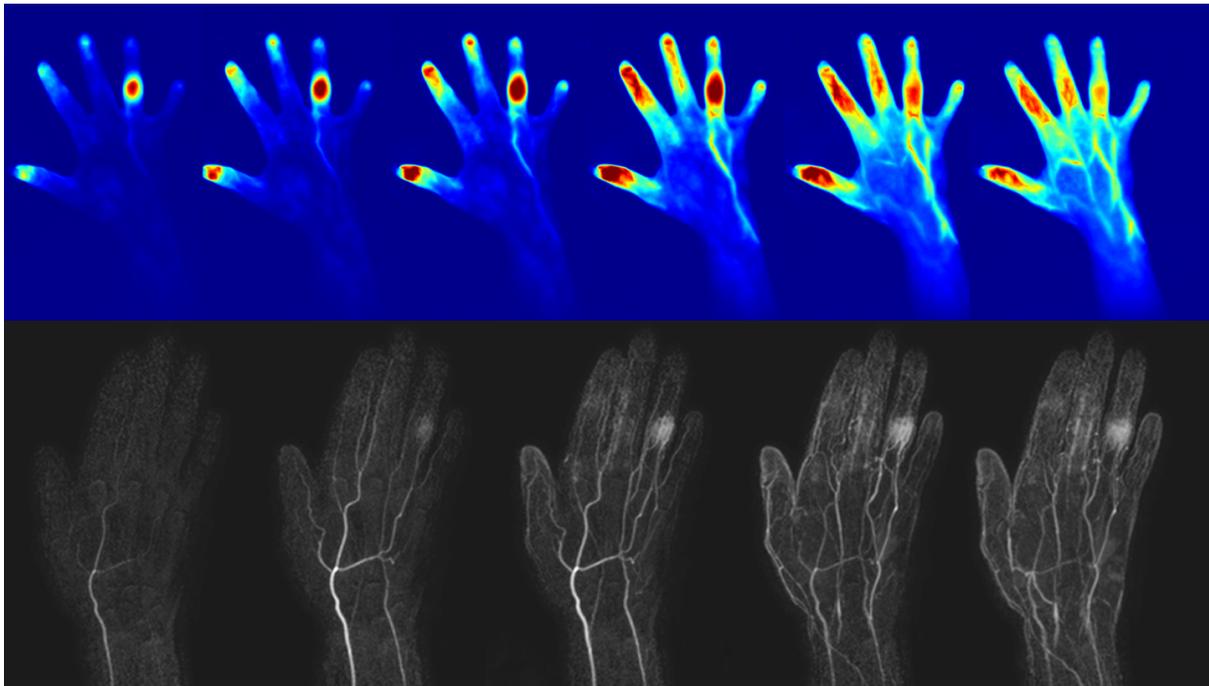


Abbildung 41: Phase 1 Signal bei einer 29-jährigen PsA-Patientin im FOI („radialyser“) und MRT

5 Diskussion

5.1 Die ICG verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung in der Beurteilung der Psoriasisarthritis unabhängig von psoriatischen Hautveränderungen (PsA), Kollektiv 1

5.1.1 Semiquantitative Auswertung

Die bisherigen großen Studien zur diagnostischen Wertigkeit des FOI zeigen eine Spezifität von 85,2 % (95 % CI 79,5–89,5 %) (Meier, Thuermel et al. 2012) und 54 % (nur Phase 1: 94 %, nur Phase 2: 56 %, nur Phase 3: 89 %, Composite Image: 81 %) (Werner, Langer et al. 2012). Die dort untersuchten Kollektive waren gemischt bezüglich der zugrundeliegenden Krankheitsentität. Weitere Studienergebnisse sind in Tabelle 38 angegeben.

Die erhobenen Werte zur Spezifität in einem reinen PsA-Kollektiv liegen zwischen 82,2 % und 89,0 % und entsprechen somit a.e. den von Meier, Thürmel et al. erhobenen Werten (85,2 %). Verglichen mit den Daten von Werner et al. entsprechen die erhobenen Werte am ehesten der Auswertung des Summationsbildes (PVM=81 %) und der Phase 3 (89 %). Generell liegen die Spezifitäten der Münchener Arbeitsgruppe (Meier, Thürmel et al.) tendenziell höher als bei den anderen Arbeitsgruppen (siehe Tabelle 38). Dieser Effekt trat auch im Kollektiv 1 trotz Häufung niedriger Entzündungsgrade auf und könnte auch mit an einer „konservativeren“ Auswertungspraxis liegen.

Die Sensitivität lag in der Studie von Meier, Thürmel et al. bei 39,6 % (95 % CI 31,1-48,7 %) und in der Studie von Werner, Langer et al. bei 76 % (nur Phase 1: 27 %, nur Phase 2: 72 %, nur Phase 3: 47 %, Composite Image: 51 %). In der Sensitivität zeigen sich in dieser Studie gravierende Unterschiede abhängig von der untersuchten Entzündungsart. Die Sensitivität für Synovitis (40,0-51,6 %) und für Synovitis und/oder Tenosynovitis (35,5-47,9 %) liegen noch im Rahmen der von Meier et al. erfassten Sensitivität (39,6 %). Bei Werner et al. entsprechen sie am ehesten wieder den Ergebnissen aus Phase 3 und dem Summationsbild. Für die Tenosynovitiden fällt die Sensitivität (16,7-27,8 %) deutlich ab.

In der Literatur findet sich bisher keine Angabe zur Sensitivität der Diagnostik von Tenosynovitiden im FOI. Lediglich Werner berichtet von elf in der fluoreszenzoptischen Bildgebung nicht detektierten Gelenkregionen in einem rA-Kollektiv (n=32). Die nicht diagnostizierten Tenosynovitiden waren in dieser Studie vorher im 1,5-T-MRT bestätigt worden (Werner, Langer et al. 2013).

Autor	Entität	Anzahl Patienten	Referenzmethode	Besonderheiten	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität Phasen				Spezifität Phasen				
							PVM	1	2	3	PVM	1	2	3	
(Beck, Glimm et al. 2017)	JIA	29 (Kohorte 1)	GSUS	/	67,3	65	28,1	51,8	51,2	18,6	86,9	79,7	74	94,3	
			PDUS	/	72	58,5	35,6	59,8	57,6	20,3	84,8	74	69,5	91,7	
(Thuermel, Neumann et al. 2017)	rA/Ge-sund	33	MRT 3,0 T	/	57,3	92,1	-	-	-	-	-	-	-	-	
(Kisten, Gyori et al. 2015)	rA, PSA, SS, DM..	26	MSUS	/	81	95	-	-	-	-	-	-	-	-	
(Krohn, Ohrndorf et al. 2015)	rA	31	MRT 0,3 T	Handge-lenke	81	0	65	54	77	69	60	100	0	0	
				MCP 2-5	49	84	24	37	43	15	93	96	84	100	
				PIP 2-5	86	38	58	32	85	54	74	97	41	82	
			GSUS	Handge-lenke	84	0	64	52	80	68	50	75	0	0	
				MCP 2-5	52	77	27	36	45	13	91	88	77	94	
				PIP 2-5	82	23	61	33	82	42	60	85	27	52	
			PDUS	Handge-lenke	88	15	63	63	81	63	38	69	15	15	
				MCP 2-5	81	76	41	67	70	23	89	89	78	95	
	PIP 2-5	100	27	88	69	100	69	59	88	29	63				
(Werner, Langer et al. 2013)	rA, PsA, SPA	32	MRT 1,5 T	Synovitis	86	63	59	43	79	59	87	90	69	88	
				Tenosy-novi-tis/Syno-vitis	78	64	51	42	70	52	88	92	70	89	
(Werner, Langer et al. 2012)	rA, PsA, UA, an-dere	252	MRT 1,5 T	300 Ge-lenke	76	54	51	27	72	47	81	94	56	9	
				PDUS	962 Ge-lenke	74	42	67	33	72	60	54	90	44	69
				GSUS	962 Ge-lenke	70	48	56	22	68	51	57	95	50	78
(Meier, Thuermel et al. 2012)	rA, UA,OA,P sA,SpA	45	MRT 3,0 T	/	39,6	85,2	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kollektiv 1	PsA	21	MRT 3,0 T	Tenosy-novi-tis/Syno-vitis	35,5-47,9	82,2-89,0	-	-	-	-	-	-	-	-	
					Synovitis	40,0-51,6	82,2-89,0	-	-	-	-	-	-	-	-
					Tenosy-novitis	16,7-27,8	82,2-89,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Kollektiv 2	PsA	16	MRT 3,0 T	/	41-43	81-85	-	-	-	-	-	-	-		

Tabelle 38: Vergleich der Sensitivität/Spezifität mit bekannten Studien, GSUS= Graustufenultraschall, PDUS= Power Doppler Ultraschall, UA= undifferenzierte Arthritis, SS= systemische Sklerose, OA= Osteoarthritis, SpA= Spondylarthritis, DM= Dermatomyositis, JIA= juvenile idiopathische Arthritis

Die niedrige Sensitivität für Tenosynovitiden in dieser Studie könnte in der Anordnung der Kamera zu den palmar bzw. im „Knochenschatten“ liegenden Tenosynovitiden begründet sein. Somit ist bauartbedingt die Diagnostik eingeschränkt. In der Auswertung der Sensitivität/Spezifität der Tenosynovitiden waren auch vom Auswerter fälschlicherweise als Synovitis bezeichnete Tenosynovitiden als richtig gewertet worden. Von den 26 in der MRT diagnostizierten Tenosynovitiden, wurden von jedem FOI-Auswerter tatsächlich nur je zwei als solche erkannt und bezeichnet. Zöge man diese Zahlen zur Berechnung heran, würde sich die Sensitivität noch weiter verschlechtern. Somit konnte in diesem Kollektiv keine suffiziente semiquantitative Diagnostik von Tenosynovitiden in der ICG-verstärkten optischen Bildgebung erreicht werden. Eine valide Anwendung in der Praxis ist somit kaum möglich.

Dass die Sensitivitäten in dieser Studie insgesamt tendenziell niedriger als in anderen Studien liegen, mag dem hohen Anteil eingeschlossener geringgradiger Entzündungen in diesem Kollektiv geschuldet sein. Der Einsatz eines 3,0-T-MRT führt möglicherweise zum Einschluss niedriggradiger Entzündungen, welche im 1,5-T-MRT und im Niederfeld-MRT nicht dargestellt werden können. Dies zeigte sich so auch in den bisherigen Studien von Meier und Thürmel, die das 3,0-T-MRT als Referenzstandard benutzten.

5.1.2 Bildbeispiele Tenosynovitiden

Nachfolgend sind zwei Beispiele für Tenosynovitiden in der ICG-verstärkten optischen Bildgebung und in der MRT dargestellt. Im FOI ist die Diagnostik der Tenosynovitiden in beiden Beispielen erschwert bis kaum möglich.

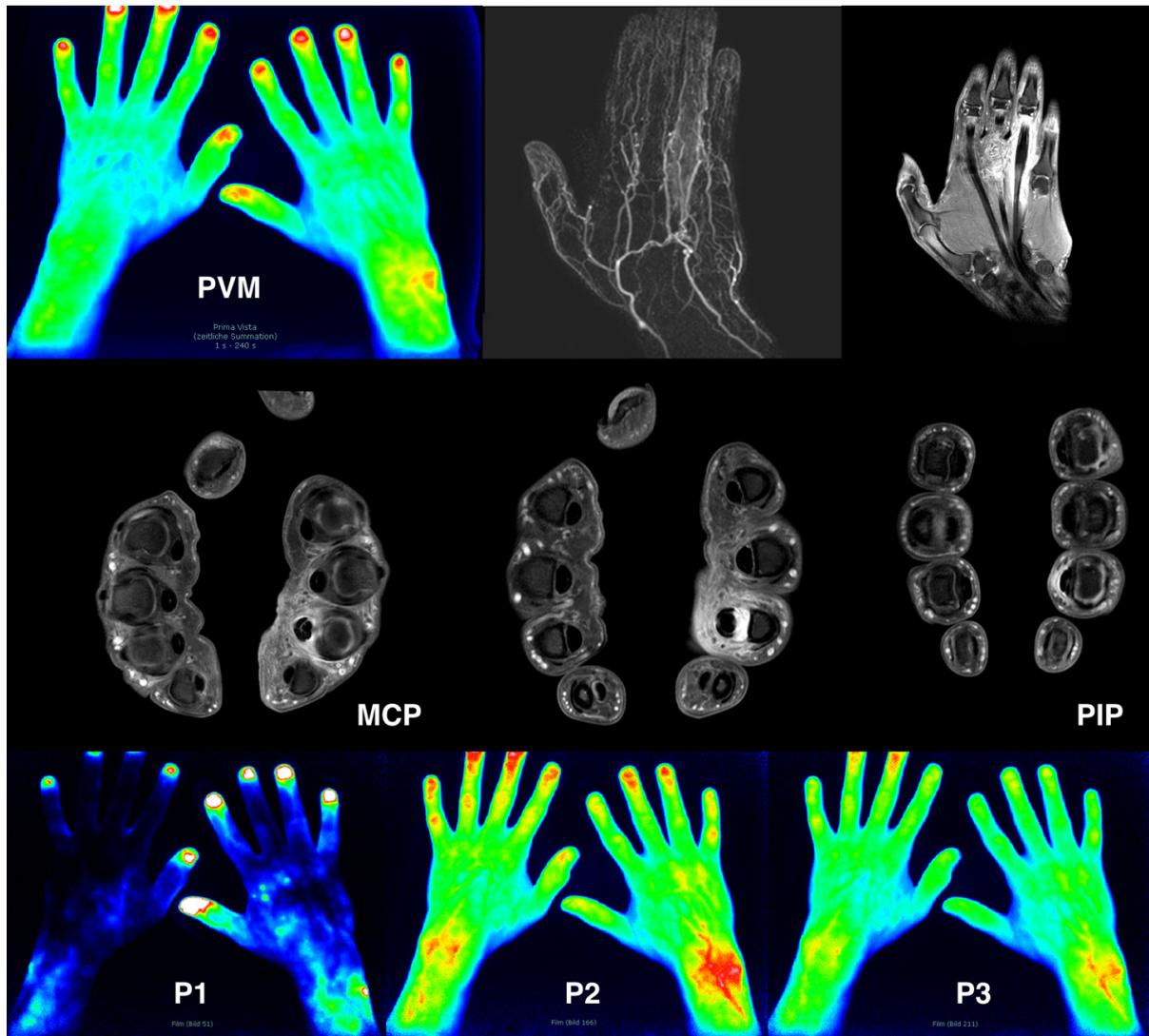


Abbildung 42: 61-jähriger Proband nach handchirurgischem Eingriff an den Fingern, Tenosynovitis Strahl 4 re. Hand (P=Phase), Im FOI ist die Tenosynovitis weder im PVM, noch in den Phasen 1-3 darstellbar (PVM= Prima Vista Modus, P= Phase)



Abbildung 43: 28-jährige PsA-Patientin, Tenosynovitis Strahl 3 re. Hand (P=Phase), im FOI Darstellung als Synovitis des PIP 3 im Prima Vista Modus und in der Phase 2, die komplette Ausdehnung der Tenosynovitis kann im FOI nicht dargestellt werden (PVM= Prima Vista Modus, P= Phase).

Die beiden exemplarischen Abbildungen von Tenosynovitiden demonstrieren die Schwierigkeit einer Diagnostik durch die ICG-verstärkte fluoreszenzoptische Bildgebung. Das erste Beispiel ist eine iatrogene Tenosynovitis nach einem handchirurgischen Eingriff, bei Beispiel zwei handelt es sich um eine Psoriasisarthritis. Beide Entitäten sind der Diagnostik mittels MRT zugänglich. Im FOI

ist die Diagnostik erschwert bis unmöglich. Auch die Betrachtung getrennt nach Phasen bietet keine Verbesserung der Diagnostik.

5.1.3 Quantitative Auswertung

Im PsA-Kollektiv unabhängig vom Hautbefund (Kollektiv 1) konnte eine Unterscheidung von Arthritis und keine Arthritis (definiert als Synovitis und/oder Tenosynovitis) in der quantitativen Auswertung des FOI-Signals für alle Parameter, außer SV und TTP getroffen werden.

Auch eine Synovitis (unabhängig von der Graduierung) zeigt für alle Parameter, außer SV, einen signifikanten Unterschied im Vergleich der Mittelwerte.

Es zeigte sich in diesem Kollektiv auch ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte von Grad 1 Synovitis und „gesunden“ Gelenken (definiert als in der MRT ohne Synovitis oder Tenosynovitis). Auch Grad 2 und 3 zeigten für die meisten Parameter einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte. Die Parameter MSI und TTP waren im Gegensatz zur Auswertung der Grad 1 Synovitis nicht signifikant, wiesen aber in den Mittelwerten stärkere Signale als Grad 0 auf. Das nicht signifikante Ergebnis könnte durch die niedrige Anzahl mittel- und hochgradiger Entzündungen oder durch eine geringe Effektstärke bedingt sein.

In der weiteren Auswertung wurden die Hand- und die Interphalangealgelenke ausgeschlossen. Dieser Ausschluss erfolgte probatorisch. In der Durchsicht der Signal-Zeit-Kurven für das Handgelenk fiel gehäuft ein, in Relation zu den Signalen anderer entzündlich veränderter Gelenke, tendenziell schwächeres Signal auf. Für die Interphalangealgelenke zeigte sich hingegen gehäuft (auch bei nicht entzündlicher Veränderung) ein überproportional starkes Signal. Ein möglicher Einflussfaktor für das schwächere Signal im Bereich der Handgelenke ist die Größe des gewählten ROIs. Die ganze Handgelenksregion erhielt nur eine ROI (Durchschnittsgröße: Handgelenk, 300 mm²; MCP, 30 mm²; PIP, IP, und DIP, 15–20 mm²), somit können punktuell lokalisierte Entzündungen (bspw. am Processus styloideus ulnae) unterrepräsentiert sein. Am IP kann das verstärkte Signal aus dem leichten Kippen des Daumens aus der Ebene resultieren. Wenn die Hand plan in die Untersuchungsschale des FOI platziert wird, liegt der Daumen leicht nach außen lateral-radial rotiert. Dadurch könnten auch dorsal gelegene Strukturen, wie die dort liegenden Venen, miterfasst werden und so zu einem überproportional starken Signal, auch bei unauffälligen Gelenken, führen. In der Auswertung des t-Tests besserte sich unter Ausschluss der HW und IP das Signifikanzniveau der Parameter MSI, SV und TTP, sodass für diese Parameter unter Ausschluss der beiden Gelenkgruppen weitere Testpaarungen einen signifikanten Unterschied boten. Diese Veränderung der Signifikanzen wäre gut vereinbar mit dem Ausschluss eines perfusionsbedingten, nicht-entzündlich bedingten Signals. Auch bei AUCtotal, AUC120, REE55 und RERmax änderte sich allein

das Niveau der Signifikanz. Ein Ausschluss der Handgelenke und IPs für diese Parameter erscheint also nicht zwingend notwendig. Auf der anderen Seite zeigte die isolierte Auswertung der FOI-Signale sowohl der Handgelenke als auch der IP Gelenke kein signifikantes Ergebnis. Aufgrund der fehlenden Aussagekraft und der insgesamt verbesserten Ergebnisse nach Ausschluss der Handgelenke und der IP-Gelenke erscheint ein Ausschluss beider Gelenkgruppen in der Auswertung sinnvoll und konsequent. Das heißt, die quantitative Auswertung der FOI mit der Frage nach entzündlichen Gelenkveränderungen der Handgelenke und der Interphalangealgelenke ist in diesem Kollektiv als nicht sinnvoll zu erachten. Auch für die DIP ergaben sich zwischen entzündlich veränderten und nicht-entzündlichen Gelenken keine Unterschiede, sodass auch hier Limitationen in Bezug auf die quantitative Auswertung des FOI zu vermuten sind. Die isoliert betrachteten PIP-Gelenke zeigen ein ähnliches Signifikanzniveau wie die Betrachtung aller Gelenke, die meisten Parameter zeigen einen signifikanten Unterschied.

In der Auswertung aller MCP Gelenke ergaben sich signifikant unterschiedliche Werte zwischen Gelenken mit und ohne entzündlichen Veränderungen für die AUC über die ersten 120 Sekunden, die maximale RER, die maximale Signalintensität (MSI) und die TTP. Die anderen Parameter waren hier nicht signifikant. Möglicherweise limitiert im Falle der MCPs ein „konkurrierendes“ venöses Signal die diagnostische Aussagekraft, dies wurde von Thürmel, Neumann et al. ebenso beobachtet (Thürmel, Neumann et al. 2017).

Bei der Auswertung isoliert nach Gelenkgruppen kann die quantitative Auswertung in diesem Kollektiv nur bei den PIP überzeugen. Eine Unterscheidung nach Gelenkgruppen wurde in den bisherigen Studien mit quantitativer Auswertung noch nicht durchgeführt. Für die semiquantitative Auswertung erfolgte bereits eine gelenkgruppenweise Betrachtung (MCP und HW vs. PIP und DIP) von Meier, Thürmel et al. (Meier, Thürmel et al. 2012), auch hier differierte die Testgüte zwischen Hand- und MCP-Gelenken (Sensitivität 35,3 %, Spezifität 93,3 %) und den PIP- und DIP-Gelenken (Sensitivität 60,4 %, Spezifität 85,2 %). Eine gleichwertige diagnostische Aussagekraft der fluoreszenzoptischen Bildgebung über alle Gelenkgruppen konnte in dieser Studie für die quantitative Auswertung nicht gezeigt werden. Auch in der semiquantitativen Auswertung gibt es Hinweise für eine differierende Testgüte je nach Gelenkgruppe.

Insgesamt zeigten sich für die quantitative Auswertung der Tenosynovitis keine verwertbaren Ergebnisse. Lediglich bei isolierter Betrachtung der IP Gelenke zeigten sich signifikante Unterschiede. In dieser Gelenkgruppe gab es aber einschränkend nur ein entzündlich verändertes Gelenk. Ebenso war in der Auswertung aller Gelenke, der MCP und der PIP zu beobachten, dass trotz zunehmender absoluter Signalintensität weniger signifikante Unterschiede zwischen entzündeten und nicht-entzündeten Gelenken trotz zunehmendem Entzündungsgrad zu beobachten waren. Dies ist a.e. auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen.

Die palmare Lage, die Beleuchtung von dorsal und die eingeschränkte Eindringtiefe (vor allem im „Knochenschatten“) behindern wahrscheinlich die korrekte Diagnostik. In der semiquantitativen Analyse konnten die Auswerter im FOI nicht valide eine Tenosynovitis diagnostizieren (Sensitivität Tenosynovitis: 16,7 %-27,8 % vs. Synovitis: 41,1 %-51,6 %). Somit ist auch in der quantitativen Diagnostik in diesem Kollektiv keine suffiziente Diagnostik von Tenosynovitiden möglich. Im Gegensatz zur ICG-verstärkten optischen Bildgebung sind andere bildgebende Modalitäten, wie der Ultraschall, potentiell in der Lage die Diagnose Tenosynovitis zu stellen (Klauser, Tagliafico et al. 2012).

Von den untersuchten quantitativen Parametern zeigen sich in diesem Kollektiv die REE 55, RERmax, AUC total und AUC 120 über die beiden Auswertarten (mit/ohne Ausschluss der Gelenkgruppen IP und HW) als die verlässlichsten. Die Parameter SV und TTP sind in der Unterscheidung Entzündung/ gesundes Gelenk am wenigsten wertig. Vor allem im initialen Setting ohne Ausschluss von Gelenkgruppen zeigt SV in keiner Untersuchung ein signifikantes Ergebnis, TTP zeigte für lediglich zwei Untersuchungen einen signifikanten Unterschied (MRT SV 1 vs. 0 und MRT SV Grad 0 vs. 1).

Eine Unterscheidung von Synovitis Grad 0 und Grad 1 war in diesem Kollektiv, abweichend vom Kollektiv 2 (mit dokumentiertem Hautbefund), mit den Parametern AUC120, AUCtotal, RERmax und MSI möglich. Die quantitative Auswertung in diesem Kollektiv kann hier korrekte Ergebnisse liefern und bietet sich als weitere Auswertmethode der ICG-verstärkten optischen Bildgebung an. In weiteren Studien könnten absolute inter-/intraindividuelle Cut-off Werte für die quantitativen Parameter erfasst und evaluiert werden. Die Möglichkeit des Einsatzes zur Kontrolle eines Therapieansprechens erscheint ebenso möglich.

5.2 Einfluss von psoriatischen Hautveränderungen auf die Auswertung/ Beurteilung der fluoreszenzoptischen Bildgebung, Kollektiv 2

Das untersuchte Kollektiv zeichnet sich durch vorwiegend niedriggradige entzündliche Gelenkveränderungen (86,8 % leichtgradig, 11,3 % mittelgradig und 1,9 % hochgradig) aus. Die relative Verteilung der niedriggradigen Entzündungen lag über den Werten des Kollektiv 1 (hier 56,3 % leichtgradig, 38,8 % mittelgradig und 4,9 % hochgradig, bezogen auf Synovitis). Auch die psoriatischen Hautläsionen des Kollektiv 2 sind als zumeist niedriggradig zu bewerten (61,4 % PASI 1-2, 19 % PASI 3-4, 10,7 % PASI 5-6 und 2,8 % PASI 7-8). Das Kollektiv entspricht nicht einem typischen Psoriasisarthritiskollektiv, da explizit nur Patienten mit aktivem Hautbefund an der Hand eingeschlossen wurden.

Das im FOI verwendete Fluorophor ICG bindet fast vollständig an Plasmaproteine und stellt die Vaskularisierung des Gewebes dar. Bei Arthritiden, wie auch der PsA, tritt eine vermehrte Neoangiogenese im Bereich der Synovia auf (Reece, Canete et al. 1999). Diese Hypervaskularisierung trifft aber auch auf psoriatische Hautläsionen zu (Braverman and Yen 1977). Mit Hilfe von Laser Doppler Flowmetry (LDF) konnte nachgewiesen werden, dass der Blutfluss in psoriatischen Plaqueläsionen um das bis zu Vierfache der normal zu erwartenden Perfusion erhöht ist (Hull, Goodfield et al. 1989). Vor allem die tieferen Hautschichten zeigten im dual wavelength Laser doppler imaging (LDI) eine deutlich erhöhte Perfusion. Wie die tieferen Gefäße zeigten auch die oberflächlichen Kapillaren einen erhöhten Blutfluss, der aber nicht das Ausmaß der tieferen Gefäße annahm (Murray, Herrick et al. 2005). Es zeigen sich auch morphologische Übereinstimmungen der Gefäßneubildungen von Hautpsoriasis und Synovitis (Coates, Anderson et al. 2008). In Übereinstimmung mit den Ähnlichkeiten in der Vaskularisation, zeigt sich auch ein ähnliches Muster der Überexpression von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in beiden Geweben (Detmar, Brown et al. 1994, van Kuijk, Reinders-Blankert et al. 2006). In dieser Studie wurden PsA-Patienten mit aktiven psoriatischen Hautveränderungen und synovitischen Gelenkveränderungen untersucht. In den Fusionsbildern von psoriatischen Hautveränderungen und FOI-Signalen zeigte sich eine gute Übereinstimmung der räumlichen Lage der Hautbefunde mit den Signalen des FOI. Tatsächlich ist aber ein einzelner Psoriasisplaque keine homogene Veränderung des Gewebes. So gibt es aktive und inaktive Stellen in diesen Hautveränderungen (Hull, Goodfield et al. 1989). Anhand der erfassten FOI Bilder konnte eine solche Binnendifferenzierung eines einzelnen Plaquerherdes rein visuell nicht getroffen werden. Dabei könnte die Ortsauflösung des FOI zu klein sein, um diese Differenzierungen aufzuzeigen. Möglich wäre auch eine Überstrahlung der inaktiven durch stärker aktive Stellen. Es kann aber bei allen visuell erfassten Hautveränderungen ein erhöhtes Signal im FOI dargestellt werden.

5.2.1 Semiquantitative Analyse der Hautsignale

Die korrekte semiquantitative Diagnostik einer PsA wird durch das Bestehen einer Hautläsion über Gelenken erschwert bis unmöglich. Die Auswertung durch zum Hautbefund verblindete Auswerter zeigte bei Gelenken mit Hautbefunden vor allem eine deutliche Abnahme der Spezifität. Bei den Gelenken ohne „störendem“ Hautsignal zeigte sich eine Spezifität von 89-94 %, wohingegen bei den Gelenken mit Hautbefall nur eine Spezifität von 60-64 % erreicht werden konnte. Die Hautbefunde erzeugten bei den Auswertern vermehrt falsch positive Ergebnisse, die sich letztendlich in der niedrigen Spezifität widerspiegeln. Mittels Chi²-Test konnte für alle Viewer ein Zusammenhang bzw. eine Abhängigkeit des Hautbefundes und der Klassifizierung (falsch positiv bzw. richtig negativ bezogen auf die Referenzmethode MRT) gezeigt werden ($p < 0,001$). Die Sensitivität stieg

bei Gelenken mit Hautbefunden leicht auf 40 %-55 % (Gelenke ohne Hautbefund 34 % - 42 %). Dies kann am zusätzlichen Hautbefund liegen. So hat der Viewer bei der Konstellation PsA+/Ps+ zwei Entitäten, die potentiell ein FOI-Signal erzeugen können. Bei beispielsweise schwacher PsA, die eigentlich der FOI Diagnostik nicht zugänglich ist, kann ein zusätzlicher Hautbefund (Ps) als „zweite Chance“ zur Diagnose angesehen werden. Eine signifikante Abhängigkeit des Hautbefundes und der Klassifizierung (richtig positiv bzw. falsch negativ bezogen auf die Referenzmethode MRT) konnte aber nicht gezeigt werden. In dieser Testpaarung war die Prämisse, dass alle Gelenke eine arthritische Veränderung aufweisen. Somit sollten alle Gelenke per se ein FOI-Signal erzeugen, für einen signifikanten „Mehrwert“ einer psoriatischen Hautläsion in der Diagnosesicherheit zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

In der Spezifität aller Gelenke unabhängig vom Hautbefund (n=478) zeigten sich Werte von 81 %-85 %. Dies entspricht in etwa den Zahlen von Meier, Thürmel et al. aus dem Jahr 2012 (85.2 % CI 95: 79.5–89.5 %) (Meier, Thuermel et al. 2012) bzw. den Spezifitäten der Phasen 3 und PVM von Werner et al. (Werner, Langer et al. 2012). Dies korreliert auch mit den Werten des Kollektivs 1 (82,2-90 %). Bei der Sensitivität zeigen sich mit 41-43 % für alle Gelenke ebenso ähnliche Werte wie bei Meier, Thürmel et al.

Der NPW und PPW sind aufgrund der niedrigen Prävalenz im Kollektiv vorsichtig zu interpretieren. Die niedrige Prävalenz von Arthritiden führt natürlich zu niedrigen PPW.

In einer weiteren Auswertung wurden die Hautbefunde nach einem modifizierten PASI Score in Gruppen klassifiziert. Untersucht wurde die Gruppe PsA-/Ps+ (n=121). Es zeigte sich, dass bei allen drei FOI-Auswertern die Häufigkeit der falsch positiven Befunde in Abhängigkeit vom vergebenen PASI zunahm. Ein höherer PASI bedeutet prozentual häufiger falsch positive Befunde und somit eine Abnahme der Spezifität. In der PASI-Gruppe Grad 1-2 waren 25,9 %-30,9 % der FOI Befunde falsch positiv, die Häufigkeit stieg bei allen Auswertern kontinuierlich auf 100 % in der PASI-Gruppe 7-8 an. Auch hier konnte im Chi²-Test ein signifikanter Zusammenhang bzw. eine Abhängigkeit von PASI und der Klassifizierung (falsch positiv bzw. richtig negativ) gezeigt werden ($p=0,001$ bis $<0,001$, wobei drei Zellen eine Häufigkeit <5 aufwiesen). In einer Zwischenauswertung einer prospektiven Multicenter Studie zur Diagnostik von subklinischen Entzündungszeichen bei Psoriasispatienten ohne bisher bekannter PsA lag die falsch positiv Rate bei 55,6 % (entsprechend einer Spezifität von 44,44 %) und die falsch negativ Rate bei 28,6 % (entsprechend einer Sensitivität von 71,4 %). Hier ist ebenso von leichtgradigen Entzündungen auszugehen. Auch in dieser Studie lag die Spezifität, wie im Kollektiv 2, unter den, aus der Literatur bekannten Werten (Koehm M 2015).

Ob die Kenntnis des vorliegenden Hautbefundes die Diagnostik stark verbessert hätte, wurde und konnte in diesem Studiensetting nicht untersucht werden. Die Untersucher waren zum Hautbefund

verblindet. Problematisch ist aber, selbst in Kenntnis des Hautbefundes, der Fall Psoriasis über PsA (PsA+/Ps+). Es müsste ein morphologischer Unterschied oder ein zeitlich differentes Anflutungsmuster im Vergleich zum FOI-Signal des reinen Hautbefundes (PsA-/Ps+) vorhanden sein, um zwischen den beiden Entitäten (PsA+/Ps+ vs. PsA-/Ps+) in der semiquantitativen Untersuchung unterscheiden zu können. Dies konnte in diesem Kollektiv nicht beobachtet werden.

Wie und ob sich das FOI-Signal einer Plaquesoriasis im Verlauf der Erkrankung verändert und ob Therapieerfolge der Hautpsoriasis darstellbar sind, könnte in weiteren Studien geklärt werden. Gegebenenfalls könnte das FOI somit eine Erweiterung seines Einsatzkreises in der Dermatologie erfahren.

Die im Kollektiv vorhandenen Arthritiden waren in den meisten Fällen als leicht (Grad 1) und nur in wenigen Ausnahmen als mittel bis stark (Grad 2-3) klassifiziert. Dies entspricht aber durchaus der klinischen Realität bei Frühphasen und subklinischen Verläufen der PsA.

Faustini et al. fanden in einem Kollektiv von 85 Psoriasispatienten und Probanden ohne vorbestimmter Arthritis bei 47 % der Psoriasispatienten mindestens eine entzündliche Veränderungen in der MRT, die häufigste war dabei die Synovitis (n=21). Auch in diesem Kollektiv war der Grad der Synovitis ähnlich verteilt: Es wurde keine Grad 3 Synovitis vergeben, der Großteil war hier Grad 1 (n=19) und einige wenige Gelenke wurden mit Grad 2 beurteilt (n=2) (Faustini, Simon et al. 2016).

Gerade diese Patienten mit frühen Stadien der Arthritis würden von einem raschen Therapiebeginn profitieren. Der Einsatz des ICG-FOI stößt hier an seine Limitationen. Der Ultraschall, als alternatives bildgebendes Verfahren, vermag bei der PsA, wie auch die MRT, subklinische Synovitiden darzustellen (Freeston, Coates et al. 2014).

5.2.2 Quantitative Analyse der Hautsignale

Auswertung Hautbefall mit Psoriasis vs. kein Hautbefall

In der quantitativen Signalanalyse konnte ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der Signale für Gelenke mit Hautbefund (PsA+/Ps+ oder PsA-/Ps+) und Gelenken ohne Hautbefund (PsA+/Ps- oder PsA-/Ps-) gezeigt werden. Für alle erhobenen Parameter konnte ein signifikanter bis hochsignifikanter Unterschied dargestellt werden: AUC total ($p < 0,001$), AUC 120 ($p < 0,001$), REE55 ($p < 0,001$), RERmax ($p < 0,001$), MSI ($p < 0,001$), SV ($p = 0,002$) und TTP ($p = 0,005$). Die erfassten Parameter eignen sich somit sehr gut zur Unterscheidung von Gelenken mit und ohne Hautbefall. Diese Unterscheidung lässt sich in der klinischen Praxis jedoch bereits visuell treffen, die quantitativen Parameter entsprechen hier dem visuellen Befund. Ggf. bietet sich hier aber eine Möglichkeit zum Monitoring einer reinen Haut-Psoriasis.

Auswertung PsA vs. keine PsA

Entgegen dem Ergebnis der Auswertung Hautbefund gegen keinen Hautbefund zeigte sich in der Auswertung PsA (definiert als mit oder ohne Ps) gegen Gelenke ohne PsA (mit oder ohne Ps) nur für wenige Parameter ein signifikanter Unterschied: AUC total ($p=0,002$) und AUC 120 ($p=0,046$). Alle anderen Parameter waren hier nicht signifikant. Zur Detektion einer Arthritis in diesem Kollektiv waren die meisten erfassten Parameter folglich nicht in der Lage. Es mag sein, dass das Signal der Arthritiden aufgrund der niedrigen Entzündungsgrade in diesem Kollektiv zu niedrigen Signalpegeln geführt hat, außerdem wurde auch gegen „gesunde“ Gelenke getestet, die einen Hautbefall als „Störfaktor“ hatten. In den Mittelwerten aller Parameter zeigen sich trotz nicht signifikanten Ergebnissen höhere absolute Werte für die Gruppe PsA+ gegenüber der Gruppe PsA-. Hier könnte auch eine niedrige Effektstärke Einfluss auf den angewandten t-Test haben. Der Einsatz eines 3,0-T-MRT anstatt eines 1,5-T-MRT als Referenzmethode mag, aufgrund der anzunehmenden höheren Sensitivität, zur vermehrten Diagnose und Einschluss von Grad 1 Arthritiden führen, die möglicherweise in der 1,5-T-MRT nicht dargestellt werden können. Das heißt, limitierend auf die Aussagekraft der quantitativen Signalanalyse wirken zum einen das „FOI-Störsignal“ Haut, zum anderen die in der MRT diagnostizierten niedriggradigen Arthritiden (wenig FOI-Signal).

Auswertung „netto-Psoriasis“ vs. „netto-Arthritis“ (Test 1)

In der Paarung „netto-Arthritis“ (PsA+/Ps-) gegen „netto-Psoriasis“ (PsA-/Ps+) zeigten nur die Parameter RERmax ($p=0,001$), MSI ($p=0,026$) und TTP ($p=0,009$) signifikante Werte. Die übrigen Parameter waren nicht signifikant, zeigten aber von der Tendenz ein schwächeres Signal für die Gelenkgruppe „netto-Arthritis“ (PsA+/Ps-) an. Eine Unterscheidung von psoriatischen Hautläsionen ohne PsA („netto-Psoriasis“) und Gelenken mit PsA („netto-Arthritis“) war somit in diesem Kollektiv nur sehr eingeschränkt möglich. Die Gelenke mit Hautbefund könnten aber in dieser Paarung auch visuell erfasst werden. Klinisch ist dies aber nicht praktikabel, da der PsA Status nicht als bekannt vorauszusetzen ist. Dieser Test zeigte für das untersuchte Kollektiv mit vermehrt niedriggradigen Haut- und Arthritisbefunden einen tendenziell stärkeren Einfluss des Hautsignals als des Arthritis-signals anhand der absoluten Werte. Ein signifikanter Unterschied besteht nur für die oben genannten Parameter.

Auswertung „netto-Psoriasis“ vs. „brutto-Signal“ (Test 2)

Diese Paarung hat in der klinischen Praxis Relevanz, da genau diese Konstellation die Auswerter vor die Herausforderung des „Störsignals“ Haut stellt. In der semiquantitativen Auswertung konnte bereits gezeigt werden, dass der Einflussfaktor Hautbefund die Spezifität der Auswertung verringerte. In der quantitativen Auswertung dieser Testpaarung lieferte keiner der erhobenen Parameter ein signifikantes Ergebnis. Es scheint, dass der Unterschied in der Signalstärke durch die

zusätzliche Arthritis nicht stark genug ist, um einen signifikanten Unterschied in den Mittelwerten zu erzeugen. In diesem Kollektiv ist anhand der quantitativen Parameter keine Möglichkeit gegeben zwischen Hautläsionen mit und solchen ohne Arthritis zu unterscheiden. Dies mag wiederum an den niedriggradigen Entzündungen im Kollektiv liegen. Dennoch, vor allem in der Frühdiagnostik der PsA, sollte eine Diskriminierung von Arthritiden möglich sein. Genau diese Konstellation PsA+/Ps+ vs. PsA-/Ps+ ist die problematischste für die FOI-Auswerter. Leider kann in dieser Konstellation im untersuchten Kollektiv keiner der quantitativen Parameter die Auswerter in ihrer Entscheidungsfindung unterstützen. In der Schnittbildgebung der MRT dagegen ist diese, für den Patienten entscheidende Diagnostik möglich.

Auswertung „netto-Psoriasis“ vs. „Kontrollsignal“ (Test 3)

In dieser Auswertung zeigten sich alle Parameter als signifikant bis hoch signifikant. Das heißt, die erfassten Parameter eignen sich zur Diskriminierung von Hautbefunden (PsA-/Ps+) und Gelenken ohne Hautbefund und ohne Arthritis (PsA-/Ps-). Psoriatische Hautläsionen scheinen im FOI starke Signalpegel zu erzeugen. AUC total ($p < 0,001$), AUC 120 ($p < 0,001$), REE55 ($p < 0,001$), RERmax ($p < 0,001$), MSI ($p < 0,001$), SV ($p = 0,004$) und TTP ($p = 0,006$).

Auswertung „netto-Arthritis“ vs. „brutto-Signal“ (Test 4)

In dieser Gruppe konnten ebenso signifikante Unterschiede im Signal der Gelenke ohne (PsA+/Ps- „netto-Arthritis“) und mit Hautbefall (PsA+/Ps+, „Bruttosignal“) gezeigt werden: AUC total ($p = 0,032$), AUC 120 ($p = 0,040$), RERmax ($p = 0,003$), MSI ($p = 0,009$), SV ($p = 0,092$) und TTP ($p = 0,006$). Die Parameter REE55, SV und TTP waren hier nicht signifikant. Bei den Mittelwerten zeigte sich, wie anzunehmen, das stärkere Signal für das Bruttosignal.

Auswertung „netto-Arthritis“ vs. „Kontrollsignal“ (Test 5)

Bei der Auswertung der Kontrollgelenke definiert als PsA-/Ps- gegen Gelenke mit einer reinen PsA ohne Ps waren lediglich AUC total ($p = 0,008$) und TTP ($p = 0,040$) signifikant. Im Gegensatz zur Auswertung Arthritis vs. keine Arthritis war in dieser Auswertung der „Störfaktor“ Hautbefund ausgeschlossen. Auch hier könnten die in erster Linie milden Entzündungen im Kollektiv zu niedrigen Signalstärken geführt haben. Ebenso könnten auch einige minimale Hautbefunde in der visuellen Erfassung übersehen worden sein oder die Haut ist generell an visuell unauffälligen Stellen bereits inflammatorisch verändert. AUC total ist der einzige Parameter, der in den beiden erwähnten Auswertungen der PsA (PsA+ vs. PsA- und „netto-Psoriasis“ vs. Bruttosignal) signifikante Ergebnisse lieferte. Wenn man die absoluten Mittelwerte des netto-Arthritis Signals mit denen des Kontrollsignals vergleicht, zeigen sich für die Arthritis zwar stärkere/höhere Werte, jedoch in einem nicht signifikanten Niveau. Somit kann sich nur AUC total als Diagnoseparameter etablieren, alle anderen Parameter waren in diesem Kollektiv nicht in der Lage, eine Arthritis zu diagnostizieren. Eventuell

können die anderen Parameter in einer Studie mit einem größeren Kollektiv und mit vermehrt höheren Entzündungsgraden überzeugen, im untersuchten Kollektiv ist ein maßgeblicher Einfluss durch den Einschluss der vielen niedrigen Entzündungsgrade anzunehmen.

Auswertung „brutto-Signal“ vs. „Kontrollsignal“ (Test 6)

Diese Auswertung lieferte für alle Parameter außer SV ($p=0,053$) und TTP ($p=0,939$) signifikante bis hochsignifikante Ergebnisse ($p<0,001$ bis $p=0,010$). In dieser Konstellation wurden letztendlich die erwarteten Extremwerte gegeneinander getestet.

Auswertung Korrelation PASI

In der quantitativen Auswertung der Hautbefunde anhand des vergebenen PASIs zeigte sich eine starke Korrelation für einige Parameter (AUC $120=0,534$, MSI= $0,518$ und RER $\max=0,508$). Das heißt, ein höher klassifizierter PASI Score korrelierte mit stärkeren FOI-Signalen. Eine positive Korrelation konnte bei allen Parameter außer TTP erfasst werden. Hier könnte sich, wie oben bereits angedeutet, eine Möglichkeit zum Einsatz des FOIs im Therapie Monitoring der Hautpsoriasis eröffnen.

Zusammenfassung:

Im PsA-Kollektiv 2 ist eine Detektion einer Arthritis lediglich anhand des Parameters AUCtotal möglich. Die anderen Parameter konnten in diesem Kollektiv keine Unterscheidung treffen. Das Hautsignal wird von allen quantitativen Parametern signifikant unterschieden, sowohl Ps- vs. Ps+ (unabhängig vom PsA Status) als auch PsA-/Ps- (Kontrollsignal) vs. PsA-/Ps+ („netto-Psoriasis“). Eine Unterscheidung von Gelenken nur mit psoriatischem Hautbefall und Gelenken mit PsA und psoriatischem Hautbefall ist für keinen Parameter möglich. Somit entfällt eine der am dringlichsten benötigten Unterscheidungsmöglichkeiten (s.o. gleiche Problematik in der semiquantitativen Auswertung). „Netto-Arthritis“ (PsA+/Ps-) gegen „netto-Psoriasis“ (PsA-/Ps+) zeigt kein einheitliches Muster, RERmax, MSI und TTP zeigen hier signifikante Unterschiede.

Das PsA+ Signal in dieser Kohorte ist im Mittelwert schwächer als das Ps+ Signal. Auch im Vergleich PsA+/Ps- gegen PsA+/Ps+ ist das PsA+/Ps+ Signal für alle Parameter im Mittelwert stärker als das von PsA+/Ps-. In der Arthritis-Diagnostik innerhalb dieses Kollektives eignen sich die erfassten quantitativen Parameter daher kaum. Die Hautperfusion zeigte in diesem Kollektiv einen stärkeren Einfluss auf das FOI Signal, als die Psoriasisarthritis.

Das Studienkollektiv war sehr klein, somit ist die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert. Eine weitere Evaluation mit einem größeren Kollektiv sollte durchgeführt werden. Im Kollektiv waren sehr viele leichtgradige Hautveränderungen zu verzeichnen, diese zeigten aber dennoch hohe Signalpegel.

Auch die, im Kollektiv diagnostizierten Arthritiden, waren zum Großteil nur leicht- bis mittelgradig ausgeprägt.

In der Praxis besteht die Möglichkeit, rein visuell Gelenke mit und ohne Hautbefund zu selektieren. Bei den Gelenken ohne Hautbefund sollte es in der Diagnostik von Arthritiden weniger Probleme geben. In der Studie von Meier et al. (Meier, Thuermel et al. 2012) war hier nur die Diagnostik der leichtgradig befundeten Arthritiden (Referenzmethode MRT) eingeschränkt. Im untersuchten Kollektiv konnten auch die quantitativen Parameter diese leichtgradigen Befunde von unbeteiligten Gelenken nicht suffizient unterscheiden. Bei den selektierten Gelenken mit Hautbefall stößt der FOI-Auswerter vor ein Problem: Sowohl der Hautbefall als auch PsA mit Hautbefall erzeugen ein FOI-Signal. Diese zwei Entitäten gilt es für den Auswerter zu unterscheiden. Die erfassten quantitativen Parameter sind zur Unterscheidung dieser beiden Gruppen im untersuchten Kollektiv nicht in der Lage.

Auch in der Durchsicht der Signalkurven des „radialyser“ konnten keine visuell relevanten Unterschiede im Signal Haut vs. Arthritis mit Hautbefund festgestellt werden. Somit ist selbst bei bekanntem Hautstatus nur sehr limitiert eine Aussage über ein leichtgradig entzündetes Gelenk unter einer psoriatischen Hautveränderung möglich.

Das untersuchte Kollektiv entspricht in dieser Form sicher nicht dem normalen PsA-Kollektiv einer rheumatologischen Ambulanz. Es wurden bewusst nur Patienten mit klinisch apparenten und aktiven psoriatischen Hautläsionen eingeschlossen, Patienten mit klinisch inapparenten Hautbefunden dagegen waren ausgeschlossen. Das FOI wurde in diesem Kollektiv zum einen mit niedriggradigen Arthritiden und zum anderen mit klinisch aktiven Hautbefunden bei allen eingeschlossenen Patienten an die Grenzen seiner Leistungsfähigkeit gebracht. Durch das Aufeinandertreffen zweier, das FOI limitierender Faktoren, konnte keine suffiziente Diagnostik mit dem FOI erreicht werden. In der Literatur findet sich eine kleine Pilotstudie zur Unterscheidung von PsA und Arthrose anhand von quantitativen FOI Parametern. Hier konnte ebenso keiner der ermittelten Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Entitäten zeigen (Kopetsch, Tesch et al. 2014).

Der Einfluss der psoriatischen Hautbefunde zeigt sich im erfassten Kollektiv eher als bestimmender, denn als limitierender Störfaktor, möglicherweise sind vor allem die niedrigen Entzündungsgrade der Psoriasisarthritis der limitierende Faktor. Eine Diagnostik von frühen Entzündungsformen der Psoriasisarthritis ist anhand der, in diesem Kollektiv getesteten Parameter, nicht valide möglich. Das starke Hautsignal im FOI könnte an der proximalen bzw. unmittelbaren Nähe zur detektierenden Kamera liegen. Einen weiteren Einfluss könnte der Grad der Hypervaskularisation des entzündlich veränderten Gewebes haben. Eine Studie zum Vergleich des Hypervaskularisierungsmusters/-grades von psoriatischen Hautläsionen im Vergleich zu Arthritiden liegt nach aktuellem Literaturkenntnisstand nicht vor.

Zusammenfassung der quantitativen und semiquantitativen Daten beider Kollektive

Die beiden Kollektive lieferten heterogene Ergebnisse bezüglich der Diagnostikmöglichkeit der ICG-verstärkten optischen Bildgebung. Im PsA-Kollektiv (Kollektiv 1) konnten in der semiquantitativen Auswertung Befunde wie in der Studie von Meier et. al. (Meier, Thuermel et al. 2012) erhoben werden (Sensitivität: 35,5-47,9 % vs. 39,6 %, Spezifität 82,2-89,0 % vs. 85,2 %). In der Auswertung der Tenosynovitiden lag die Sensitivität bei lediglich 16,7-27,8 %, dieser niedrige Wert ist am ehesten bauartbedingt. In der quantitativen Auswertung konnten die erfassten quantitativen Parameter teilweise überzeugen, ein Ausschluss einzelner Gelenkgruppen ist für die etablierten Parameter nicht zwingend von Nöten. Auch in der quantitativen Analyse konnte keine Tenosynovitis von unbeteiligten Gelenken unterschieden werden.

Im PsA-Kollektiv mit dokumentiertem Hautbefund (Kollektiv 2) liegt die Sensitivität der semiquantitativen Auswertung mit 41-43 % wiederum im Bereich der Werte von Meier/Thürmel et al., auch die Spezifität bezogen auf alle erfassten Gelenke zeigte ähnliche Werte (81-85 %). Bei der selektiven Betrachtung der Gelenke mit Hautbefund zeigt sich ein deutlicher Einbruch der Spezifität auf 60-64 %. Die quantitativ erfassten Parameter können in diesem Kollektiv bis auf AUC_{total} nur zur Unterscheidung von Gelenken mit und ohne Hautbefund benutzt werden.

5.3 Trianguläres Signal und Bischofsstabzeichen

In den untersuchten Kollektiven zeigte sich im Summationsbild (Prima Vista Modus) eine annähernd gleichmäßige Verteilung des triangulären Signals bei Patienten mit Psoriasisarthritis (61 %) und bei den Gesundkontrollen (60 %). Die Häufigkeit bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei den jungen Gesundkontrollen lag etwas darunter (40 % bzw. 46 %).

In der dynamischen Untersuchung nimmt die Häufigkeit des triangulären Signals in allen Kollektiven nochmals zu und reicht von 55-100 %. Wenigstens eines der beiden Zeichen (trianguläres Signal oder Bischofsstabzeichen) tritt in 80 %-100 % der Fälle auf. Somit konnte in der dynamischen Untersuchung bei nahezu jedem Patienten bzw. Probanden eines der Zeichen am Nagelfalz vorgefunden werden.

5.3.1 Vergleich mit der Literatur

Die von anderen Autoren beobachteten Häufigkeiten des triangulären Signals (94 % PsA, 21 % rA) (Werner, Langer et al. 2012) konnten in den untersuchten Kollektiven nicht beobachtet werden. Die Häufigkeiten im PVM liegen im PsA-Kollektiv unter den Werten von Werner et al. (94 % vs. 61 %). Hingegen wurden im rA-Kollektiv die Zahlen von Werner et al. übertroffen (21 % vs. 40 %). Auch die 89 % im Psoriasis und Arthralgie Kollektiv (Werner, Spiecker et al. 2013) konnten im PsA-Kollektiv nicht erreicht werden. Am ehesten entsprechen die erhobenen Werte denen von Wiemann et al (72 %) (Wiemann 2014), wobei bei Wiemann die Häufigkeiten der Signale in Phase 1, Phase 2 und im PVM zusammengefasst analysiert wurden. Insgesamt waren die Häufigkeiten im PsA-Kollektiv niedriger und im rA-Kollektiv höher, als in der erfassten Literatur angegeben.

5.3.2 Morphologisches Korrelat in der MRT

Die vermehrte Darstellung des triangulären Signals im Summationsbild, auch bei gesunden Kontrollen (60 % bzw. 46 %) und die vermehrte Häufung im rA-Kollektiv lässt ein spezifisches Zeichen für die PsA weniger wahrscheinlich erscheinen. Auch die statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Entität (PsA, Kontrollkollektiv gesund, Kontrollkollektiv jung) und Häufigkeit des Zeichens. Zur Klärung des Signalphänomens wurden die von den Patienten/Probanden angefertigten MRT Aufnahmen nochmals analysiert. In den dynamischen Aufnahmeserien konnte anhand der Klassifikation der Auswerter kein Korrelat für eine entzündliche Veränderung dargestellt werden. Es zeigte sich jedoch am Übergang des Nagelbettes zum DIP gehäuft ein venöser Gefäßverlauf, der dem triangulären Zeichen entsprechen könnte (Abbildung 44).

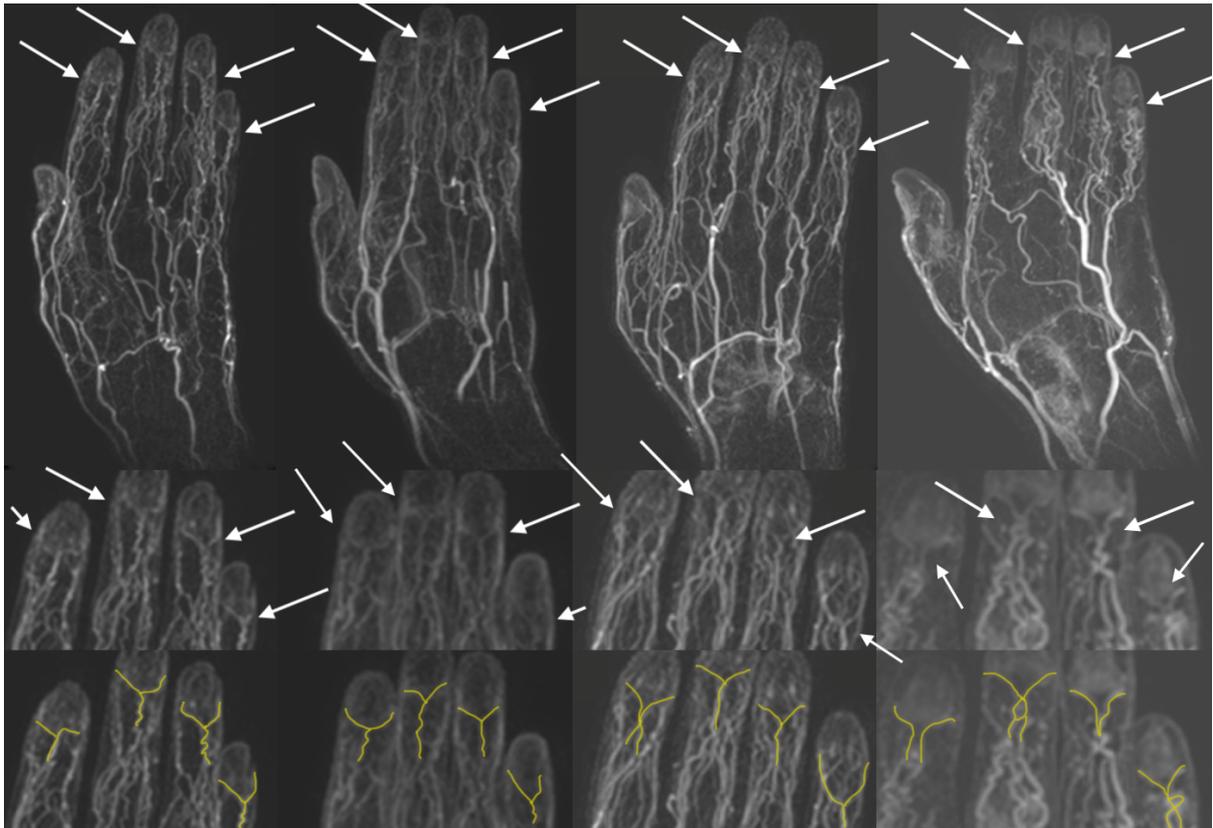


Abbildung 44: DCE MRT Aufnahmen, 55-jähriger Proband, 43-jähriger PsA-Patient, 55-jähriger PsA-Patient, 68-jähriger PsA-Patient, Pfeil deutet auf mögliches venöses Korrelat des triangulären Zeichens, zweite Zeile Vergrößerung, Zeile 3: gelbe Markierung des venösen Verlaufs

Dieses Gefäßmuster konnte auch in einigen FOI Bildern dargestellt werden. Die folgende Bilderreihe stammt von einem 48-jährigen PsA-Patienten. Man erkennt am dritten und vierten Strahl das bereits aus den MRT Bildern bekannte Gefäßmuster. Ab dem Serienbild 43 beginnt hier das Signal im FOI zu überstrahlen und es bildet sich ein trianguläres Signalmuster aus.

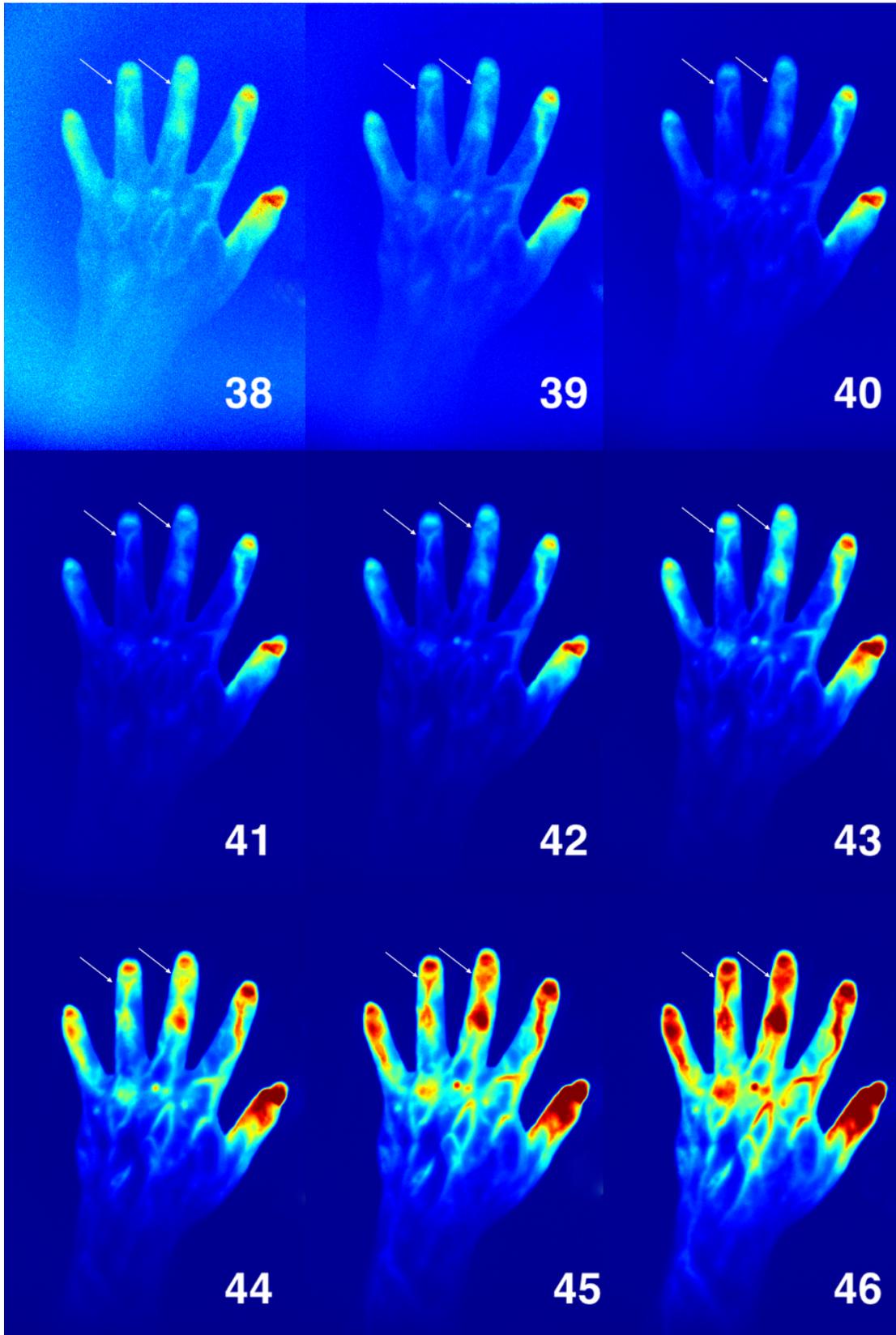


Abbildung 45: Bilderserie FOI „radialyser“ 48-jähriger PsA-Patient, Pfeil deutet auf mögliches venöses Korrelat des triangulären Zeichens

Auch bei der Gegenüberstellung von MRT, Summationsbild und Einzelbildern lässt sich eine Übereinstimmung des triangulären Signals mit dem venösen Gefäßsystem erkennen.

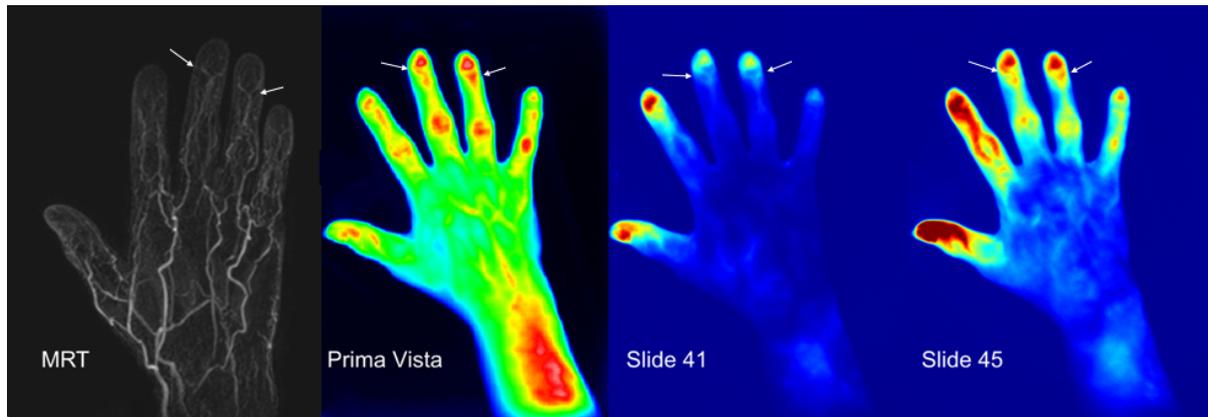


Abbildung 46: 52-jährige PsA Patientin, Pfeil deutet auf mögliches venöses Korrelat des triangulären Zeichens, Slide 41/45 „radinalyser“ Bilder

Die Grafik zeigt die Aufnahmen einer 52-jährigen PsA-Patientin. Die in der MRT dargestellten Gefäße am dritten und vierten Strahl korrelieren gut mit den, im Prima Vista Modus dargestellten Signalen. Auch der weitere Gefäßverlauf entlang der Mittelphalanx und um die PIPs stellt sich sowohl in der MRT als auch im FOI dar (2. und 3. Strahl). Die Einzelbilder des FOIs (Slide 41/45), entstammen nicht dem kommerziellen, sondern einem selbstentwickelten Programm („radinalyser“) und besitzen eine andere Farbpalette als der Xiraview®. Dennoch ist hier auf den FOI Bildern das venöse Korrelat der Signale klar zu erkennen.

5.3.3 Die Anatomie des venösen Abflusssystemes des Fingers

Um die Zufälligkeit dieses Gefäßverlaufes möglichst auszuschließen, wurde in einer Literaturrecherche nach der Anatomie des Gefäßsystems der Finger gesucht. Die Anatomie des venösen Systems des Fingers ist im Vergleich zum arteriellen System sehr heterogen ausgebildet. So finden sich verschiedenartige inter- und intraindividuelle Verläufe der Venen. Dennoch konnten einige Muster klassifiziert werden. Lucas konnte in einer Injektionsstudie an 36 Fingern ein sehr konsistentes Muster beschreiben (Lucas 1984): In der distalen Phalanx konnte eine Vene in der dorsalen Mittellinie gefunden werden. Sie wurde dorsale terminale Vene genannt. Smith (Smith, Oura et al. 1991) fand diese in 68 % der Fälle als Einzelgefäß mit einem Durchmesser $>0,5\text{mm}$ vor. Sehr konstant konnten auch Venen nachgewiesen werden, die das Nagelbett auf beiden Seiten tangieren und dann in die dorsale terminale Vene übergehen (Lucas 1984, Smith, Oura et al. 1991). Chaudakshetrin et al. konnten in einer Injektionsstudie an 45 Fingern dieses Muster (zwei Venen tangieren die Nagelwurzel und drainieren in eine, in der Mittellinie verlaufende Vene) in 89 % der Fälle nachweisen (Chaudakshetrin, Kumar et al. 1988). Auch Venkatramanie et al. beschrieben

dieses Muster (Venkatramani and Sabapathy 2011).

Die folgenden Darstellungen der Anatomie der Fingerspitzen aus verschiedenen Quellen zeigen die beschriebene Y-förmige Anordnung des venösen Systems in verschiedenen Varianten:

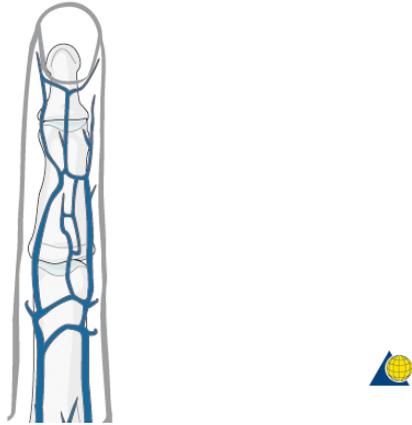


Abbildung 47: venöse Anatomie Finger; AO Foundation

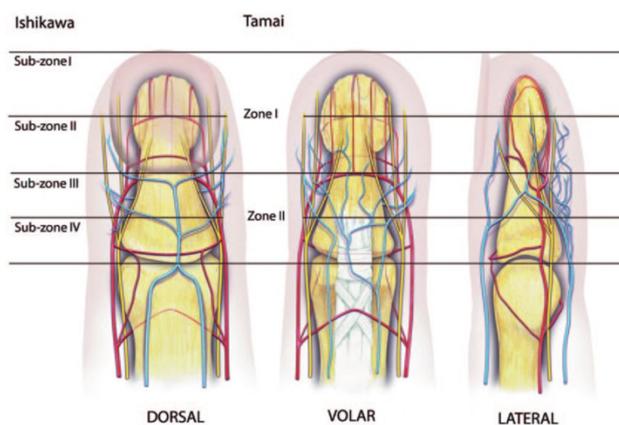


Abbildung 48: Venen, Arterien und Nerven der Fingerspitze; Rozmaryn, L. M. (Ed.). (2015). *Fingertip injuries*. doi:10.1007/978-3-319-13227-3

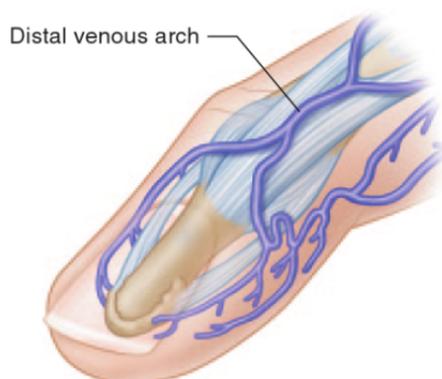


Abbildung 49: venöse Anatomie der Fingerspitze; Rozmaryn, L. M. (Ed.). (2015). *Fingertip injuries*. doi:10.1007/978-3-319-13227-3.

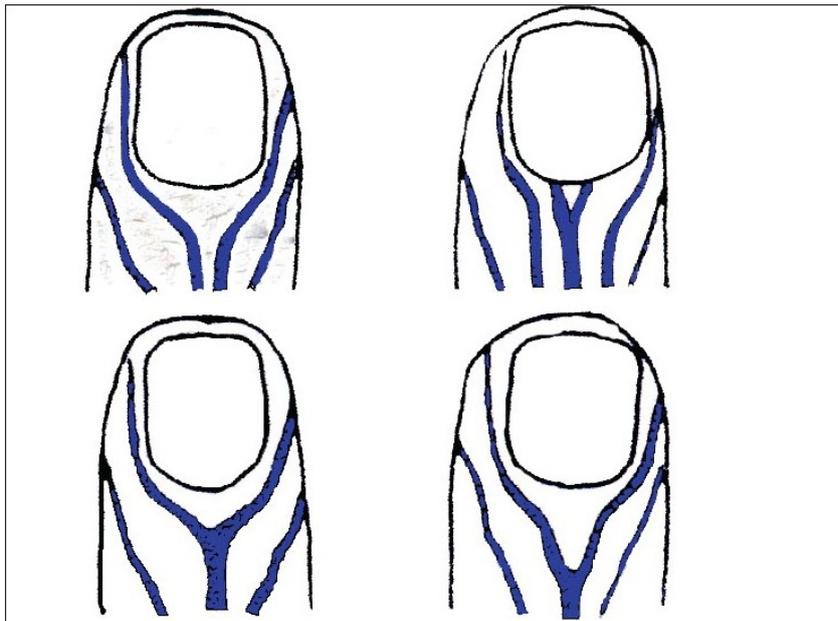


Abbildung 50: Muster der dorsalen venösen Anatomie der Fingerspitze; Venkatramani, H. and S. R. Sabapathy (2011). "Fingertip replantation: Technical considerations and outcome analysis of 24 consecutive fingertip replantations." *Indian J Plast Surg* 44(2): 237-245.

Der weitere venöse Verlauf gestaltet sich dann folgendermaßen: Proximal zur dorsalen terminalen Vene bildet sich ein venöses Leitersystem aus. Gespeist werden diese Venen auch von der palmarren Seite des jeweiligen Fingers. Auf der palmarren Seite kann analog zur dorsalen Seite ebenfalls ein leiterartiges venöses Ableitungssystem gefunden werden. Die Anastomosen des palmarren mit dem dorsalen System befinden sich meistens proximal des PIP des jeweiligen Fingers. Das dorsale System zeichnet sich durch eine größere Kaliberstärke aus. Moss et al. beschrieben das Leitersystem als venöse Arkaden, wobei sich regelhaft über jeder Phalange jeweils eine Arkade befand (Moss, Schwartz et al. 1985). Am konstantesten war der proximale Bogen. Die Arkaden sind mit longitudinalen Gefäßen miteinander verbunden. Die kaliberstärksten Venen liegen dabei neben den PIP Gelenken.

5.3.4 Y-Zeichen als Korrelat des triangulären Zeichens

Bei dem Phänomen des triangulären Signals könnte die dorsale terminale Vene dabei der zum PIP zeigenden Spitze des Dreiecks entsprechen. Die beiden parallel zum Nagelbett verlaufenden Venen entsprechen den beiden anderen Seiten des Dreiecks. Vom anatomischen Korrelat - den Venen - ausgehend, müsste man eigentlich nicht von einem dreieckförmigen Signal, sondern eher von einem Y-förmigen Signal sprechen. Dabei entspricht die Oberlänge des Buchstaben Y den beiden parallel zum Nagelbett verlaufenden Venen und die Mittellänge des Buchstaben Y der

auslaufenden dorsalen terminalen Vene. In den FOI Bildern des Xiraview® wird in der Farbpalette „rainbow“, im Gegensatz zu den Bildern des „radialyser“, allerdings kein Y sondern ein Dreieck dargestellt. Dies kann zum einen an der räumlichen Nähe der Venen und zum anderen an der Überstrahlung durch das starke venöse Signal liegen. Die Darstellung eines bischofsstabförmigen Zeichens oder eines halben Y könnte mit einer unterschiedlichen Kaliberstärke der parallelen Venen oder verminderter Perfusion einer der beiden Venen zusammenhängen. In Abbildung 46 ist zu erkennen, dass auch bei einem „Bischofsstabszeichen“ die Anlage der Gefäße Y-förmig ist. Sollte es sich bei den beiden Signalen um Korrelate des venösen Systems handeln, müsste das Signal so gut wie bei jeder dargestellten Hand vorhanden sein. Im Prima Vista Modus ist das nicht der Fall, aber hierbei handelt es sich um ein zeitliches Summationsbild. In der dynamischen Auswertung Bild für Bild kann jedoch nahezu für jeden Finger kurzzeitig dieses Signalmuster dargestellt werden. In den untersuchten Kollektiven tritt bei der dynamischen Auswertung wenigstens eines der beiden Signale in 80-100 % der Fälle auf.

5.3.5 Einfluss der Signalmodulation

An folgendem Beispiel eines 25-jährigen gesunden Probanden ist dieses Phänomen dargestellt: Im Prima Vista Modus ist keines der Zeichen zu erkennen, im Einzelbild 82 können die Zeichen erkannt werden. Wenn im Xiraview® der Gain gesenkt wird, können diese Zeichen im nun modifizierten Prima Vista Modus dargestellt werden. Im Original-Einzelbild 82 kann hingegen mit einer Signalverstärkung (Gain+) das trianguläre Zeichen ausgelöscht werden. Der durch die Veränderung der Signalverstärkung entstehende Effekt konnte bei allen jungen Probanden umgesetzt werden.

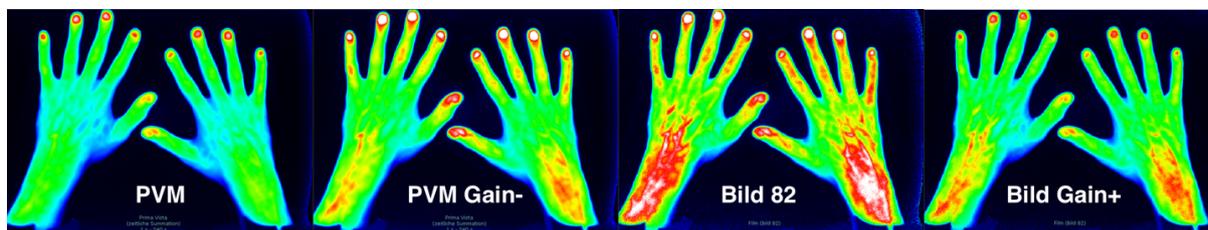


Abbildung 51: FOI Bilder eines 25-jährigen Probanden (PVM= Prima Vista Modus, Gain-= Gain senken, Gain+= Gain erhöhen)

5.3.6 Schlussfolgerungen

Das in der Literatur diskutierte Korrelat des triangulären Signals, eine Entzündung des Synovio-Enthesialen-Komplexes, ist bisher noch nicht in seiner geometrischen Form oder Ausdehnung

beschrieben worden (McGonagle, Lories et al. 2007, McGonagle 2009). Auch in einer MRT Studie der DIP Gelenke bei PsA-Patienten im Vergleich mit OA-Patienten und in einer MRT Studie der PsA-Daktylitis wurde keine dreieckige inflammatorisch veränderte Struktur am Übergang Nagelbett zu DIP beschrieben (Tan, Grainger et al. 2006, Tan, Fukuba et al. 2015). Hingegen wurde der Y-förmige Verlauf der Gefäße an der Fingerspitze in der Literatur in mehreren Quellen als konsistentes Muster berichtet (s.o.). Auch das Auftreten des triangulären Signalmusters bei Nicht-PsA-Patienten, lässt die Darstellung des venösen Systems vermuten. Auch bei Werner et. al. konnte in 21 % der rA-Patienten ein trianguläres Signal dargestellt werden, ein ätiologischer Erklärungsversuch erfolgte nicht (Werner, Langer et al. 2012). Möglicherweise könnte es in einigen Fällen auch zu einer überlagerten Darstellung entzündlicher Veränderungen des Synovio-Enthesialen-Komplexes und des Y-förmigen, venösen Gefäßverlaufs kommen, in diesem Fall wäre das trianguläre Signal jedoch ebenfalls nicht spezifisch für die PsA. Dennoch besteht auch die Möglichkeit einer entzündlichen Veränderung distal der DIP Gelenke. Solche Strukturen zeichnen sich durch eine Hypervaskularisierung und folglich durch eine erhöhte Perfusion aus. Ein vermehrter venöser Abstrom des Fluorophors ICG wäre hier zu erwarten. In diesem Fall sollte aber auch in den MRT Aufnahmen ein Korrelat der Entzündung vorzufinden sein. Dies war in den untersuchten Kollektiven nicht der Fall. Auch beim Vergleich der Gesundkontrollen mit den PsA-Patienten müsste bei der Hypothese eines entzündlichen Korrelats eine signifikant niedrigere Häufung des Signals bei den gesunden Probanden vorzufinden sein. Dies ist in den untersuchten Kollektiven ebenso nicht der Fall. In der Phasenanalyse zeigte sich keines der Zeichen in Phase 1, alle Signale haben ihren Ursprung in der Phase 2 und enden entweder in dieser oder in Phase 3. Das physiologische Flussmuster bei gesunden Probanden zeigt einen initialen Signalanstieg in den Fingerbeeren (Phase 1). Dieses Signal breitet sich dann von distal nach proximal entlang des jeweiligen Gelenkstrahles aus (Phase 2), bis auch das Signal in der Fingerbeere erlischt (Phase 3). Das Auftreten eines triangulären Zeichens oder eines „Bischofsstabzeichens“ in Phase 1 hätte für ein nicht physiologisches Flussmuster und somit am ehesten für ein entzündliches Korrelat gesprochen. Das Auftreten im Rahmen des physiologischen Flussmusters, kann zwar nicht vollständig die These eines entzündlichen Korrelats verwerfen, spricht aber auch für die Möglichkeit des physiologischen Auftretens dieser Zeichen aufgrund der venösen Anatomie. In der mittleren Signaldauer zeigen sowohl das Kontrolle jung und rA-Kollektiv als auch das PsA- und Kontrollkollektiv ähnliche Zeitdauern. Eine besonders lange oder kurze Signaldauer als Alleinstellungsmerkmal konnte somit im PsA-Kollektiv nicht gezeigt werden. Am ehesten könnte das Alter der Patienten bzw. Probanden oder die individuelle Perfusionssituation die Signaldauer beeinflussen. Das trianguläre Signal und das „Bischofsstabzeichen“ scheinen somit am ehesten einen venösen Ursprung zu haben.

5.4 Spezielle Morphologien

Tattoos

Eine Limitation des FOIs sind ausgelöschte Signale durch Substanzen mit einem ähnlichen Absorptionsspektrum wie ICG. Bei Tattoos mit schwarzer Tinte konnte eine nahezu vollständige Auslöschung des Signals beobachtet werden. Diese Tinten besitzen ein Absorptionsspektrum von 600-800nm und liegen somit nahezu im identischen Spektrum wie ICG (Beute, Miller et al. 2008, Laux, Tralau et al. 2016).

Schäfer et. al. beschrieben auch eine Minderung des Signals bei stärker pigmentierter Haut (Schafer, Hartung et al. 2013). Es zeigte sich jedoch, dass dem verminderten Signal am ehesten ein methodischer Fehler zugrunde lag. Ein Infusionsschlauch im Untersuchungsfeld führte wahrscheinlich zu einer veränderten automatischen Gain Regelung und somit zu verminderten Signalen (Werner, Langer et al. 2013). Zusammenfassend kann die Diagnostik in seltenen Fällen bei „ungünstiger“ Lage der Tattoos eingeschränkt werden.

Hautverletzungen

Auch unspezifische Signale, wie bspw. Hautverletzungen nach Gartenarbeiten erschweren eine Diagnosestellung. Hier ergibt sich die gleiche Problematik wie bei psoriatischen Hautveränderungen. Bei Läsionen über Gelenken, wie auch in diesem Fall, limitiert die zweidimensionale Bildgebung mit ihrer Bildsummutation die Diagnostik. Andere schichtbildgebende Methoden können in diesen speziellen Fällen ihre Überlegenheit ausspielen.

Phase 1 Signal

Hochgradige Entzündungen vermögen das physiologische Perfusionsmuster an den Händen zu verändern. Sowohl in der MRT als auch im FOI lässt sich diese Änderung darstellen. Das Beispiel stellt keine Limitation eines der beiden Verfahren dar.

5.5 Limitationen der Studie und des Verfahrens

5.5.1 Limitationen durch das Kollektiv

Die beiden Kollektive mit 16 und 21 Patienten waren klein und führen so zu limitierter Aussagekraft über die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Kollektiv 2 entspricht nicht dem normalen Patientenaufkommen einer Rheumasprechstunde, da explizit nur Patienten mit klinisch aktiver Hautläsion und Psoriasisarthritis eingeschlossen wurden. Der hohe Anteil an Grad 1 Synovitis entspricht aber durchaus dem Verteilungsmuster bei Frühformen der PsA oder noch subklinischen Entzündungen (Faustini, Simon et al. 2016). Die Kombination zweier, das FOI limitierender Faktoren nämlich: In der 3,0-T-MRT detektierte Grad 1 Entzündungen (Meier, Thuermel et al. 2012) und Hautläsionen (Hermann, Ohrndorf et al. 2013) kann die geringe diagnostische Aussagekraft sowohl in der quantitativen, als auch semiquantitativen Auswertung dieses Kollektives erklären. Das Kollektiv 1 entspricht eher dem Patientengut einer Rheumaambulanz.

5.5.2 Limitationen im Einsatz der quantitativen Parameter

Die Vergabe der ROIs erfolgte auf die entsprechenden Gelenkregionen ohne Darstellung der knöchernen Strukturen der Gelenke. Eine genaue Platzierung nur auf die Synovia war ebenso wenig möglich. So kann eine atypische Lage der Synovia in der Platzierung der ROIs mangels Kenntnis der genauen Lokalisation nicht erfasst werden. Die ROIs erfassen die Gewebepfusion in der Tiefe. Gelenkregionen mit mehr Gewebevolumen werden so ggf. überrepräsentiert. In weiteren Studien könnte eine Gewichtung der einzelnen Gelenkregionen erfolgen.

Die quantitativen Perfusionsparameter sind zu einem gewissen Maß auch von der individuellen Perfusion des jeweiligen Patienten abhängig. Eine Normalisierung der Werte erfolgte in den erfolgten Berechnungen nicht, könnte aber in weiteren Studien etabliert werden. Von Schäfer et al. wurde eine Ratio (fluorescence ratio „FLRA“, Quotient aus Signal Gelenk und Referenz ROI) zur Normalisierung der erfassten Werte versuchsweise etabliert (Schafer, Hartung et al. 2013). Als Referenz-ROI diente den Autoren hier in einem rA-Kollektiv das Eponychium des Zeigefingers. Dieses wurde ausgewählt, da es bei der rA keine entzündlichen Veränderungen zeige. Bei der PsA müsste zur Bildung einer Ratio eine Referenz-ROI über eine sicher nicht inflammatorisch veränderte Region bzw. Struktur gelegt werden. Bei den möglichen Haut- und Nagelveränderungen der Psoriasis und den zu erwartenden Störsignalen erscheint dies mit einer fest lokalisierten Standard-ROI für alle Patienten aber nur erschwert umsetzbar.

5.5.3 Limitation durch das Fluorophor ICG

Eine Limitation der aktuell in der Patientenversorgung zugelassenen kontrastmittelgestützten fluoreszenzoptischen Bildgebung ist das unspezifische Fluorophor ICG. Sowohl das kurze diagnostische Fenster als auch die geringe Extravasation von ICG limitieren die Anwendung (Licha, Riefke et al. 2000). Andere Fluorophore wie beispielsweise Tetrasulfocyanin sind vielversprechende Alternativen, die bisher aber noch nicht für Patienten zugelassen wurden (Gemeinhardt, Puls et al. 2012, Vollmer, Gemeinhardt et al. 2014). Tetrasulfocyanin zeichnet sich durch eine länger dauernde Plasma Clearance und eine niedrigere Plasmaproteinbindung aus. Eine höhere Extravasation ist zu erwarten. Im tierexperimentellen Setting konnten bereits ähnliche Sensitivitäten und Spezifitäten wie bei der etablierten kontrastmittelunterstützten MRT gezeigt werden (Gemeinhardt, Puls et al. 2012).

5.6 Ausblick

Die ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung kann keine anatomischen Strukturen darstellen, d.h. strukturelle Veränderungen wie z.B. Erosionen können nicht erfasst werden. Die Darstellung anatomischer Strukturen würde die Lokalisation der Gelenke und die Platzierung der ROIs in der quantitativen Diagnostik erleichtern. Eine Verbesserung könnte die Fusion von CR oder MRT Aufnahmen mit den FOI Aufnahmen bieten. Auch eine Fusion mit den Aufnahmen einer Digitalkamera, die im FOI platziert sein könnte, wäre möglich. Somit könnten Hautbefunde in den FOI Aufnahmen lokalisiert werden und die Diagnostik, vor allem retrospektiv, erleichtern. In dieser Arbeit konnte an den angefertigten Fusionsbildern eine sehr gute Übereinstimmung von Hautbefall und FOI-Signal im Summationsbild gezeigt werden.

Eine mehrheitlich anerkannte Standardisierung der Auswertung des FOIs ist bisher weder für die semiquantitative, noch für die quantitative Auswertung erfolgt. Werner et. al. versuchten mit dem Fluorescence optical imaging score (FOIAS) eine Standardisierung der semiquantitativen Auswertung (Werner, Langer et al. 2012). Eine Validierung dieses Scores sollte in Zukunft erfolgen.

Der technische Aufbau des Gerätes limitiert in einigen Fällen die korrekte Diagnostik, so können häufig palmar gelegene Läsionen nicht hinreichend oder gar nicht erfasst werden (bspw. Tenosynovitiden vgl. auch Grafiken oben). Von einigen Autoren wurde zur Verbesserung eine rotierende Kamera oder die Darstellung der Hände auch von palmar diskutiert (Gompels, Lim et al. 2010). In der jetzigen Gerätekonfiguration erfolgte bei einigen Patienten probatorisch die Darstellung der Hände von palmar. Es konnten jedoch bei einer Drehung der Hände mit der palmaren Seite nach oben zumeist nur insuffiziente Bilder erzeugt werden. Die Position ist für die Patienten sehr

unangenehm einzunehmen, die Schale für die Hände ist nicht passend und durch die Position des Daumens kam es häufig zu einem Schattenwurf in der Thenarregion. Die entstandenen Bilder waren zumeist verwackelt und ließen eine vernünftige Beurteilung des FOIs kaum zu, weswegen eine weitere Auswertung nicht erfolgte.

Problematisch bei der Auswertung sind ebenso Störsignale. Sowohl venöse Signale als auch unspezifische Entzündungen der Haut (bspw. Hautverletzungen, Mückenstiche oder Psoriasisplaques, etc.) erzeugen im FOI ein Signal. Bei der Überlagerung von Gelenk und Störsignal mindert dies die diagnostische Aussagekraft des Verfahrens wesentlich, da keine Möglichkeit der Tiefenlokalisation besteht. Sollte ein Signalunterschied bestehen, könnte eine quantitative Analyse der Signale im zeitlichen Verlauf Abhilfe schaffen. Die erfassten Parameter des FOIs konnten diesen Signalunterschied jedoch nicht feststellen.

Das FOI ist in der Lage, Vaskularisation von Gewebe darzustellen. Die Hypervaskularisation von entzündlichem Gewebe macht man sich in der FOI Diagnostik von Arthritiden zu Nutze, erkaufte sich dabei aber auch einige Limitationen bei anderen stark perfundierten Strukturen, wie Gefäßen, Verletzungen oder psoriatischen Hautveränderungen. Bei jedem einzelnen Bild des FOI handelt es sich letztlich um ein Summationsbild, aller sich in der Tiefe befindlichen Einzelsignale. Bei „Störsignalen“ oder palmar gelegenen Veränderungen kann die Schichtbildgebung der MRT klar ihre Vorteile und Überlegenheit ausspielen. Zusätzlich können in der MRT auch Veränderungen und Schäden an den Gelenken miterfasst werden.

6 Zusammenfassung

Die ICG-verstärkte optische Bildgebung ist ein neueres Bildgebungsverfahren zur Diagnostik von entzündlichen Veränderungen an Hand- und Fingergelenken. Das Verfahren ermöglicht eine schnelle Darstellung beider Hände. Die ICG-verstärkte optische Bildgebung wurde bereits in mehreren klinischen Studien untersucht. In der diagnostischen Wertigkeit der ICG-verstärkten optischen Bildgebung konnten in dieser Studie bei PsA-Patienten einige Limitationen aufgezeigt werden. Bei bestehenden psoriatischen Hautläsionen zeigt das Verfahren Schwächen in der diagnostischen Aussagekraft. So konnte in der semiquantitativen Auswertung eine deutliche Abnahme der Spezifität des Verfahrens dargestellt werden. Unter Zuhilfenahme eines im Klinikum rechts der Isar entwickelten Programmes, dem „radanalyser“, kann die semiquantitative Untersuchung durch die Erstellung von Zeit-Signal-Kurven und den daraus abgeleiteten quantitativen Parameter ergänzt werden. Von Thürmel, Meier et al. konnte bereits gezeigt werden, dass die quantitativen Parameter AUC und REE in der Therapiekontrolle von rheumatoiden Erkrankungen mit denen der MRT korrelierten und somit ein zusätzliches diagnostisches Mittel beim Therapiemonitoring sind. In der

Diagnostik der PsA sind dem quantitativen Verfahren wieder einige Limitationen gesetzt. Das parallele Auftreten von Hautläsion und Arthritis, die sich beide durch eine Hypervaskularisation auszeichnen, bringt die zweidimensionale ICG-verstärkte optische Bildgebung mit ihren Summationsbildern an ihre Grenzen. Vor allem leichte Gelenkentzündungen können in der Diagnostik durch das Hautsignal überlagert werden. Die Frühdiagnostik und rasche Therapieeinleitung von der die Patienten profitieren würden (Haroon, Gallagher et al. 2015), ist an den Gelenken mit Hautbefall erschwert bis kaum möglich. Die MRT hingegen kann durch ihre Schichtbildgebung das diagnostische Fenster zeitlich nach vorne verlagern und die, für den Patienten benötigte Therapie früher initiiert werden.

Im PsA-Kollektiv 1 konnten die quantitativen Parameter dagegen gut zwischen entzündlich veränderten und „gesunden“ Gelenken unterscheiden. Auch leichtgradige Entzündungen konnten hier diskriminiert werden. In der Diagnostik der palmar gelegenen Tenosynovitiden zeigte die ICG-verstärkte optische Bildgebung Schwächen sowohl in der semiquantitativen als auch in der quantitativen Diagnostik. Das in der Literatur beschriebene trianguläre Signal ist nach Gegenüberstellung der MRT- und der FOI-Bilder des „radialyser“ am ehesten venöser Genese und damit nicht spezifisch für die PsA. In seiner momentanen Form kann das FOI die bisher etablierten bildgebenden Verfahren der PsA nicht vollständig ersetzen. In weiteren Studien sollte die Aussagekraft der quantitativen Auswertung an einem größeren Studienkollektiv durchgeführt werden.

7 Schlussfolgerungen

1. Die in der MRT diagnostizierten Tenosynovitiden waren im untersuchten Kollektiv einer Diagnostik durch die fluoreszenzoptische Bildgebung weder in der quantitativen noch in der semiquantitativen Auswertung zugänglich.
2. Wie in anderen Studien bereits gezeigt, bestätigt sich auch im untersuchten Kollektiv eine zunehmende Sensitivität der fluoreszenzoptischen Bildgebung bei ansteigendem Arthritis Grad (bezogen auf die Referenzmethode MRT).
3. Ein psoriatischer Hautbefund zeigt im untersuchten Kollektiv vor allem eine Auswirkung auf die Spezifität der semiquantitativen Auswertung. Die Spezifität zeigt sich bei synchron vorliegenden psoriatische Hautbefund niedriger.
4. In der quantitativen Signalauswertung zeigte sich ein großer, wenn nicht sogar bestimmender Einfluss des Hautperfusionssignals. Ein Zusatznutzen der quantitativen FOI Signalanalyse zur Differenzierung von Psoriasisläsionen mit und ohne Arthritis konnte in diesem Kollektiv nicht nachgewiesen werden.
5. Das trianguläre Zeichen zeigt sich in diesem Kollektiv nicht spezifisch für die Psoriasisarthritis. Möglicherweise liegt dem triangulären Zeichen ein venöses Korrelat zugrunde.

8 Anhang

Tabellen zu 4.1.3

		MRT 0 vs 1																				
		Alle Gelenke			Ohne HW / IP			nur HW			nur IP			nur MCP			nur PIP			nur DIP		
		n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
AUC total	0	507	4390199,341	1022634,313	457	4286094,782	950000,6387	16	4283225,247	629487,9608	34	5839827,838	1031275,305	171	4328057,345	880299,0725	129	4641869,499	988366,2339	157	3948065,885	877771,199
	1	121	4890234,864	1046251,816	87	4966385,53	990936,3624	26	4392613,629	923004,9757	8	5679365,389	1398261,583	39	4512722,839	757107,5806	38	5586185,356	868352,9935	10	4380430,683	983695,8411
AUC 120	0	507	1688452,526	601847,7494	457	1640902,333	566609,5216	16	1431803,207	388765,8899	34	2448359,206	625195,6215	171	1570195,701	511590,6742	129	1785801,243	652356,1299	157	1598856,948	528606,1643
	1	121	1904029,157	596682,5027	87	2003411,446	554238,8293	26	1513513,738	483242,9279	8	2092421,864	875025,7382	39	1731493,751	420727,3374	38	2314935,44	512441,7049	10	1880099,283	601068,3735
REE55	0	507	13,49972607	4,707361026	457	13,10016275	4,343580724	16	11,93874377	2,817002385	34	19,60490706	5,802553127	171	13,36150381	3,931807632	129	14,42037472	4,739151657	157	11,73075725	4,058388975
	1	121	15,30327117	5,126415796	87	15,97959113	5,012324128	26	12,37207633	3,903730584	8	17,47467487	6,66679464	39	14,13979316	3,747554621	38	18,11674586	5,346861665	10	15,03361522	5,318966672
RERmax	0	507	1179,6688	549,0695072	457	1144,929048	511,7680334	16	746,3748058	235,5841074	34	1850,515002	637,9191485	171	986,7636044	367,1073208	129	1306,819423	577,2265056	157	1184,180209	542,843337
	1	121	1307,078052	611,3595614	87	1438,345225	595,873307	26	792,9392568	251,3783415	8	1550,498632	745,4583442	39	1094,274139	372,7888264	38	1781,492258	579,7155115	10	1476,26374	642,4081729
MSI	0	507	30661,67553	13553,85209	457	29819,01764	12858,32094	16	21176,00244	6313,871174	34	46451,83505	14273,27684	171	25733,74885	9210,860102	129	33679,98888	14404,52551	157	31096,18755	13723,1909
	1	121	33397,2856	14151,19164	87	36349,00338	14076,14169	26	22334,21477	6303,094668	8	37252,33496	16641,61509	39	28672,95595	10509,55058	38	44391,68925	13063,34957	10	35723,38203	14018,83432
SV	0	507	1997,922495	1750,71104	457	1949,135425	1698,55381	16	681,9545433	728,7275533	34	3272,957143	2083,482854	171	1272,155057	1136,604461	129	2319,095456	1903,668304	157	2382,50357	1802,069857
	1	121	2046,18318	1733,803481	87	2364,013388	1747,086435	26	767,1061993	611,9212912	8	2746,779856	2191,442305	39	1518,457576	1359,754514	38	3259,225823	1733,95959	10	2259,873801	1582,861634
TTP	0	507	35,627	36,8216	457	35,726	37,5699	16	49,438	23,0939	34	27,794	29,7798	171	40,743	31,7437	129	36,008	40,4074	157	30,032	40,3465
	1	121	33,256	28,57	87	27,506	19,9411	26	48,5	30,3832	8	46,25	65,9042	39	33,333	22,9912	38	22,421	16,6857	10	24,1	12,4137

Tabelle 39: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung MRT 0 vs. 1

SV 0 vs 1																						
		Alle Gelenke			Ohne HW / IP			nur HW			nur IP			nur MCP			nur PIP			nur DIP		
		n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
AUC total	0	507	4390199,341	1022634,313	457	4286094,782	950000,6387	16	4283225,247	629487,9608	34	5839827,838	1031275,305	171	4328057,345	880299,0725	129	4641869,499	988366,2339	157	3948065,885	877771,199
	1	95	5061010,755	949629,9703	68	5081341,343	935542,1762	20	4631144,911	754044,4418	7	6091701,736	833142,3881	32	4553229,008	723018,9632	32	5690749,508	764767,2463	4	4430974,703	775401,0332
AUC 120	0	507	1688452,526	601847,7494	457	1640902,333	566609,5216	16	1431803,207	388765,8899	34	2448359,206	625195,6215	171	1570195,701	511590,6742	129	1785801,243	652356,1299	157	1598856,948	528606,1643
	1	95	1984224,52	507493,9063	68	2045520,027	496187,4157	20	1656588,172	337635,6573	7	2324886,299	623627,3351	32	1763006,169	378974,7578	32	2354923,513	433288,2343	4	1830403,005	374533,0117
REE55	0	507	13,49972607	4,707361026	457	13,10016275	4,343580724	16	11,93874377	2,817002385	34	19,60490706	5,802553127	171	13,36150381	3,931807632	129	14,42037472	4,739151657	157	11,73075725	4,058388975
	1	95	15,5929301	4,145791585	68	15,75432553	4,292104991	20	13,60565284	2,80308581	7	19,70302382	2,347085737	32	14,027406	3,281011954	32	17,76759591	4,471182393	4	13,46351863	3,401262268
RERmax	0	507	1179,6688	549,0695072	457	1144,929048	511,7680334	16	746,3748058	235,5841074	34	1850,515002	637,9191485	171	986,7636044	367,1073208	129	1306,819423	577,2265056	157	1184,180209	542,843337
	1	95	1379,766977	590,9744431	68	1493,821652	585,9982034	20	872,41202	194,3928308	7	1721,392866	612,9825994	32	1133,443763	367,9699993	32	1848,567985	550,4426455	4	1538,874107	639,338812
MSI	0	507	30661,67553	13553,85209	457	29819,01764	12858,32094	16	21176,00244	6313,871174	34	46451,83505	14273,27684	171	25733,74885	9210,860102	129	33679,98888	14404,52551	157	31096,18755	13723,1909
	1	95	35372,9872	13716,90422	68	38019,02034	13932,16674	20	24375,62554	4832,362199	7	41089,69866	13625,85349	32	29808,09521	10673,01313	32	46268,052	12092,50675	4	37714,16797	14205,34516
SV	0	507	1997,922495	1750,71104	457	1949,135425	1698,55381	16	681,9545433	728,7275533	34	3272,957143	2083,482854	171	1272,155057	1136,604461	129	2319,095456	1903,668304	157	2382,50357	1802,069857
	1	95	2287,158728	1782,815624	68	2623,049707	1780,707778	20	849,3627516	607,286674	7	3132,206285	2053,368687	32	1705,543032	1424,712815	32	3547,783604	1669,986301	4	2565,231942	1708,54265
TTP	0	507	35,627	36,8216	457	35,726	37,5699	16	49,438	23,0939	34	27,794	29,7798	171	40,743	31,7437	129	36,008	40,4074	157	30,032	40,3465
	1	95	27,884	17,8074	68	24,456	15,7484	20	41	19,0097	7	23,714	18,0897	32	28,656	15,5783	32	20,656	15,7411	4	21,25	10,7199

Tabelle 40: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung SV 0 vs. 1 (SV= Synovitis)

TS 0 vs 1																						
		Alle Gelenke			Ohne HW / IP			nur HW			nur IP			nur MCP			nur PIP			nur DIP		
		n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
AUC total	0	507	4390199,341	1022634,313	457	4286094,782	950000,6387	16	4283225,247	629487,9608	34	5839827,838	1031275,305	171	4328057,345	880299,0725	129	4641869,499	988366,2339	157	3948065,885	877771,199
	1	18	4305471,739	1045052,358	16	4417549,589	1032760,847	1	4024686,916	,	1	2793010,958	,	5	4192940,242	938276,7524	5	4727136,838	1098609,216	6	4346734,67	1173724,496
AUC 120	0	507	1688452,526	601847,7494	457	1640902,333	566609,5216	16	1431803,207	388765,8899	34	2448359,206	625195,6215	171	1570195,701	511590,6742	129	1785801,243	652356,1299	157	1598856,948	528606,1643
	1	18	1713216,171	711865,0721	16	1796498,002	680149,8262	1	1628752,235	,	1	465170,813	,	5	1556330,959	590376,3536	5	1896586,484	759995,5508	6	1913230,135	750234,4934
REES 5	0	507	13,49972607	4,707361026	457	13,10016275	4,343580724	16	11,93874377	2,817002385	34	19,60490706	5,802553127	171	13,36150381	3,931807632	129	14,42037472	4,739151657	157	11,73075725	4,058388975
	1	18	15,08292705	7,05224048	16	16,06192049	6,581236741	1	12,62572668	,	1	1,87623221	,	5	14,43583595	6,466643395	5	17,66589411	7,950653831	6	16,08034627	6,379376372
RER max	0	507	1179,6688	549,0695072	457	1144,929048	511,7680334	16	746,3748058	235,5841074	34	1850,515002	637,9191485	171	986,7636044	367,1073208	129	1306,819423	577,2265056	157	1184,180209	542,843337
	1	18	1144,144135	602,6342633	16	1215,775637	596,709421	1	787,9452335	,	1	354,2389936	,	5	897,0623968	396,5916758	5	1271,991449	599,8329775	6	1434,523495	701,6834437
MSI	0	507	30661,67553	13553,85209	457	29819,01764	12858,32094	16	21176,00244	6313,871174	34	46451,83505	14273,27684	171	25733,74885	9210,860102	129	33679,98888	14404,52551	157	31096,18755	13723,1909
	1	18	28257,92725	13195,463	16	29770,68781	13074,24044	1	21920,89648	,	1	10390,78906	,	5	22899,57363	8829,32305	5	31091,19766	13620,79986	6	34396,19141	15079,4723
SV	0	507	1997,922495	1750,71104	457	1949,135425	1698,55381	16	681,9545433	728,7275533	34	3272,957143	2083,482854	171	1272,155057	1136,604461	129	2319,095456	1903,668304	157	2382,50357	1802,069857
	1	18	1397,343769	1317,282336	16	1498,514539	1352,617343	1	1127,160367	,	1	48,79484668	,	5	647,3984131	433,6872199	5	1680,286066	1402,429073	6	2056,301706	1622,965227
TTP	0	507	35,627	36,8216	457	35,726	37,5699	16	49,438	23,0939	34	27,794	29,7798	171	40,743	31,7437	129	36,008	40,4074	157	30,032	40,3465
	1	18	46,278	48,9259	16	37,938	30,6757	1	22	,	1	204	,	5	58,6	44,5791	5	31,6	22,289	6	26	14,057

Tabelle 41: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung TS 0 vs. 1 (TS= Tenosynovitis)

Grad SV 0 vs 1																						
	Alle Gelenke			Ohne HW / IP			nur HW			nur IP			nur MCP			nur PIP			nur DIP			
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	
AUC total	0	507	4390199,341	1022634,313	457	4286094,782	950000,6387	16	4283225,247	629487,9608	34	5839827,838	1031275,305	171	4328057,345	880299,0725	129	4641869,499	988366,2339	157	3948065,885	877771,199
	1	53	4837608,256	993428,781	36	4775143,425	966439,7103	14	4617356,16	694763,1911	3	6615029,339	1013975,926	23	4395654,547	705257,9581	10	5816998,718	774709,1218	3	4211707,18	783198,9936
AUC 120	0	507	1688452,526	601847,7494	457	1640902,333	566609,5216	16	1431803,207	388765,8899	34	2448359,206	625195,6215	171	1570195,701	511590,6742	129	1785801,243	652356,1299	157	1598856,948	528606,1643
	1	53	1936956,909	528244,1027	36	1999908,645	502613,6967	14	1603400,376	367910,1005	3	2738133,227	376064,992	23	1783123,878	396733,1135	10	2540227,668	318144,0354	3	1860861,786	452599,2058
REE55	0	507	13,49972607	4,707361026	457	13,10016275	4,343580724	16	11,93874377	2,817002385	34	19,60490706	5,802553127	171	13,36150381	3,931807632	129	14,42037472	4,739151657	157	11,73075725	4,058388975
	1	53	14,41313284	4,165818423	36	14,31450101	4,332622557	14	13,38801592	2,835668686	3	20,38059377	3,080283543	23	13,14062863	2,87899445	10	17,69896057	5,799044914	3	12,03265743	2,251376214
RERmax	0	507	1179,6688	549,0695072	457	1144,929048	511,7680334	16	746,3748058	235,5841074	34	1850,515002	637,9191485	171	986,7636044	367,1073208	129	1306,819423	577,2265056	157	1184,180209	542,843337
	1	53	1340,952122	630,8025527	36	1464,239388	619,8642336	14	847,6344423	215,6076274	3	2163,654101	571,9277133	23	1173,132688	398,5135308	10	2069,581343	597,2331409	3	1678,250905	704,6813629
MSI	0	507	30661,67553	13553,85209	457	29819,01764	12858,32094	16	21176,00244	6313,871174	34	46451,83505	14273,27684	171	25733,74885	9210,860102	129	33679,98888	14404,52551	157	31096,18755	13723,1909
	1	53	35032,9576	14676,61946	36	38082,66797	14758,24107	14	23833,30378	5419,116984	3	50701,48438	13575,90979	23	31316,68266	11620,07629	10	52821,54199	10086,295	3	40825,64193	15639,6971
SV	0	507	1997,922495	1750,71104	457	1949,135425	1698,55381	16	681,9545433	728,7275533	34	3272,957143	2083,482854	171	1272,155057	1136,604461	129	2319,095456	1903,668304	157	2382,50357	1802,069857
	1	53	2341,697748	1816,48403	36	2745,230799	1728,330886	14	785,3196154	666,4922167	3	4762,399089	1396,737486	23	2017,795762	1547,99173	10	4297,507819	1074,766467	3	3147,976021	1530,076146
TTP	0	507	35,627	36,8216	457	35,726	37,5699	16	49,438	23,0939	34	27,794	29,7798	171	40,743	31,7437	129	36,008	40,4074	157	30,032	40,3465
	1	53	27,038	18,115	36	21,194	12,0566	14	45,143	20,6392	3	12,667	0,5774	23	24,609	13,921	10	14,9	2,6854	3	16	2,6458

Tabelle 42: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung SV Grad 0 vs. 1 (SV= Synovitis)

Grad SV 0 vs 2																						
		Alle Gelenke			Ohne HW / IP			nur HW			nur IP			nur MCP			nur PIP			nur DIP		
		n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
AUC total	0	507	4390199,341	1022634,313	457	4286094,782	950000,6387	16	4283225,247	629487,9608	34	5839827,838	1031275,305	171	4328057,345	880299,0725	129	4641869,499	988366,2339	157	3948065,885	877771,199
	2	37	5312390,586	747452,0344	27	5399322,799	667732,4912	6	4663318,663	950700,5916	4	5699206,034	472805,8916	8	5015647,236	651977,4797	18	5587097,8	628174,156	1	5088777,272	,
AUC 120	0	507	1688452,526	601847,7494	457	1640902,333	566609,5216	16	1431803,207	388765,8899	34	2448359,206	625195,6215	171	1570195,701	511590,6742	129	1785801,243	652356,1299	157	1598856,948	528606,1643
	2	37	1995811,148	447828,342	27	2040779,625	458162,7852	6	1780693,03	234217,7113	4	2014951,104	620230,6537	8	1689323,932	362675,2544	18	2213746,208	414393,2926	1	1739026,661	,
REE55	0	507	13,49972607	4,707361026	457	13,10016275	4,343580724	16	11,93874377	2,817002385	34	19,60490706	5,802553127	171	13,36150381	3,931807632	129	14,42037472	4,739151657	157	11,73075725	4,058388975
	2	37	16,95007327	3,418954539	27	17,24787007	3,372818553	6	14,11347231	2,917015123	4	19,19484636	1,971995176	8	16,56685636	3,415998285	18	17,5223077	3,504333404	1	17,75610223	,
RERmax	0	507	1179,6688	549,0695072	457	1144,929048	511,7680334	16	746,3748058	235,5841074	34	1850,515002	637,9191485	171	986,7636044	367,1073208	129	1306,819423	577,2265056	157	1184,180209	542,843337
	2	37	1389,801541	526,6081352	27	1491,944854	546,8796282	6	930,226368	130,388998	4	1389,69694	437,1916571	8	1015,012484	281,3075807	18	1724,537081	502,3932176	1	1120,743712	,
MSI	0	507	30661,67553	13553,85209	457	29819,01764	12858,32094	16	21176,00244	6313,871174	34	46451,83505	14273,27684	171	25733,74885	9210,860102	129	33679,98888	14404,52551	157	31096,18755	13723,1909
	2	37	34912,93898	12344,59677	27	37126,261	13192,56394	6	25641,04297	3104,471628	4	33880,85938	9315,648436	8	25400,46362	7097,828042	18	42823,64399	11910,80567	1	28379,74609	,
SV	0	507	1997,922495	1750,71104	457	1949,135425	1698,55381	16	681,9545433	728,7275533	34	3272,957143	2083,482854	171	1272,155057	1136,604461	129	2319,095456	1903,668304	157	2382,50357	1802,069857
	2	37	2158,145128	1804,499586	27	2452,605281	1942,30174	6	998,7967361	456,2863552	4	1909,561683	1575,241945	8	821,4907364	492,6581802	18	3268,412055	1885,669446	1	816,9997059	,
TTP	0	507	35,627	36,8216	457	35,726	37,5699	16	49,438	23,0939	34	27,794	29,7798	171	40,743	31,7437	129	36,008	40,4074	157	30,032	40,3465
	2	37	30,054	18,3348	27	29,481	19,8249	6	31,333	10,2697	4	32	20,9921	8	41,125	15,0943	18	23,889	20,1754	1	37	,

Tabelle 43: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung SV Grad 0 vs. 2 (SV= Synovitis)

Grad SV 0 vs 3																						
		Alle Gelenke			Ohne HW / IP			nur HW			nur IP			nur MCP			nur PIP			nur DIP		
		n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
AUC to- tal	0	507	4390199,341	1022634,313	457	4286094,782	950000,6387	16	4283225,247	629487,9608	34	5839827,838	1031275,305	171	4328057,345	880299,0725	129	4641869,499	988366,2339	157	3948065,885	877771,199
	3	5	5568866,493	1328965,663	5	5568866,493	1328965,663	0 ^a	,	,	0 ^a	,	,	1	4478095,798	,	4	5841559,167	1363497,102	0 ^a	,	,
AUC 120	0	507	1688452,526	601847,7494	457	1640902,333	566609,5216	16	1431803,207	388765,8899	34	2448359,206	625195,6215	171	1570195,701	511590,6742	129	1785801,243	652356,1299	157	1598856,948	528606,1643
	3	5	2399520,153	611144,2501	5	2399520,153	611144,2501	0 ^a	,	,	0 ^a	,	,	1	1889756,78	,	4	2526960,997	624277,1303	0 ^a	,	,
REE55	0	507	13,49972607	4,707361026	457	13,10016275	4,343580724	16	11,93874377	2,817002385	34	19,60490706	5,802553127	171	13,36150381	3,931807632	129	14,42037472	4,739151657	157	11,73075725	4,058388975
	3	5	18,05592149	5,480842658	5	18,05592149	5,480842658	0 ^a	,	,	0 ^a	,	,	1	14,10768273	,	4	19,04298117	5,792892437	0 ^a	,	,
RERmax	0	507	1179,6688	549,0695072	457	1144,929048	511,7680334	16	746,3748058	235,5841074	34	1850,515002	637,9191485	171	986,7636044	367,1073208	129	1306,819423	577,2265056	157	1184,180209	542,843337
	3	5	1716,948666	612,9324237	5	1716,948666	612,9324237	0 ^a	,	,	0 ^a	,	,	1	1168,04872	,	4	1854,173652	612,6800922	0 ^a	,	,
MSI	0	507	30661,67553	13553,85209	457	29819,01764	12858,32094	16	21176,00244	6313,871174	34	46451,83505	14273,27684	171	25733,74885	9210,860102	129	33679,98888	14404,52551	157	31096,18755	13723,1909
	3	5	42381,65781	13600,44668	5	42381,65781	13600,44668	0 ^a	,	,	0 ^a	,	,	1	30371,63672	,	4	45384,16309	13657,57228	0 ^a	,	,
SV	0	507	1997,922495	1750,71104	457	1949,135425	1698,55381	16	681,9545433	728,7275533	34	3272,957143	2083,482854	171	1272,155057	1136,604461	129	2319,095456	1903,668304	157	2382,50357	1802,069857
	3	5	2663,745751	1456,551218	5	2663,745751	1456,551218	0 ^a	,	,	0 ^a	,	,	1	1596,148604	,	4	2930,645038	1534,216545	0 ^a	,	,
TTP	0	507	35,627	36,8216	457	35,726	37,5699	16	49,438	23,0939	34	27,794	29,7798	171	40,743	31,7437	129	36,008	40,4074	157	30,032	40,3465
	3	5	20,8	6,6858	5	20,8	6,6858	0 ^a	,	,	0 ^a	,	,	1	22	,	4	20,5	7,6811	0 ^a	,	,

Tabelle 44: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung SV Grad 0 vs. 3 (SV= Synovitis)

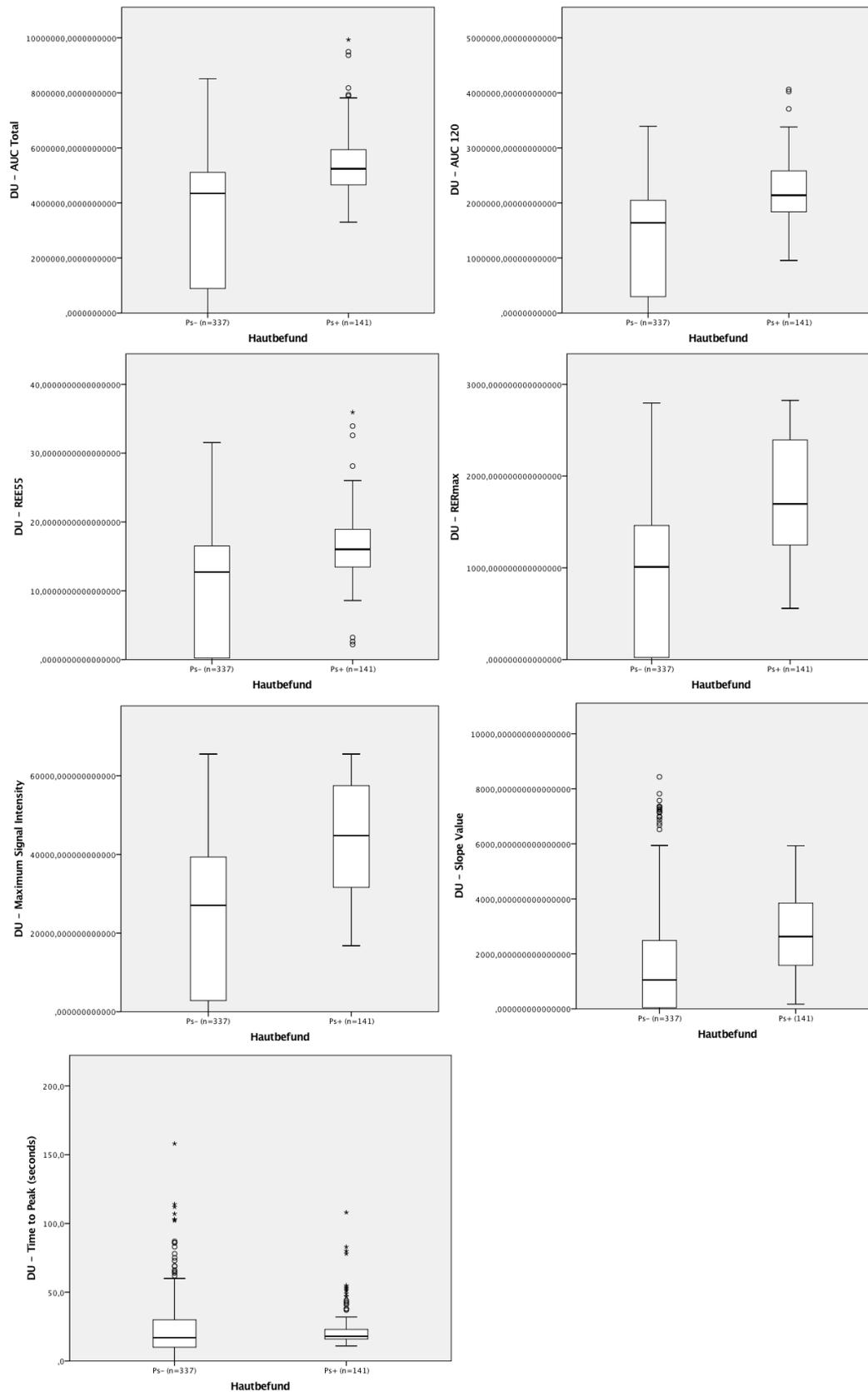


Abbildung 52: Boxplots zu 4.2.7 Ps- vs Ps+ (Ps= Psoriasis)

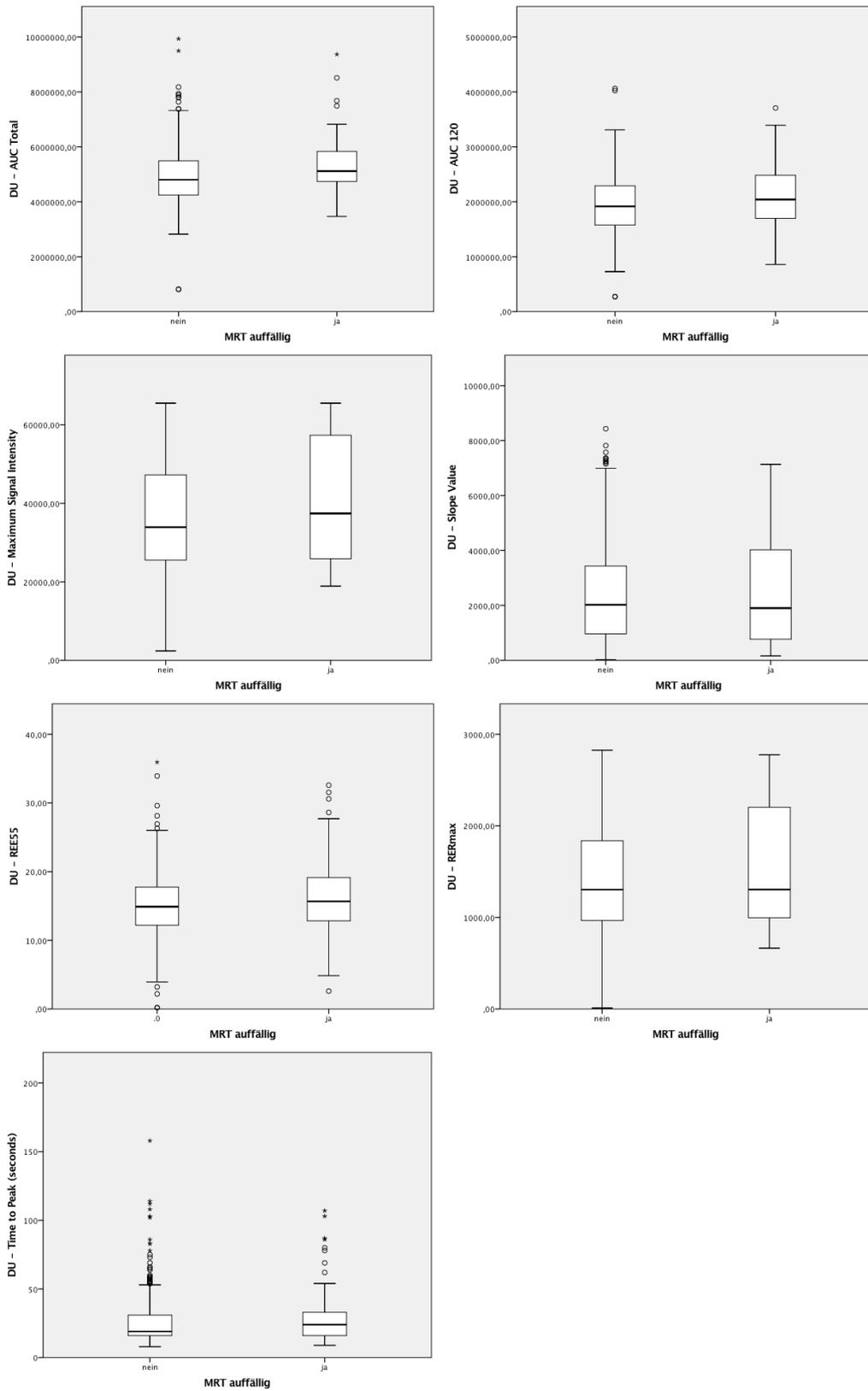


Abbildung 53: Boxplots zu 4.2.7 MRT auffällig vs. unauffällig (PsA- vs. PsA+, PsA= Psoriasisarthritis)

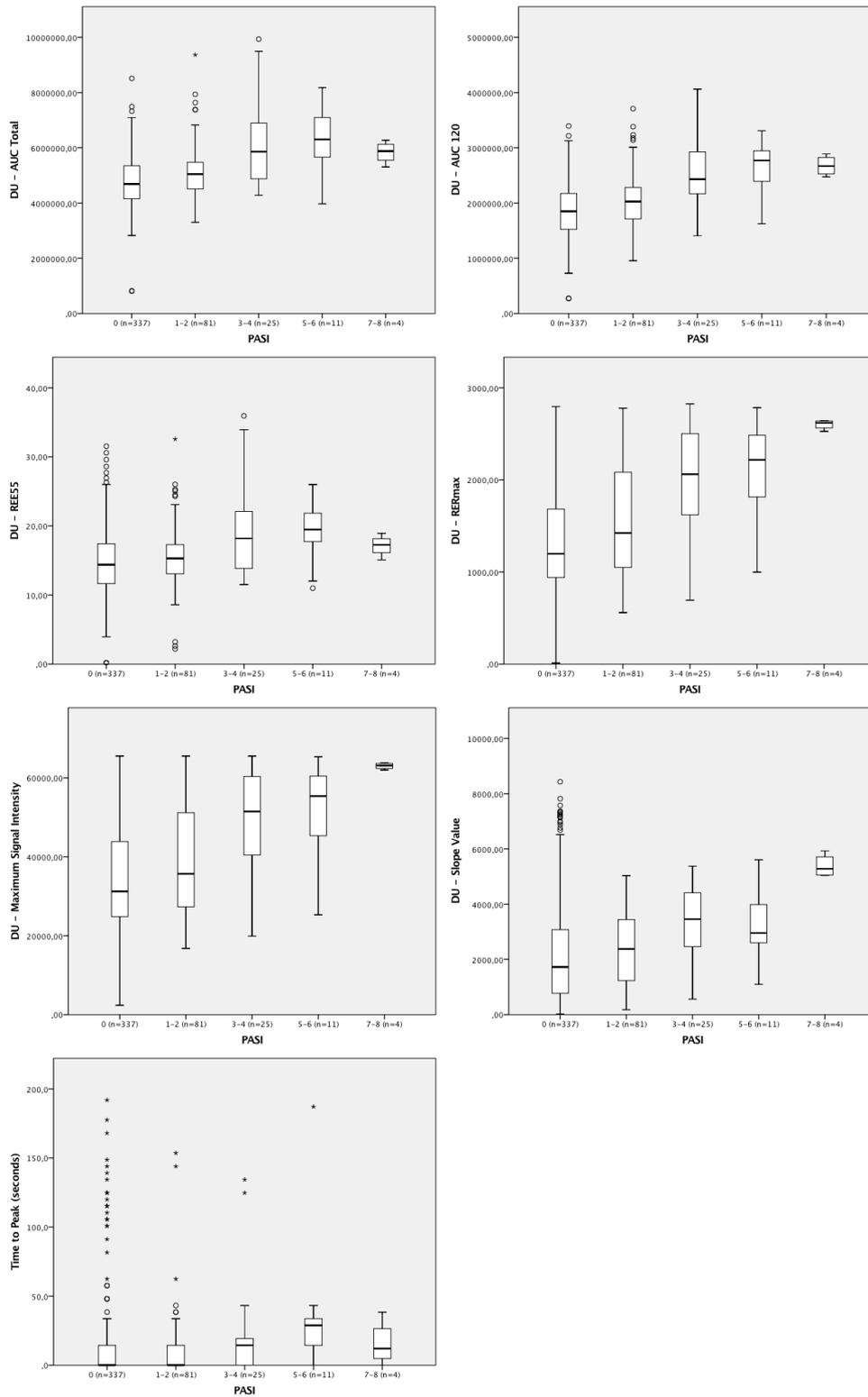


Abbildung 54: Boxplots zu 4.2.8 Auswertung des FOI Signals in Abhängigkeit vom vergebenen PASI

Literaturverzeichnis

- Aime, S. and P. Caravan (2009). "Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition." J Magn Reson Imaging **30**(6): 1259-1267.
- Augustin, M., K. Reich, G. Glaeske, I. Schaefer and M. Radtke (2010). "Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany." Acta Derm Venereol **90**(2): 147-151.
- Aume, M., H. Kotake, T. Kosaka, A. Hoshio, J. Yamasaki, J. Hasegawa, T. Furuse and H. Mashiba (1988). "Two cases of coronary artery spasm induced by indocyanine green." Jpn Heart J **29**(6): 877-881.
- Beck, M. C., A. M. Glimm, S. Ohrndorf, K. Minden, R. Trauzeddel, S. G. Werner, G. Horneff, M. Backhaus, G. R. Burmester, T. Kallinich, H. Girschick and J. Klotsche (2017). "Fluorescence optical imaging in pediatric patients with inflammatory and non-inflammatory joint diseases: a comparative study with ultrasonography." Arthritis Res Ther **19**(1): 233.
- Benson, R. C. and H. A. Kues (1978). "Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography." Phys Med Biol **23**(1): 159-163.
- Beute, T. C., C. H. Miller, A. L. Timko and E. V. Ross (2008). "In vitro spectral analysis of tattoo pigments." Dermatol Surg **34**(4): 508-515; discussion 515-506.
- Boyesen, P., F. M. McQueen, F. Gandjbakhch, S. Lillegraven, L. Coates, C. Wiell, E. A. Haavardsholm, P. G. Conaghan, C. G. Peterfy, P. Bird and M. Ostergaard (2011). "The OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS) is reliable and sensitive to change: results from an OMERACT workshop." J Rheumatol **38**(9): 2034-2038.
- Braverman, I. M. and A. Yen (1977). "Ultrastructure of the capillary loops in the dermal papillae of psoriasis." J Invest Dermatol **68**(1): 53-60.
- Chamberland, D., Y. Jiang and X. Wang (2010). "Optical imaging: new tools for arthritis." Integr Biol (Camb) **2**(10): 496-509.
- Chaudakshetrin, P., V. P. Kumar, K. Satku and R. W. Pho (1988). "The arteriovenous pattern of the distal digital segment." J Hand Surg Br **13**(2): 164-166.
- Christophers, E., J. N. Barker, C. E. Griffiths, E. Dauden, G. Milligan, C. Molta, R. Sato and R. Boggs (2010). "The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics." J Eur Acad Dermatol Venereol **24**(5): 548-554.
- Cimmino, M. A., S. Innocenti, F. Livrone, F. Magnaguagno, E. Silvestri and G. Garlaschi (2003). "Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis can discriminate active from inactive disease." Arthritis Rheum **48**(5): 1207-1213.
- Cimmino, M. A., M. Parodi, S. Innocenti, G. Succio, S. Banderali, E. Silvestri and G. Garlaschi (2005). "Dynamic magnetic resonance of the wrist in psoriatic arthritis reveals imaging patterns similar to those of rheumatoid arthritis." Arthritis Res Ther **7**(4): R725-731.

Coates, L. C., R. R. Anderson, O. Fitzgerald, A. B. Gottlieb, S. G. Kelly, E. Lubrano, D. G. McGonagle, I. Olivieri, C. T. Ritchlin, A. L. Tan, K. De Vlam and P. S. Helliwell (2008). "Clues to the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis from imaging: a literature review." J Rheumatol **35**(7): 1438-1442.

Coates, L. C., R. Hodgson, P. G. Conaghan and J. E. Freeston (2012). "MRI and ultrasonography for diagnosis and monitoring of psoriatic arthritis." Best Pract Res Clin Rheumatol **26**(6): 805-822.

Detmar, M., L. F. Brown, K. P. Claffey, K. T. Yeo, O. Kocher, R. W. Jackman, B. Berse and H. F. Dvorak (1994). "Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis." J Exp Med **180**(3): 1141-1146.

Dziekan, T., C. Weissbach, J. Voigt, B. Ebert, R. Macdonald, M. L. Bahner, M. Mahler, M. Schirner, M. Berliner, B. Berliner, J. Osel and I. Osel (2011). "Detection of rheumatoid arthritis by evaluation of normalized variances of fluorescence time correlation functions." J Biomed Opt **16**(7): 076015.

Elshabrawy, H. A., Z. Chen, M. V. Volin, S. Ravella, S. Virupannavar and S. Shahrara (2015). "The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis." Angiogenesis **18**(4): 433-448.

Fachinformation Magnograf® 0,5 mmol/ml Injektionslösung. Bayer Schering Pharma; 2010.

Faustini, F., D. Simon, I. Oliveira, A. Kleyer, J. Haschka, M. Englbrecht, A. R. Cavalcante, S. Kraus, T. P. Tabosa, C. Figueiredo, A. J. Hueber, R. Kocijan, A. Cavallaro, G. Schett, M. Sticherling and J. Rech (2016). "Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis." Ann Rheum Dis. **75**(12): 2068-2074.

Fischer, T., B. Ebert, J. Voigt, R. Macdonald, U. Schneider, A. Thomas, B. Hamm and K. G. Hermann (2010). "Detection of rheumatoid arthritis using non-specific contrast enhanced fluorescence imaging." Acad Radiol **17**(3): 375-381.

Fischer, T., I. Gemeinhardt, S. Wagner, D. V. Stieglitz, J. Schnorr, K. G. Hermann, B. Ebert, D. Petzelt, R. Macdonald, K. Licha, M. Schirner, V. Krenn, T. Kamradt and M. Taupitz (2006). "Assessment of unspecific near-infrared dyes in laser-induced fluorescence imaging of experimental arthritis." Acad Radiol **13**(1): 4-13.

Fredriksson, T. and U. Pettersson (1978). "Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid." Dermatologica **157**(4): 238-244.

Freeston, J. E., L. C. Coates, J. L. Nam, A. R. Moverley, E. M. Hensor, R. J. Wakefield, P. Emery, P. S. Helliwell and P. G. Conaghan (2014). "Is there subclinical synovitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with gray-scale and power Doppler ultrasound." Arthritis Care Res (Hoboken) **66**(3): 432-439.

Fukuba, E., T. Yoshizako, H. Kitagaki, Y. Murakawa, M. Kondo and N. Uchida (2013). "Power Doppler ultrasonography for assessment of rheumatoid synovitis: comparison with dynamic magnetic resonance imaging." Clin Imaging **37**(1): 134-137.

Gemeinhardt, I., D. Puls, O. Gemeinhardt, M. Taupitz, S. Wagner, B. Schnorr, K. Licha, M. Schirner, B. Ebert, D. Petzelt, R. Macdonald and J. Schnorr (2012). "Near-infrared fluorescence imaging of experimentally collagen-induced arthritis in rats using the

nonspecific dye tetrasulfocyanine in comparison with gadolinium-based contrast-enhanced magnetic resonance imaging, histology, and clinical score." J Biomed Opt **17**(10): 106008.

Gladman, D. D., C. Antoni, P. Mease, D. O. Clegg and P. Nash (2005). "Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome." Ann Rheum Dis **64 Suppl 2**: ii14-17.

Gladman, D. D., A. Thavaneswaran, V. Chandran and R. J. Cook (2011). "Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease?" Ann Rheum Dis **70**(12): 2152-2154.

Glinatsi, D., P. Bird, F. Gandjbakhch, P. J. Mease, P. Boyesen, C. G. Peterfy, P. G. Conaghan and M. Ostergaard (2015). "Validation of the OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS) for the Hand and Foot in a Randomized Placebo-controlled Trial." J Rheumatol **42**(12): 2473-2479.

Gompels, L. L., N. H. Lim, T. Vincent and E. M. Paleolog (2010). "In vivo optical imaging in arthritis--an enlightening future?" Rheumatology (Oxford) **49**(8): 1436-1446.

Gorter, S., D. M. van der Heijde, S. van der Linden, H. Houben, J. J. Rethans, A. J. Scherpier and C. P. van der Vleuten (2002). "Psoriatic arthritis: performance of rheumatologists in daily practice." Ann Rheum Dis **61**(3): 219-224.

Haroon, M., P. Gallagher and O. FitzGerald (2015). "Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **74**(6): 1045-1050.

Hermann, K.-G. A., S. Ohrndorf, S. G. Werner, S. Finzel and M. Backhaus (2013). "Bildgebende Verfahren bei Psoriasisarthritis." Z Rheumatol **72**(8): 771-778.

Hermann, K. G. and M. Bollow (2004). "Magnetic resonance imaging of the axial skeleton in rheumatoid disease." Best Pract Res Clin Rheumatol **18**(6): 881-907.

Hollins, B., B. Noe and J. M. Henderson (1987). "Fluorometric determination of indocyanine green in plasma." Clin Chem **33**(6): 765-768.

Hope-Ross, M., L. A. Yannuzzi, E. S. Gragoudas, D. R. Guyer, J. S. Slakter, J. A. Sorenson, S. Krupsky, D. A. Orlock and C. A. Puliafito (1994). "Adverse reactions due to indocyanine green." Ophthalmology **101**(3): 529-533.

Houston, J. P., A. B. Thompson, M. Gurfinkel and E. M. Sevick-Muraca (2003). "Sensitivity and depth penetration of continuous wave versus frequency-domain photon migration near-infrared fluorescence contrast-enhanced imaging." Photochem Photobiol **77**(4): 420-430.

Hull, S. M., M. Goodfield, E. J. Wood and W. J. Cunliffe (1989). "Active and inactive edges of psoriatic plaques: identification by tracing and investigation by laser--Doppler flowmetry and immunocytochemical techniques." J Invest Dermatol **92**(6): 782-785.

Kane, D., L. Stafford, B. Bresnihan and O. FitzGerald (2003). "A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience." Rheumatology (Oxford) **42**(12): 1460-1468.

Kennedy, A., C. T. Ng, M. Biniecka, T. Saber, C. Taylor, J. O'Sullivan, D. J. Veale and U. Fearon (2010). "Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis." Arthritis Rheum **62**(3): 711-721.

Kisten, Y., N. Gyori, E. Af Klint, H. Rezaei, A. Levitsky, A. Karlsson and R. van Vollenhoven (2015). "Detection of clinically manifest and silent synovitis in the hands and wrists by fluorescence optical imaging." RMD Open **1**(1): e000106.

Kisten, Y., N. Gyori, E. Af Klint, H. Rezaei, A. Levitsky, A. Karlsson and R. van Vollenhoven (2015). "The Utility of Digital Activity Fluorescence Optical Imaging in Quantifying Hand and Wrist Inflammation in Rheumatic Diseases." Ann Rheum Dis **74**(Suppl 1 A44): 890.

Klauser, A. S., A. Tagliafico, G. M. Allen, N. Boutry, R. Campbell, M. Court-Payen, A. Grainger, H. Guerini, E. McNally, P. J. O'Connor, S. Ostlere, P. Petrooms, M. Reijnierse, L. M. Sconfienza, E. Silvestri, D. J. Wilson and C. Martinoli (2012). "Clinical indications for musculoskeletal ultrasound: a Delphi-based consensus paper of the European Society of Musculoskeletal Radiology." Eur Radiol **22**(5): 1140-1148.

Koehm M, R. T., Langer H, et al (2015). "SAT0574 Detection of Subclinical Signs of Musculoskeletal Inflammation by Use of Fluorescence-Optical Imaging Technique in Patients with Psoriasis – Data of the First Interims Analysis of the Xciting Study." Annals of the Rheumatic Diseases **74**: 868-869.

Kopetsch, C., K. Tesch, F. Sauer, R. Zeuner, U. Mrowietz, J. Oltmann Schröder, O. Jansen, A. Wulff and M. Both (2014). "Differentiation between arthrosis (Art) and psoriatic arthritis (PA) using fluorescence optical imaging." Fortschr Röntgenstr **186**(S 01).

Krohn, M., S. Ohrndorf, S. G. Werner, B. Schicke, G. R. Burmester, B. Hamm, M. Backhaus and K. G. Hermann (2015). "Near-infrared Fluorescence Optical Imaging in Early Rheumatoid Arthritis: A Comparison to Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography." J Rheumatol **42**(7): 1112-1118.

Laux, P., T. Tralau, J. Tentschert, A. Blume, S. Al Dahouk, W. Baumler, E. Bernstein, B. Bocca, A. Alimonti, H. Colebrook, C. de Cuyper, L. Dahne, U. Hauri, P. C. Howard, P. Janssen, L. Katz, B. Klitzman, N. Kluger, L. Krutak, T. Platzek, V. Scott-Lang, J. Serup, W. Teubner, I. Schreiber, E. Wilkniss and A. Luch (2016). "A medical-toxicological view of tattooing." Lancet **387**(10016): 395-402.

Licha, K., B. Riefke, V. Ntziachristos, A. Becker, B. Chance and W. Semmler (2000). "Hydrophilic cyanine dyes as contrast agents for near-infrared tumor imaging: synthesis, photophysical properties and spectroscopic in vivo characterization." Photochem Photobiol **72**(3): 392-398.

Lucas, G. L. (1984). "The pattern of venous drainage of the digits." J Hand Surg Am **9**(3): 448-450.

Marrelli, A., P. Cipriani, V. Liakouli, F. Carubbi, C. Perricone, R. Perricone and R. Giacomelli (2011). "Angiogenesis in rheumatoid arthritis: a disease specific process or a common response to chronic inflammation?" Autoimmun Rev **10**(10): 595-598.

McGonagle, D. (2009). "Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease." J Eur Acad Dermatol Venereol **23** Suppl 1: 9-13.

McGonagle, D., R. J. Lories, A. L. Tan and M. Benjamin (2007). "The concept of a "synovio-enthesal complex" and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond." Arthritis Rheum **56**(8): 2482-2491.

McQueen, F., M. Lassere, A. Duer-Jensen, C. Wiell, P. G. Conaghan, F. Gandjbakhch, K. G. Hermann, P. Bird, P. Boyesen, C. Peterfy, B. Ejbjerg, E. A. Haavardsholm, L. Coates and M.

- Ostergaard (2009). "Testing an OMERACT MRI scoring system for peripheral psoriatic arthritis in cross-sectional and longitudinal settings." J Rheumatol **36**(8): 1811-1815.
- Meier, R., C. Krug, D. Golovko, S. Boddington, G. Piontek, M. Rudelius, E. J. Sutton, A. Baur-Melnyk, E. F. Jones and H. E. Daldrop-Link (2010). "Indocyanine green-enhanced imaging of antigen-induced arthritis with an integrated optical imaging/radiography system." Arthritis Rheum **62**(8): 2322-2327.
- Meier, R., K. Thuermel, P. Moog, P. B. Noel, C. Ahari, M. Sievert, F. Dorn, S. Waldt, C. Schaeffeler, D. Golovko, B. Haller, C. Ganter, S. Weckbach, K. Woertler and E. J. Rummeny (2012). "Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging." Arthritis Rheum **64**(8): 2489-2498.
- Meier, R., K. Thuermel, P. B. Noel, P. Moog, M. Sievert, C. Ahari, R. A. Nasirudin, D. Golovko, B. Haller, C. Ganter, M. Wildgruber, C. Schaeffeler, S. Waldt and E. J. Rummeny (2014). "Synovitis in patients with early inflammatory arthritis monitored with quantitative analysis of dynamic contrast-enhanced optical imaging and MR imaging." Radiology **270**(1): 176-185.
- Moss, S. H., K. S. Schwartz, G. von Drasek-Ascher, L. L. Ogden, 2nd, C. S. Wheeler and G. D. Lister (1985). "Digital venous anatomy." J Hand Surg Am **10**(4): 473-482.
- Murphy, K. J., J. A. Brunberg and R. H. Cohan (1996). "Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases." AJR Am J Roentgenol **167**(4): 847-849.
- Murray, A. K., A. L. Herrick, T. L. Moore, T. A. King and C. E. Griffiths (2005). "Dual wavelength (532 and 633 nm) laser Doppler imaging of plaque psoriasis." Br J Dermatol **152**(6): 1182-1186.
- Narvaez, J., J. A. Narvaez, M. de Albert, C. Gomez-Vaquero and J. M. Nolla (2012). "Can magnetic resonance imaging of the hand and wrist differentiate between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the early stages of the disease?" Semin Arthritis Rheum **42**(3): 234-245.
- Offidani, A., A. Cellini, G. Valeri and A. Giovagnoni (1998). "Subclinical joint involvement in psoriasis: magnetic resonance imaging and X-ray findings." Acta Derm Venereol **78**(6): 463-465.
- Ostergaard, M., I. Lorenzen and O. Henriksen (1994). "Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging in active and inactive immunoinflammatory gonarthrosis." Acta Radiol **35**(3): 275-281.
- Ostergaard, M., F. McQueen, C. Wiell, P. Bird, P. Boyesen, B. Ejlberg, C. Peterfy, F. Gandjbakhch, A. Duer-Jensen, L. Coates, E. A. Haavardsholm, K. G. Hermann, M. Lassere, P. O'Connor, P. Emery, H. Genant and P. G. Conaghan (2009). "The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands." J Rheumatol **36**(8): 1816-1824.
- Ostergaard, M., M. Stoltenberg, O. Henriksen and I. Lorenzen (1996). "Quantitative assessment of synovial inflammation by dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. A study of the effect of intra-articular methylprednisolone on the rate of early synovial enhancement." Br J Rheumatol **35**(1): 50-59.

Ostergaard, M., M. Stoltenberg, P. Lovgreen-Nielsen, B. Volck, S. Sonne-Holm and I. Lorenzen (1998). "Quantification of synovitis by MRI: correlation between dynamic and static gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and microscopic and macroscopic signs of synovial inflammation." Magn Reson Imaging **16**(7): 743-754.

Pap, T. and O. Distler (2005). "Linking angiogenesis to bone destruction in arthritis." Arthritis Rheum **52**(5): 1346-1348.

Perlitz, C., K. Licha, F. D. Scholle, B. Ebert, M. Bahner, P. Hauff, K. T. Moesta and M. Schirner (2005). "Comparison of two tricarboyanine-based dyes for fluorescence optical imaging." J Fluoresc **15**(3): 443-454.

Pitzalis, C. (1998). "Skin and joint disease in psoriatic arthritis: what is the link?" Br J Rheumatol **37**(5): 480-483.

Radtke, M. A., K. Reich, C. Blome, S. Rustenbach and M. Augustin (2009). "Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey." J Eur Acad Dermatol Venereol **23**(6): 683-691.

Reece, R. J., J. D. Canete, W. J. Parsons, P. Emery and D. J. Veale (1999). "Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **42**(7): 1481-1484.

Reich, K., K. Kruger, R. Mossner and M. Augustin (2009). "Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis." Br J Dermatol **160**(5): 1040-1047.

Reinhart, M. B., C. R. Huntington, L. J. Blair, B. T. Heniford and V. A. Augenstein (2015). "Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations." Surg Innov.

Rogosnitzky, M. and S. Branch (2016). "Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms." Biometals **29**(3): 365-376.

Sankowski, A. J., U. M. Lebkowska, J. Cwikla, I. Walecka and J. Walecki (2013). "The comparison of efficacy of different imaging techniques (conventional radiography, ultrasonography, magnetic resonance) in assessment of wrist joints and metacarpophalangeal joints in patients with psoriatic arthritis." Pol J Radiol **78**(1): 18-29.

Schafer, V. S., W. Hartung, B. Ehrenstein, P. Hoffstetter, M. Muller and M. Fleck (2013). "A novel arthritis in vivo fluorescence optical imaging technology pushed to the limits." Rheumatology (Oxford) **52**(6): 1144-1145.

Schafer, V. S., W. Hartung, P. Hoffstetter, J. Berger, C. Stroszczynski, M. Muller, M. Fleck and B. Ehrenstein (2013). "Quantitative assessment of synovitis in patients with rheumatoid arthritis using fluorescence optical imaging." Arthritis Res Ther **15**(5): R124.

Schomacker, K. T., A. Torri, D. R. Sandison, R. L. Sheridan and N. S. Nishioka (1997). "Biodistribution of indocyanine green in a porcine burn model: light and fluorescence microscopy." J Trauma **43**(5): 813-819.

Schwenzer, N. F., I. Kotter, J. C. Henes, C. Schraml, J. Fritz, C. D. Claussen and M. Horger (2010). "The role of dynamic contrast-enhanced MRI in the differential diagnosis of psoriatic and rheumatoid arthritis." AJR Am J Roentgenol **194**(3): 715-720.

Smith, D. O., C. Oura, C. Kimura and K. Toshimori (1991). "The distal venous anatomy of the finger." J Hand Surg Am **16**(2): 303-307.

Sterry, W., R. Sabat, S. Philipp, F. Bachmann and Ohio Library and Information Network. (2014). Psoriasis : diagnosis and management.

Szekanecz, Z. and A. E. Koch (2007). "Mechanisms of Disease: angiogenesis in inflammatory diseases." Nat Clin Pract Rheumatol **3**(11): 635-643.

Szkudlarek, M., M. Court-Payen, C. Strandberg, M. Klarlund, T. Klausen and M. Ostergaard (2001). "Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging." Arthritis Rheum **44**(9): 2018-2023.

Szkudlarek, M., M. Court-Payen, C. Strandberg, M. Klarlund, T. Klausen and M. Ostergaard (2003). "Contrast-enhanced power Doppler ultrasonography of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis." Eur Radiol **13**(1): 163-168.

Tan, A. L., E. Fukuba, N. A. Halliday, S. F. Tanner, P. Emery and D. McGonagle (2015). "High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis." Ann Rheum Dis **74**(1): 185-189.

Tan, A. L., A. J. Grainger, S. F. Tanner, P. Emery and D. McGonagle (2006). "A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same?" Arthritis Rheum **54**(4): 1328-1333.

Tehranzadeh, J., O. Ashikyan, A. Anavim and J. Shin (2008). "Detailed analysis of contrast-enhanced MRI of hands and wrists in patients with psoriatic arthritis." Skeletal Radiol **37**(5): 433-442.

Theander, E., T. Husmark, G. M. Alenius, P. T. Larsson, A. Teleman, M. Geijer and U. R. Lindqvist (2014). "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 **73**(2): 407-413.

Thuermel, K., J. Neumann, P. M. Jungmann, C. Schaffeler, S. Waldt, A. Heinze, A. Beckmann, C. Hauser, A. L. Hasenau, M. Wildgruber, S. Clotten, M. Sievert, B. Haller, K. Woertler, N. Harasser, E. J. Rummeny and R. Meier (2017). "Fluorescence optical imaging and 3T-MRI for detection of synovitis in patients with rheumatoid arthritis in comparison to a composite standard of reference." Eur J Radiol **90**: 6-13.

Tillett, W., D. Jadon, G. Shaddick, G. Robinson, R. Sengupta, E. Korendowych, C. S. de Vries and N. J. McHugh (2014). "Feasibility, reliability, and sensitivity to change of four radiographic scoring methods in patients with psoriatic arthritis." Arthritis Care Res (Hoboken) **66**(2): 311-317.

van Kuijk, A. W., P. Reinders-Blankert, T. J. Smeets, B. A. Dijkmans and P. P. Tak (2006). "Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment." Ann Rheum Dis **65**(12): 1551-1557.

Veale, D., S. Rogers and O. Fitzgerald (1994). "Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis." Br J Rheumatol **33**(2): 133-138.

- Venkatramani, H. and S. R. Sabapathy (2011). "Fingertip replantation: Technical considerations and outcome analysis of 24 consecutive fingertip replantations." Indian J Plast Surg **44**(2): 237-245.
- Vollmer, S., I. Gemeinhardt, A. Vater, B. Schnorr, J. Schnorr, J. Voigt and B. Ebert (2014). "In vivo therapy monitoring of experimental rheumatoid arthritis in rats using near-infrared fluorescence imaging." J Biomed Opt **19**(3): 36011.
- Werner, S. G., H. E. Langer, G. R. Burmester and M. Backhaus (2013). "Comment on: A novel arthritis in vivo fluorescence optical imaging technology pushed to the limits." Rheumatology (Oxford) **52**(8): 1540-1542.
- Werner, S. G., H. E. Langer, S. Ohrndorf, M. Bahner, P. Schott, C. Schwenke, M. Schirner, H. Bastian, G. Lind-Albrecht, B. Kurtz, G. R. Burmester and M. Backhaus (2012). "Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology." Ann Rheum Dis **71**(4): 504-510.
- Werner, S. G., H. E. Langer, P. Schott, M. Bahner, C. Schwenke, G. Lind-Albrecht, F. Spiecker, B. Kurtz, G. R. Burmester and M. Backhaus (2013). "Indocyanine green-enhanced fluorescence optical imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging." Arthritis Rheum **65**(12): 3036-3044.
- Werner, S. G., F. Spiecker, S. Mettler and e. al. (2013). "ICG- enhanced fluorescence optical imaging (FOI) detects typical inflammatory changes in subjects with arthralgia and psoriasis." Ann Rheum Dis **72 (Suppl 3)**(759).
- Wiell, C., M. Szkudlarek, M. Hasselquist, J. M. Moller, A. Vestergaard, J. Norregaard, L. Terslev and M. Ostergaard (2007). "Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis." Arthritis Res Ther **9**(6): R119.
- Wiemann, O. W., SG. Röver, H. et al. (2014). "The extraarticular patterns of ICG-enhanced fluorescence optical imaging in psoriatic arthritis." Ann Rheum Dis **73 (Suppl. 02)**: 80.
- Yu, A. P., J. Tang, J. Xie, E. Q. Wu, S. R. Gupta, Y. Bao and P. M. Mulani (2009). "Economic burden of psoriasis compared to the general population and stratified by disease severity." Curr Med Res Opin **25**(10): 2429-2438.
- Zelken, J. A. and A. P. Tufaro (2015). "Current Trends and Emerging Future of Indocyanine Green Usage in Surgery and Oncology: An Update." Ann Surg Oncol **22 Suppl 3**: 1271-1283.
- Zhu, B. and E. M. Sevick-Muraca (2015). "A review of performance of near-infrared fluorescence imaging devices used in clinical studies." Br J Radiol **88**(1045): 20140547.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematisierte Zeit-Signal-Kurve (dunkelgrün entspricht der AUC 120, hellgrün und dunkelgrün zusammen der AUC) AUC= area under the curve, SI= signal intensity, REE55= rate of early enhancement, TTP= time to peak, SV= slope value)	24
Abbildung 2: 33-jähriger PsA Patient (digitale Fotografie, Summationsbild, Fusionsbild)	26
Abbildung 3: 53-jährige PsA Patientin (digitale Fotografie, Summationsbild, Fusionsbild).....	26
Abbildung 4: "Bischofsstabzeichen" und trianguläres Signal im zeitlichen Summationsbild: Trianguläres Signal (roter Kreis, Strahl 3 rechts und links) und „Bischofsstabzeichen“ (gelber Kreis, Strahl 2 rechts und links)	27
Abbildung 5: Verteilung der MRT-Befunde nach Diagnose und Schweregrad (SV=Synovitis, TS=Tenosynovitis)	30
Abbildung 6: Gelenke mit synchron vorliegender Synovitis und Tenosynovitis, Graduierung nach Entzündungsgrad (SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)	31
Abbildung 7: Sensitivität/Spezifität/PPV (positiv prädiktiver Wert)/NPV (negativ prädiktiver Wert), Synovitis und Tenosynovitis eingeschlossen (= auffälliger Gelenkbefund), V= Viewer/Auswerter.....	35
Abbildung 8: Sensitivität/Spezifität/ PPV (positiv prädiktiver Wert)/NPV (negativ prädiktiver Wert), Synovitis eingeschlossen, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), V= Viewer/ Auswerter.....	36
Abbildung 9: Sensitivität/Spezifität/ PPV (positiv prädiktiver Wert)/NPV (negativ prädiktiver Wert), Tenosynovitis eingeschlossen, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), V= Viewer/Auswerter.....	37
Abbildung 10: Sensitivität in Abhängigkeit des in der Referenzmethode MRT bestimmten Entzündungsgrads, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter, SV= Synovitis .	39
Abbildung 11: Sensitivität, Spezifität, NPV (negativ prädiktiver Wert) und PPV (positiv prädiktiver Wert) differenziert nach Gelenkgruppen, Synovitis und Tenosynovitis eingeschlossen, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter	40
Abbildung 12: Sensitivität, Spezifität, NPV (negativ prädiktiver Wert) und PPV (positiv prädiktiver Wert) differenziert nach Gelenkgruppen, Tenosynovitis ausgeschlossen, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter	41
Abbildung 13: Absolute Verteilung Hautbefunde auf Gelenkgruppen (HW= hand wrist/Handgelenk, MCP= Metacarpophalangealgelenk, DIP/PIP/IP= distales/proximales Interphalangealgelenk)	47
Abbildung 14: Verteilung der Psoriasis Hautbefunde nach modifiziertem PASI (Psoriasis Area and Severity Index).....	48
Abbildung 15: Verteilung der MRT Befunde nach Schweregrad und Hautbefund.....	49
Abbildung 16: Verteilung der FOI Befunde nach Schweregrad Kollektiv 2, A= Auswerter	50

Abbildung 17: Sensitivität im PsA Kollektiv 2, V= Viewer/Auswerter	51
Abbildung 18: Spezifität im PsA-Kollektiv 2, V= Viewer/Auswerter	52
Abbildung 19: Negativ prädiktiver Wert im PsA-Kollektiv 2, V= Viewer/Auswerter	53
Abbildung 20: Positiv prädiktiver Wert im PsA-Kollektiv 2, V= Viewer/Auswerter	53
Abbildung 21: Verteilung der falsch positiven/richtig negativen Befunde in der Gruppe PsA-/Ps+, V= Viewer/Auswerter	56
Abbildung 22: Verteilung der falsch positiven/richtig positiven Befunde in der Gruppe PsA-/Ps-, V= Viewer/Auswerter	56
Abbildung 23: Verteilung der falsch negativen/richtig positiven Befunde in der Gruppe PsA+/Ps+, V= Viewer/Auswerter	58
Abbildung 24: Verteilung der falsch negativen/richtig positiven Befunde in der Gruppe PsA+/Ps-, V= Viewer/ Auswerter	58
Abbildung 25: Verteilung der falsch positiven/ richtig negativen Befunde nach modifiziertem PASI Score gruppiert	60
Abbildung 26: Verteilung der richtig positiven/ falsch negativen Befunde nach modifiziertem PASI Score gruppiert	61
Abbildung 27: quantitative Signalanalyse, Schritt 1	62
Abbildung 28: Übersicht der durchgeführten Testpaarungen	66
Abbildung 29: Boxplot AUC total, Kollektiv 2, (AUC total= area under the curve total, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert.....	68
Abbildung 30: Boxplot AUC 120 Kollektiv 2 (AUC 120= area under the curve 120sec, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert.....	70
Abbildung 31: Boxplott REE55 Kollektiv 2 (REE55= Rate of Early Enhancement 55sec, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert.....	72
Abbildung 32: Boxplot RERmax Kollektiv 2 (RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert .	74
Abbildung 33: Boxplot MSI Kollektiv 2 (MSI= maximum signal intensity, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert	76
Abbildung 34: Boxplot Slope Value Kollektiv 2 (PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert	78
Abbildung 35: Boxplot time to peak Kollektiv 2 (PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse mit s. markiert	80
Abbildung 36: Häufigkeiten trianguläres Signal und "Bischofsstabzeichen" (TZ= Trianguläres Zeichen, BZ= Bischofsstabzeichen, rA= rheumatoide Arthritis, PsA= Psoriasisarthritis)	84
Abbildung 37: Verteilung Endphasen der Signale (rA= rheumatoide Arthritis, PsA= Psoriasisarthritis)	86

Abbildung 38: Signaldauer trianguläres Zeichen und "Bischofsstabzeichen" (rA= rheumatoide Arthritis, PsA= Psoriasisarthritis)	86
Abbildung 39: PVM 21-jährige SpA-Patientin, 52-jähriger PsA-Patient, beide mit Tattoos am linken Unterarm (weißer Pfeil)	87
Abbildung 40: 62-jährige SpA-Patientin, Hautläsionen durch Gartenarbeit, Pfeile zeigen auf die Läsionen, digitale Fotografie, Prima Vista Modus, Summationsbild, korrespondierendes MRT PIP 4 li.....	87
Abbildung 41: Phase 1 Signal bei einer 29-jährigen PsA-Patientin im FOI („radanalyser“) und MRT	88
Abbildung 42: 61-jähriger Proband nach handchirurgischem Eingriff an den Fingern, Tenosynovitis Strahl 4 re. Hand (P=Phase), Im FOI ist die Tenosynovitis weder im PVM, noch in den Phasen 1-3 darstellbar (PVM= Prima Vista Modus, P= Phase).....	92
Abbildung 43: 28-jährige PsA-Patientin, Tenosynovitis Strahl 3 re. Hand (P=Phase), im FOI Darstellung als Synovitis des PIP 3 im Prima Vista Modus und in der Phase 2, die komplette Ausdehnung der Tenosynovitis kann im FOI nicht dargestellt werden (PVM= Prima Vista Modus, P= Phase).....	93
Abbildung 44: DCE MRT Aufnahmen, 55-jähriger Proband, 43-jähriger PsA-Patient, 55-jähriger PsA-Patient, 68-jähriger PsA-Patient, Pfeil deutet auf mögliches venöses Korrelat des triangulären Zeichens, zweite Zeile Vergrößerung, Zeile 3: gelbe Markierung des venösen Verlaufs.....	106
Abbildung 45: Bilderserie FOI „radanalyser“ 48-jähriger PsA-Patient, Pfeil deutet auf mögliches venöses Korrelat des triangulären Zeichens	107
Abbildung 46: 52-jährige PsA Patientin, Pfeil deutet auf mögliches venöses Korrelat des triangulären Zeichens, Slide 41/45 „radanalyser“ Bilder	108
Abbildung 47: venöse Anatomie Finger; AO Foundation.....	109
Abbildung 48: Venen, Arterien und Nerven der Fingerspitze; Rozmaryn, L. M. (Ed.). (2015). Fingertip injuries. doi:10.1007/978-3-319-13227-3.....	109
Abbildung 49: venöse Anatomie der Fingerspitze; Rozmaryn, L. M. (Ed.). (2015). Fingertip injuries. doi:10.1007/978-3-319-13227-3.....	109
Abbildung 50: Muster der dorsalen venösen Anatomie der Fingerspitze; Venkatramani, H. and S. R. Sabapathy (2011). "Fingertip replantation: Technical considerations and outcome analysis of 24 consecutive fingertip replantations." Indian J Plast Surg 44(2): 237-245. ...	110
Abbildung 51: FOI Bilder eines 25-jährigen Probanden (PVM= Prima Vista Modus, Gain-= Gain senken, Gain+= Gain erhöhen)	111
Abbildung 52: Boxplots zu 4.2.7 Ps- vs Ps+ (Ps= Psoriasis).....	125
Abbildung 53: Boxplots zu 4.2.7 MRT auffällig vs. unauffällig (PsA- vs. PsA+, PsA= Psoriasisarthritis)	126
Abbildung 54: Boxplots zu 4.2.8 Auswertung des FOI Signals in Abhängigkeit vom vergebenen PASI.....	127

Fremdes Bildmaterial:

Abbildung 47:

<https://www2.aofoundation.org/wps/portal/surgery/?contentUrl=%2Fsrg%2F74%2F04-Approaches%2F01-phalanges%2F06-appr-dorsal-pip.jsp&bone=Hand&segment=PhalangesMiddle&showPage=approach&approach=Dorsal%20approaches%20to%20the%20PIP%20joint>; abgerufen am 23.07.2016

Abbildung 48: Rozmaryn, L. M. (Ed.). (2015). Fingertip injuries. doi:10.1007/978-3-319-13227-3.

Abbildung 49: Rozmaryn, L. M. (Ed.). (2015). Fingertip injuries. doi:10.1007/978-3-319-13227-3.

Abbildung 50: Venkatramani, H. and S. R. Sabapathy (2011). "Fingertip replantation: Technical considerations and outcome analysis of 24 consecutive fingertip replantations." *Indian J Plast Surg* 44(2): 237-245.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik Kollektiv 1 (Psoriasisarthritis unabhängig vom Hautbefund) (BSG=Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C reaktives Peptid, RF=Rheumafaktor, ACPA= Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine, DAS 28= Disease activity score, HAQ= Health Assessment Questionnaire, FFbH=Funktionsfragebogen Hannover, SDAI= Simplified Disease Activity Score, CDAI=Clinical Disease Activity Index, VAS= Visuelle Analogskala, TJC= tender joint count, SJC= swollen joint count)	29
Tabelle 2: Häufigkeiten der entzündlichen Gelenkveränderungen aufgeteilt nach Gelenkgruppen und aufgeschlüsselt nach Untersuchungsmodalität, Einschluss aller Gelenke (A= Auswerter)	32
Tabelle 3: Häufigkeiten der Synovitiden im FOI und in der MRT nach Gelenkgruppen differenziert, Tenosynovitiden als Grad 0 erfasst (A=Auswerter)	33
Tabelle 4: Häufigkeiten der Tenosynovitiden im FOI und in der MRT nach Gelenkgruppen differenziert, Synovitiden als Grad 0 erfasst (A=Auswerter)	34
Tabelle 5: Vierfeldertafel Synovitis und/oder Tenosynovitis (= auffälliger Gelenkbefund) Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter	36
Tabelle 6: Vierfeldertafel Synovitis, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter....	37
Tabelle 7: Vierfeldertafel Tenosynovitis, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A=Auswerter	38
Tabelle 8: Vierfeldertafel Synovitis, differenziert nach Entzündungsgrad der Referenzmethode MRT, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), A= Auswerter	38
Tabelle 9: t-Test, alle Gelenke, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund) (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis).....	42
Tabelle 10: t-Test, Ausschluss IP und HW, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, Änderungen zu Tabelle 9 mit hervorgehobenem Rahmen markiert, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis).....	43
Tabelle 11: t-Test, nur HW, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, * nur eine Gelenk, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund) (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)	43

Tabelle 12: t-Test, nur IP, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, * nur ein Gelenk, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)	44
Tabelle 13: t-Test, nur MCP, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, * nur ein Gelenk, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)	44
Tabelle 14: t-Test, nur PIP, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis).....	45
Tabelle 15: t-Test, nur DIP, signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert, * nur ein Gelenk, Kollektiv 1 (unabhängig vom Hautbefund), (AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SloV= slope value, TTP= time to peak, SV= Synovitis, TS= Tenosynovitis)	45
Tabelle 16: Deskriptive Statistik Kollektiv 2 Psoriasisarthritis (BSG=Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP= C reaktives Peptid, RF= Rheumafaktor, ACPA= Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine, DAS 28= Disease activity score, HAQ= Health Assessment Questionnaire, FFbH=Funktionsfragebogen Hannover, SDAI= Simplified Disease Activity Score, CDAI= Clinical Disease Activity Index, VAS= Visuelle Analogskala, TJC= tender joint count, SJC= swollen joint count)	46
Tabelle 17: Deskriptive Statistik PsA-Kollektiv mit dokumentiertem Hautbefund (Kollektiv 2), (HW= hand wrist/Handgelenk, MCP= Metacarpophalangealgelenk, DIP/PIP/IP= distales/proximales Interphalangealgelenk, Ps= Psoriasis.....	47
Tabelle 18: Vierfeldertafel PsA-Kollektiv 2, Einschluss aller Gelenke, A= Auswerter.....	54
Tabelle 19: Vierfeldertafel PsA-Kollektiv 2, nur Gelenke mit auffälligem Hautbefund eingeschlossen, A= Auswerter	54
Tabelle 20: Vierfeldertafel PsA-Kollektiv 2, Gelenke mit auffälligem Hautbefund ausgeschlossen, A= Auswerter	55
Tabelle 21: Chi ² Test FOI Ergebnis/Hautbefund bei Gelenken mit in der MRT ausgeschlossener Arthritis, signifikante Ergebnisse grün markiert	57
Tabelle 22: Chi ² Test FOI Ergebnis/Hautbefund bei Gelenken mit in der MRT bestätigter Arthritis, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert.....	59
Tabelle 23: Chi ² Test FOI Befund/Hautbefund graduiert nach PASI, getestet wurde jeweils gegen einen PASI Score von 0 = kein auffälliger Hautbefund, signifikante Ergebnisse grün markiert.....	60

Tabelle 24: t-Test Ps- vs. Ps+ Kollektiv 1 (Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün markiert.....	63
Tabelle 25: t-Test PsA- vs. PsA+ (PsA=Psoriasisarthritis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert.....	64
Tabelle 26: Übersicht der durchgeführten Testpaarungen	66
Tabelle 27: t-Tests AUC total Kollektiv 2 (AUC total= area under the curve total, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert.....	67
Tabelle 28: t-Tests AUC 120 Kollektiv 2 (AUC 120= area under the curve 120sec, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert.....	69
Tabelle 29: t-Tests REE55 Kollektiv 2 (REE55= Rate of Early Enhancement 55sec, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert.....	71
Tabelle 30: t-Tests RERmax Kollektiv 2 (RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert.....	73
Tabelle 31: t-Tests MSI Kollektiv 2 (MSI= maximum signal intensity, PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert.....	75
Tabelle 32: t-Tests slope value Kollektiv 2 (PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert.....	77
Tabelle 33: t-Tests time to peak Kollektiv 2 (PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert.....	79
Tabelle 34: Übersicht Signifikanzniveau der durchgeführten Testpaarungen Kollektiv 2 (PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert.....	81
Tabelle 35: Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho von vergebenem PASI Score und quantitativem Messergebnis (PsA= Psoriasisarthritis, Ps= Psoriasis, AUC= area under the curve, REE= rate of early enhancement, RERmax= Relative early synovial enhancement rate maximum, MSI=Maximum Signal Intensity, SV= slope value, TTP= time to peak) signifikante Ergebnisse grün, nicht signifikante Ergebnisse orange markiert.....	82
Tabelle 36: Übersicht über die Vergleichskollektive (trianguläres Signal und Bischofsstabzeichen).....	83
Tabelle 37: CHI ² -Test zur Prüfung des Zusammenhangs der Häufigkeitsverteilung der Zeichen (BZ, TZ) und dem Status der Kollektive (PsA, rA, Kontrolle) im Prima Vista Modus und in der dynamischen Auswertung (TZ= trianguläres Zeichen, BZ= Bischofsstabzeichen, rA= rheumatoide Arthritis, PsA= Psoriasisarthritis)	85

Tabelle 38: Vergleich der Sensitivität/Spezifität mit bekannten Studien, GSUS= Graustufenultrason, PDUS= Power Doppler Ultrason, UA= undifferenzierte Arthritis, SS= systemische Sklerose, OA= Osteoarthritis, SpA= Spondylarthritis, DM= Dermatomyositis, JIA= juvenile idiopathische Arthritis	90
Tabelle 39: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung MRT 0 vs. 1	119
Tabelle 40: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung SV 0 vs. 1 (SV= Synovitis)	120
Tabelle 41: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung TS 0 vs. 1 (TS= Tenosynovitis).....	121
Tabelle 42: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung SV Grad 0 vs. 1 (SV= Synovitis)	122
Tabelle 43: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung SV Grad 0 vs. 2 (SV= Synovitis)	123
Tabelle 44: Quantitative Auswertung Kollektiv 1 Mittelwerte und Standardabweichung SV Grad 0 vs. 3 (SV= Synovitis)	124

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Ernst J. Rummeny, dem Direktor des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums der Technischen Universität München, bedanken, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen. Bei PD Dr. med. Klaus Thürmel sowie Prof. Reinhard Meier bedanke ich mich für die Vergabe des Themas. Für die außerordentlich gute Betreuung und Beratung möchte ich mich vor allem bei PD Dr. med. Klaus Thürmel bedanken.

Auch möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Rheumaambulanz und der Radiologieanmeldung für ihre Geduld und Hilfsbereitschaft bedanken.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Großeltern und meiner Frau. Ohne ihre Unterstützung, Geduld und Vertrauen wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Publikationen

Finsterer, S., P. Moog, R. Meier and K. Thurmel (2016). "A novel arthritis in vivo fluorescence optical imaging technology pushed to the limits continued-unravelling the signals: quantitative analysis does not distinguish inflammatory skin lesions from active synovitis." Rheumatology (Oxford).

Neumann, J., Schmaderer, C., Finsterer, S., Zimmermann, A., Steubl, D., Helfen, A., Berninger M, Lohöfer F, Rummeny E J, Meier R, Wildgruber, M. (2018). Noninvasive quantitative assessment of microcirculatory disorders of the upper extremities with 2D fluorescence optical imaging. Clin Hemorheol Microcirc.