

Aus dem
CharitéCentrum für Innere Medizin (CC12)
Medizinische Klinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie
Direktor: Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester

Habilitationsschrift

Neue bildgebende Verfahren (Arthrosonographie, *Rheumascan* und *Lichtscan*) in der Diagnostik und Differentialdiagnostik von Gelenksbeschwerden an den Händen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Rheumatologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Sarah Ohrndorf

Eingereicht: März 2017
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Elisabeth Märker-Hermann
2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz

1	Einleitung	4
1.1	Stellenwert der Arthrosonographie bei rheumatischen Gelenkerkrankungen	5
1.1.1	Rheumatoide Arthritis	5
1.1.2	Psoriasisarthritis	11
1.1.3	Osteoarthrose.....	14
1.2	Fluoreszenzoptische Bildgebung (<i>Rheumascan</i>).....	15
1.3	Lichtoptische Bildgebung (<i>Lichtscan</i>)	22
1.4	Zielsetzung der (ausgewählten) Arbeiten	24
2	Eigene Arbeiten	26
2.1	Untersuchungen von Entzündungen bei Patienten mit Arthritis mittels einer neuen in vivo- fluoreszenzoptischen Bildgebungsmethode	26
2.2	Nahinfrarot-fluoreszenzoptische Bildgebung bei der frühen rheumatoiden Arthritis: ein Vergleich zur Magnetresonanztomographie und zum Ultraschall.....	35
2.3	Die Analyse der Verteilung und Ausprägung von Entzündung bei Patienten mit einer Osteoarthrose im Vergleich zur Rheumatoiden Arthritis mittels ICG angereicherter fluoreszenzoptischer Bildgebung und Arthrosonographie: eine Pilotstudie.....	44
2.4	Vergleich der lichtoptischen Bildgebung mit der Arthrosonographie und der klinischen Untersuchung in der Erhebung der entzündlichen Aktivität der proximalen Interphalangealgelenke bei der Rheumatoiden Arthritis und Osteoarthrose	50
2.5	Kontrastmittelgestützter Gelenk­ultraschall ist sensitiver als B-Bild und Power Doppler-Ultraschall – im Vergleich zur MRT als Referenzmethode – im Therapiemonitoring von Patienten mit Rheumatoider Arthritis.....	60
3	Diskussion	68
4	Zusammenfassung	71
5	Literaturangaben	72
6	Danksagung	77

Abkürzungen

BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease Activity Score 28
DIP	Distales Interphalangealgelenk
FOI	Fluoreszenzoptisches Bildgebungsverfahren (engl. Fluorescence Optical Imaging)
GSUS	Greyscale Ultrasound, B-Bild-Ultraschall
ICG	Indozyaningrün (engl. Indocyanine Green)
LED	Leuchtdioden, Leuchtstoffröhren
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MRT	Magnetresonanztomographie
P1	Phase 1 im FOI
P2	Phase 2 im FOI
P3	Phase 3 im FOI
PDUS	Power Doppler-Ultraschall
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PsoA	Psoriasisarthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
SJC	Anzahl geschwollener Gelenke (engl. swollen joint count)
TJC	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (engl. tender joint count)
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
US	Ultraschall, Gelenk-ultraschall, Arthrosonographie

1 Einleitung

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen gehen mit Entzündungen unterschiedlicher Körpergewebe/-strukturen einher und manifestieren sich vor allem an den Bewegungsorganen. Sie zählen zu den häufigsten Erkrankungen der alternden Gesellschaft. Das Robert-Koch-Institut geht in seinem Gesundheitsbericht aus dem Jahre 2010 bundesweit von jährlich etwa 40.000 Neuerkrankungen aus [1]. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen gehören zu den kostenintensivsten Krankheitskategorien [2]. Die Krankheitslast macht ein Drittel aller Invaliditätsfälle in Europa aus [3], verursacht wesentliche Einschränkungen in der Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen und besitzt eine zunehmende sozioökonomische Bedeutung. Den Betroffenen drohen vorzeitiges Ausscheiden aus dem Erwerbsleben, Hilfeabhängigkeit und Pflegebedürftigkeit. In der Altersklasse zwischen 35 und 59 Jahren liegt der Erwerbstätigenanteil bei Personen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen deutlich unter dem Bevölkerungsmittel [1]. Eine frühe Diagnosestellung und individualisierte Therapieeinleitung sind für den weiteren Krankheitsverlauf von entscheidender Bedeutung.

Erste Symptome entzündlich-rheumatischer Erkrankungen gehen häufig mit Gelenkbeschwerden einher. Als häufige Ursachen sogenannter Arthralgien (Gelenkbeschwerden) an den Händen kommen differentialdiagnostisch unter anderem *primär entzündlich*-rheumatische Gelenkerkrankungen, wie die Rheumatoide Arthritis (RA; Syn. chronische Polyarthritiden) oder die Psoriasisarthritis (PsoA; Syn. Psoriasis arthropathica) in Betracht. Aber auch bei *primär nicht-entzündlichen*, degenerativen Gelenkerkrankungen, wie der Osteoarthrose (OA; engl.: Osteoarthritis) kann es zu Gelenkbeschwerden an den Händen kommen. Es handelt sich dann um die sogenannte Fingerpolyarthrose mit den typischen klinischen Befunden von Heberden-, Bouchard- und Rhizarthrosen (Befall der distalen Interphalangeal- (DIP), der proximalen Interphalangeal- (PIP) Gelenke und des Daumensattelgelenks). Weitere mögliche Differentialdiagnosen von Gelenkbeschwerden an den Händen sind die polyartikuläre Gichtarthritis sowie die Kalziumpyrophosphatdihydrat (CPPD) -Kristallarthropathie (Syn. Pseudogicht). Zudem können im Rahmen von Kollagenosen Arthralgien bzw. Arthritiden als Symptom auftreten.

Wenn es bei der OA zu einer Aktivierung, d.h. zu einer Entzündung der vorgeschädigten (degenerativ veränderten) Gelenke kommt, dann handelt es sich um eine aktivierte (entzündlich aktive) Arthrose. Eine Unterscheidung der insbesondere aktivierten OA im Bereich der Hände (Fingerpolyarthrose) zu den *primär entzündlichen* Gelenkerkrankungen, wie der RA und der PsoA, kann für den Kliniker eine große Herausforderung darstellen. Die (u.a. medikamentöse) Therapie der *primär degenerativen (nicht-entzündlichen)* Erkrankungen (OA) unterscheidet sich deutlich von der Therapie der *primär entzündlich-rheumatischen*

Gelenkerkrankungen (RA, PsoA). Bis heute existieren keine spezifischen Therapien zur Behandlung der OA [4-6].

Es werden bei Patienten mit Beschwerden der Hände – neben Labor- mit immunologischen Parametern (Antikörpern) – bildgebende Verfahren zur weiteren Diagnostik und Differentialdiagnostik herangezogen. Die konventionelle Röntgendiagnostik ist das bildgebende „Basisverfahren“, da sie nahezu überall vorhanden und schnell durchführbar ist. Ein negativer bzw. unauffälliger Röntgenbefund schließt allerdings das Vorhandensein einer entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankung nicht aus. Es werden daher andere bildgebende Verfahren, wie die Arthrosonographie (Syn. Gelenkulterschall) und die Magnetresonanztomographie (MRT) herangezogen, um entzündliche und knöcherne Veränderungen frühzeitiger und sensitiver darzustellen. Das Ziel heutiger Behandlungsstrategien *primär entzündlich*-rheumatischer Gelenkerkrankungen (RA; PsoA) beinhaltet zum einen das frühe Erreichen einer sog. klinischen Remission als auch die Vermeidung bzw. das Aufhalten struktureller knöcherner Schäden, insbesondere von Erosionen, um Funktionsverluste zu vermeiden. Eine frühe Therapieeinleitung nach Diagnosestellung ist hierbei essentiell („treat to target“-Prinzip) [7].

1.1 Stellenwert der Arthrosonographie bei rheumatischen Gelenkerkrankungen

1.1.1 Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) manifestiert sich, insbesondere zum Krankheitsbeginn, vorwiegend an den kleinen Gelenken, wie den Hand-, Finger- und Zehengelenken. Es kommt im Verlauf zur symmetrischen Gelenkentzündung, der sogenannten Synovitis, sowie zusätzlich (häufig) zur Sehnenscheidenentzündung, der Tenosynovitis, die sich sonographisch hervorragend darstellen und differenzieren lassen. Im Krankheitsverlauf kann es zur Ausbildung von Erosionen kommen, die sich sonographisch ebenfalls gut detektieren lassen – vorausgesetzt, sie sind dem Ultraschallkopf gut zugänglich. Für die sonographische Untersuchung, insbesondere der kleinen Gelenke, werden hochfrequente Schallköpfe, die Ultraschallwellen aussenden, benutzt. Wenn diese auf Grenzflächen (z.B. Knochen) treffen, werden sie reflektiert und vom Schallkopf wieder empfangen, und die Echoamplituden werden in Helligkeitspunkte auf einem Schwarzweißbild als sog. „black and white dots“ umgewandelt (**Brightscan-Modus/B-Bild**). Je dichter die untersuchte Struktur (z.B. Kortikalis) ist, desto mehr reflektiert sie die Schallwellen und erscheint umso echoreicher (heller) auf dem Bildschirm des Ultraschallgeräts. Wasser hingegen ist das am wenigsten dichte und deshalb kaum reflektierende Medium, weshalb es echofrei (schwarz) erscheint. Um das Ausmaß der intraartikulären Entzündungsaktivität widerzuspiegeln, wird die **Farb-Doppler (FD) / Power**

Doppler (PD) Sonographie verwendet. Dabei korreliert die Menge des Farbsignals mit dem Ausmaß der intraartikulären Entzündungsaktivität [8]. Der Pannus bei der RA hat ein erheblich stärkeres Farbsignal als nicht-destruktive Synovialisproliferationen bei der OA [9,10].

Die Expertengruppe der EULAR (European League against Rheumatism) und OMERACT (Outcome Measure in Rheumatology Clinical Trial), die sog. ‚US task force group‘, hat Definitionen für die typischen sonographischen Befunde bei der RA publiziert [11]:

- **Synovialer Erguss:** abnormes echoarmes oder –freies intraartikuläres Gewebe, das komprimierbar und verschieblich ist sowie Doppler-Signale enthalten kann;
- **Synoviale Hypertrophie/Proliferation:** abnormes echoarmes intraartikuläres Gewebe, das kaum komprimierbar und nicht verschieblich ist sowie Doppler-Signale enthalten kann
(Bildbeispiele für eine Synovitis im B-Bild und PD-Modus siehe *Abbildungen 1a* und *1b*);
- **Erosion:** intraartikuläre Unterbrechung der Knochenoberfläche, die sich in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen darstellen lässt
(Bildbeispiele für eine Erosion in zwei Ebenen im B-Bild siehe *Abbildungen 2a* und *2b*);
- **Tenosynovitis:** abnormes echoarmes oder –freies Gewebe (mit oder ohne Flüssigkeit) innerhalb der Sehnenscheide, das Doppler-Signale enthalten kann
(Bildbeispiele für eine Tenosynovitis in zwei Ebenen im B-Bild und PD-Modus siehe *Abbildungen 3a-3d*).

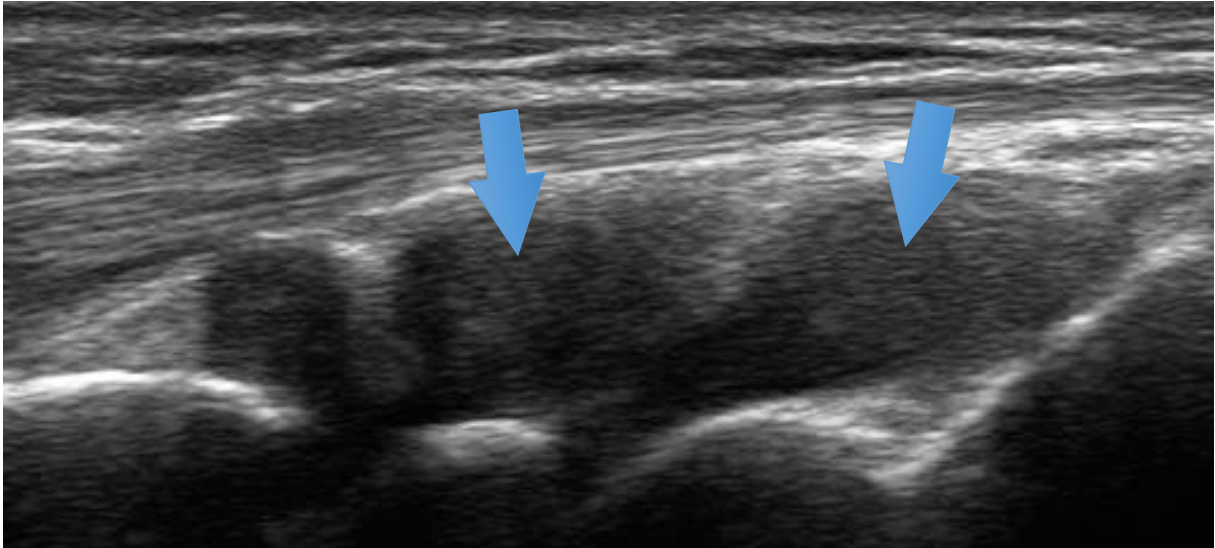


Abbildung 1a: Konvexe Gelenkkapselanhebung i.S. einer ausgeprägten Synovitis mit Erguss und Synovialisproliferation entsprechend Grad 3 im B-Bild (→), Longitudinalschnitt über der dorsomedianen Handgelenksebene (parallel zur Extensor digitorum longus-Sehne); Quelle: © Charité, CCM

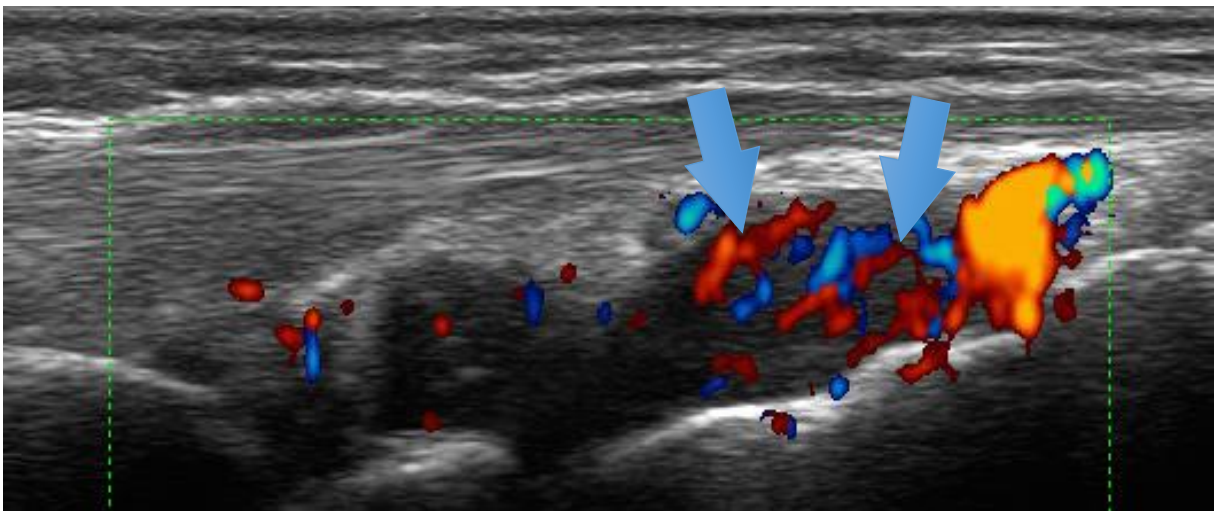


Abbildung 1b: (Dieselbe) Floride (entzündlich aktive) Synovitis entsprechend Grad 2 im Power Doppler-Modus (Signale vor allem im distalen Gelenkanteil; →), Longitudinalschnitt über der dorsomedianen Handgelenksebene (parallel zur Extensor digitorum longus-Sehne); Quelle: © Charité, CCM

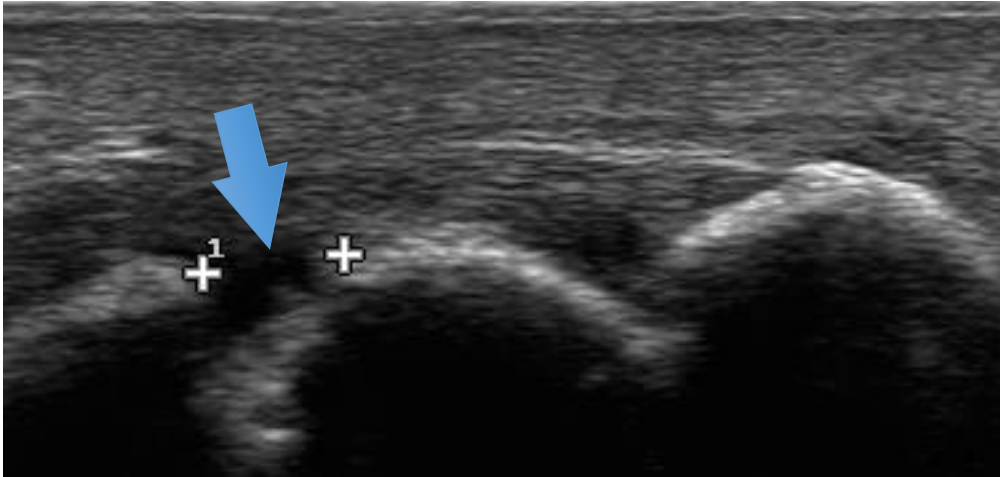


Abbildung 2a: Erosion (longitudinal 3,3 mm) im Bereich des MTP-Gelenks 5 von plantar im B-Bild (→), Longitudinalschnitt über MTP 5 (plantar);

Quelle: © Charité, CCM

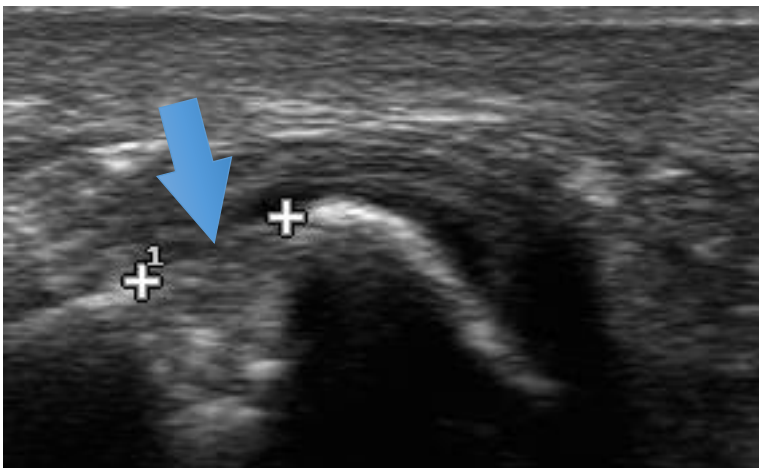


Abbildung 2b: (Dieselbe) Erosion (transversal 3,6 mm) im Bereich des MTP-Gelenks 5 von plantar im B-Bild in der 2. Ebene (→), Transversalschnitt über MTP 5 (plantar);

Quelle: © Charité, CCM

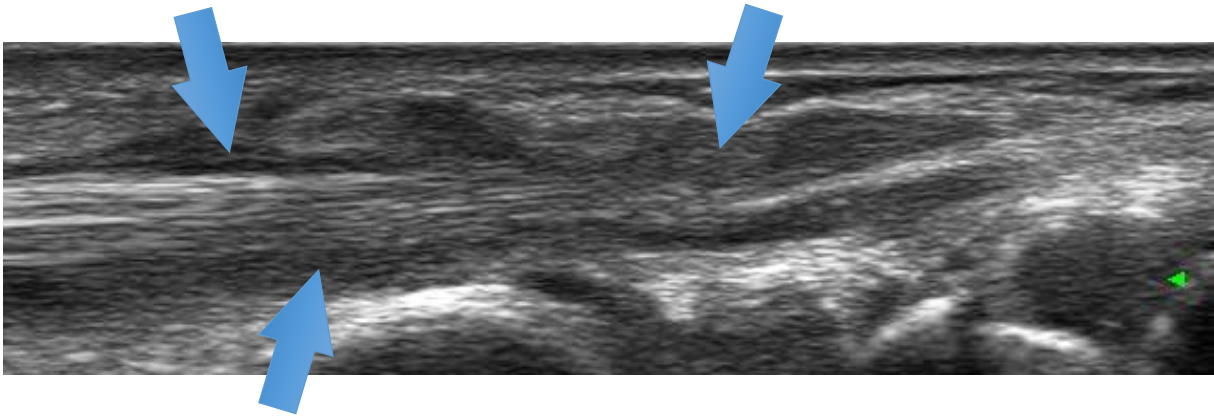


Abbildung 3a: Tenosynovitis der Extensor carpi ulnaris (ECU)–Sehne im B-Bild, Longitudinalschnitt über der ulnaren Handgelenksebene; Quelle: © Charité, CCM

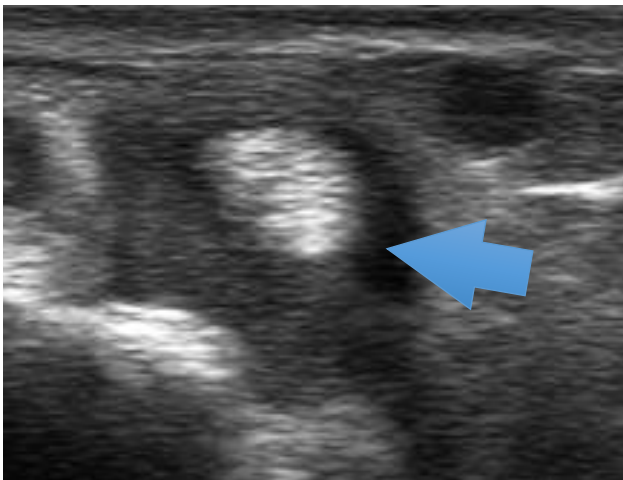


Abbildung 3b: (Dieselbe) Tenosynovitis der Extensor carpi ulnaris (ECU)–Sehne im B-Bild (→); Transversalschnitt über der ulnaren Handgelenksebene, Quelle: © Charité, CCM

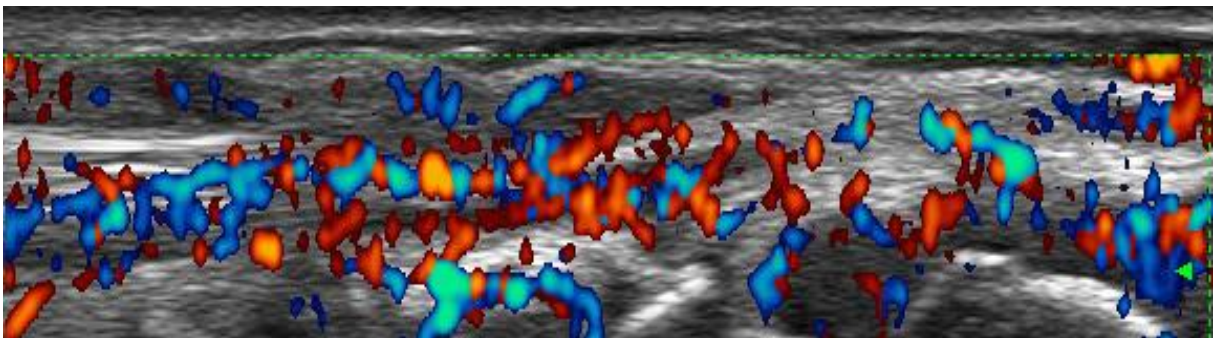


Abbildung 3c: Floride (d.h. entzündlich aktive) Tenosynovitis (und Tendinitis) der Extensor carpi ulnaris (ECU)–Sehne entsprechend Grad 2-3 im Power Doppler-Modus, Longitudinalschnitt über der ulnaren Handgelenksebene; Quelle: © Charité, CCM

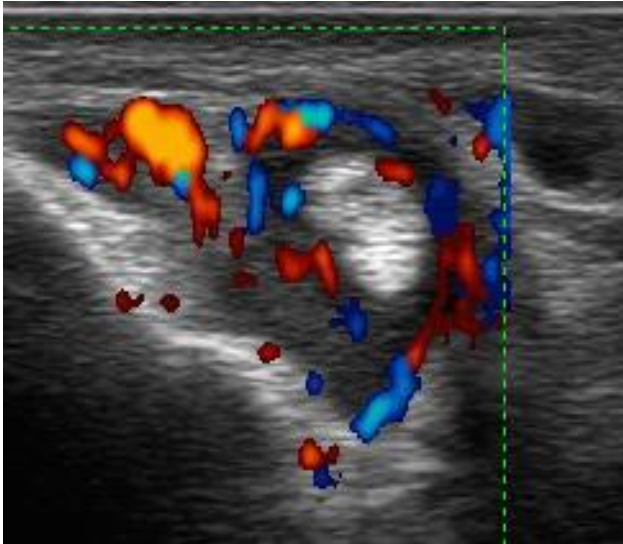


Abbildung 3d: (Dieselbe) Floride (d.h. entzündlich aktive) Tenosynovitis der Extensor carpi ulnaris (ECU)–Sehne entsprechend Grad 2 im Power Doppler-Modus, Transversalschnitt über der ulnaren Handgelenksebene; Quelle: © Charité, CCM

Die genannten Definitionen werden zur Standardisierung von sonographischen (peri)artikulären Befunden herangezogen, so dass eine gute Vergleichbarkeit von Befunden verschiedener Untersucher möglich ist, da die Arthrosonographie als das Verfahren mit der höchsten Untersucherabhängigkeit gilt. Zur weiteren Standardisierung und zur Erhebung einer Aussage über die Ausprägung des Befundes wurden sog. Scores entwickelt. Zum einen existieren Scores, die die Ausprägung des synovialen Ergusses und der synovialen Hypertrophie/Proliferation im B-Bild-Ultraschall definieren (0=normal, 1=mild, 2=mäßig, 3=stark), zum anderen wurden entsprechende Scores für diejenige der Tenosynovitis entwickelt (ebenfalls 4-Grad-Skala 0-3). Der sonographische Nachweis einer intraartikulären bzw. intertendinösen Hypervaskularisation mittels PD-Ultraschall wurde auch auf einer 4-Grad-Skala (0-3) definiert. Ein Erosionsscore existiert bisher (noch) nicht; ein „Vorschlag“ zum Scoring von Erosionen wurde von unserer Arbeitsgruppe kürzlich publiziert [12]. Ferner existiert bisher auch noch kein auf internationaler bzw. EULAR-Expertenebene anerkannter kombinierter Gelenke-Score (engl. „composite joint score“), der die minimale Anzahl an zu untersuchenden Gelenken definiert, die eine Krankheitsaktivität im Gesamten in ausreichendem Maße widerspiegelt und als Outcome-Messinstrument für Studien herangezogen werden kann. Da die komplette Arthrosonographie als ein zeitintensives bildgebendes Verfahren gilt, wird an der Entwicklung solch eines „composite joint scores“ gearbeitet; einige „Vorschläge“ (US12-joint, US7-joint, US6-joint Scores) sind bereits veröffentlicht [13-15]. Darunter ist u.a. der von unserer Arbeitsgruppe untersuchte und publizierte US7 Score zu nennen, der standardisiert die am häufigsten betroffenen Gelenke

bei der rheumatoiden Arthritis (RA), wie das Handgelenk, die MCP 2, 3, PIP 2, 3, und MTP 2, 5 –Gelenke, jeweils von dorsal und palmar/plantar im B-Bild als auch PD-Modus, untersucht. Der US7 Score wurde bereits vor einiger Zeit in einem deutschlandweit durchgeführten Pilotprojekt in fünfzig rheumatologischen Zentren auf seine Durchführbarkeit („feasibility“) überprüft [14]. Des Weiteren konnte eine gute Reliabilität zwischen verschiedenen Untersuchern in der Anwendung des US7 Scores ermittelt werden [16]. Die genannten sieben Gelenke werden sowohl auf entzündliche (Synovitis und Tenosynovitis) als auch knöcherne Veränderungen (Erosionen) untersucht. In einer weiteren Publikation konnte gezeigt werden, dass der US7 Score eine hohe Veränderungssensitivität unter verschiedenen Therapieregimes hat sowie eine signifikante Korrelation zum DAS28 als Messinstrument der klinischen Krankheitsaktivität der RA aufweist [17].

Die Kontrastmittel-gestützte Gelenksonographie gilt als noch sensitiver in der Detektion von Synovitis als der B-Bild- und PD-Ultraschall, da dadurch langsame Flussgeschwindigkeiten in kleinsten Gefäßen, wie sie im Rahmen von Gefäßneubildungen (Neoangiogenese) zu beobachten sind, sichtbar gemacht werden können [18-20]. Neoangiogenetische Gelenkprozesse sind eines der ersten Frühzeichen bei der RA und haben eine hohe Korrelation zur Krankheitsaktivität [21, 22]. Bisher findet der Kontrastmittel-gestützte Gelenk-ultraschall jedoch in der klinischen Routine keine Anwendung. Die von unserer Arbeitsgruppe durchgeführte Folgestudie, in der jeweils die klinisch im Vordergrund stehende Handgelenk- bzw. Fingergelenksregion im Verlauf unter antirheumatischer Basistherapie untersucht worden ist, konnte eine Therapieantwort mittels Kontrastmittel-gestütztem Gelenk-ultraschall gut widerspiegeln und zeigte dabei die höchsten Korrelationen zur MRT [23].

1.1.2 Psoriasisarthritis

Die PsoA gehört zur Gruppe der seronegativen Spondyloarthritiden. Klassischerweise kommt es bei dieser Erkrankungsgruppe, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, zum entzündlichen Befall von Sehnenansätzen (v.a. der Achillessehne). Arthrosonographisch lassen sich dabei typische Veränderungen, die im Rahmen einer Enthesiopathie bzw. Enthesitis (Sehnenansatzentzündung) auftreten, wie Sehnenverdickung, Verlust der fibrillären Echotextur, Verkalkungen, Enthesiophyten und Erosionen, finden. Eine Enthesiopathie wurde von der OMERACT wie folgt definiert [11]:

- **Enthesiopathie:** abnorme echoarme (Verlust der normalen fibrillären Echotextur) oder verdickte Echotextur der Sehne oder des Ligaments im Bereich des Ansatzes am Knochen (möglicherweise mit echoreichen Strukturen, die Kalzifikationen entsprechen), die in 2 senkrecht zueinander stehenden Ebenen darstellbar ist und

Doppler-Signale enthalten kann; außerdem können knöcherne Veränderungen (Enthesiophyten, Erosionen oder Irregularitäten) auftreten (Bildbeispiele für eine Enthesitis der Achillessehne siehe *Abbildungen 4a* und *4b*).

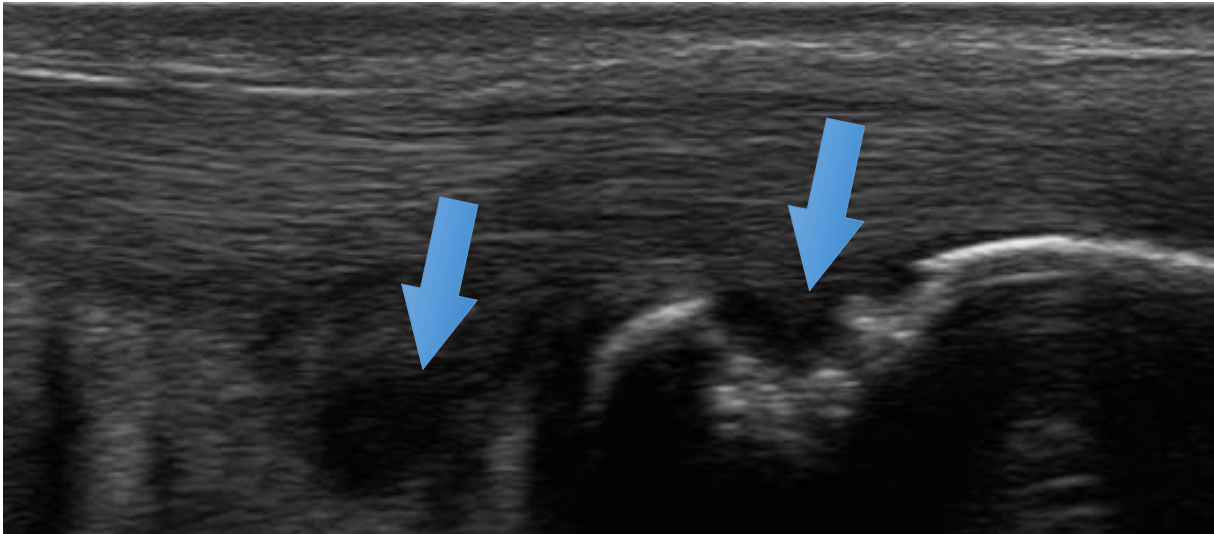


Abbildung 4a: Enthesitis und Tendinitis der linken Achillessehne mit Nachweis einer Bursitis subachillae (→links) als auch ausgeprägter Erosion (→ rechts) im B-Bild, Longitudinalschnitt über Achillessehne; Quelle: © Charité, CCM

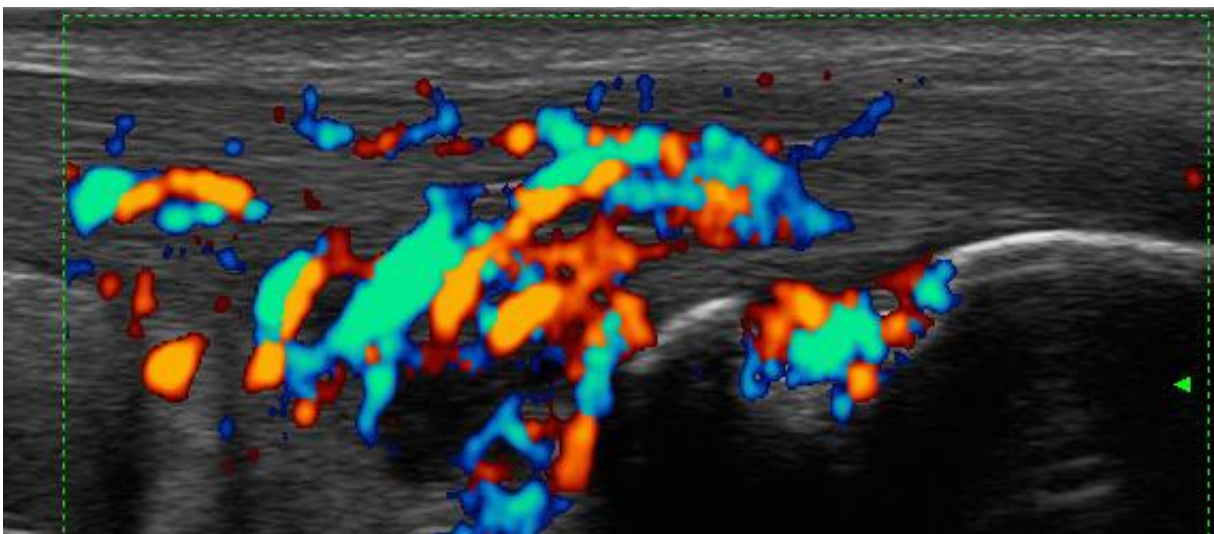


Abbildung 4b: (Dieselbe) Floride (d.h. entzündlich aktive) Enthesitis und Tendinitis der linken Achillessehne mit Nachweis einer Bursitis subachillae als auch ausgeprägter florider Erosion im Power Doppler, Longitudinalschnitt über Achillessehne; Quelle: © Charité, CCM

Entzündliche Veränderungen peripherer Gelenke bei der PsoA unterscheiden sich nicht von denjenigen anderer entzündlicher Gelenkerkrankungen (wie z.B. bei der RA). Synovitis und Tenosynovitis als auch Erosionen werden bei der PsoA ebenfalls sonographisch detektiert

[24]. Enthesiopathische Veränderungen, eine Tenosynovitis der Beugesehnen (alleine oder in Verbindung mit einer Daktylitis; Bildbeispiele für eine floride Tenosynovitis der Beugesehne bei einer PsoA-Patientin siehe *Abbildungen 5a-5d*) sowie extrakapsuläre Veränderungen werden, im Vergleich zur RA, signifikant häufiger bei der PsoA gefunden [25]. Bei der frühen Form der PsoA kann ein vorwiegend asymmetrischer Befall der Handgelenke beobachtet werden [26]. Außerdem kann (wie auch bei der RA) das Therapieansprechen von PsoA-Patienten mittels B-Bild und Power Doppler-Arthrosonographie gut überwacht werden. So fand sich unter TNF α -Inhibitor-Therapie eine Abnahme der Synovialisverdickung als auch eine verminderte power Doppler Aktivität (als Hinweis für eine aktive Entzündung) [27]. Ein „Vorschlag“ zu einem US Score-System für die PsoA wurde bereits publiziert [28]; ein international bzw. von der EULAR/OMERACT-Expertengruppe anerkannter Score existiert derzeit jedoch noch nicht. Die für die PsoA typischen periostalen Anbauten (sog. Protuberanzen), die röntgenologisch im späteren Stadium der Erkrankung sichtbar werden, lassen sich arthrosonographisch nicht valide darstellen [29].

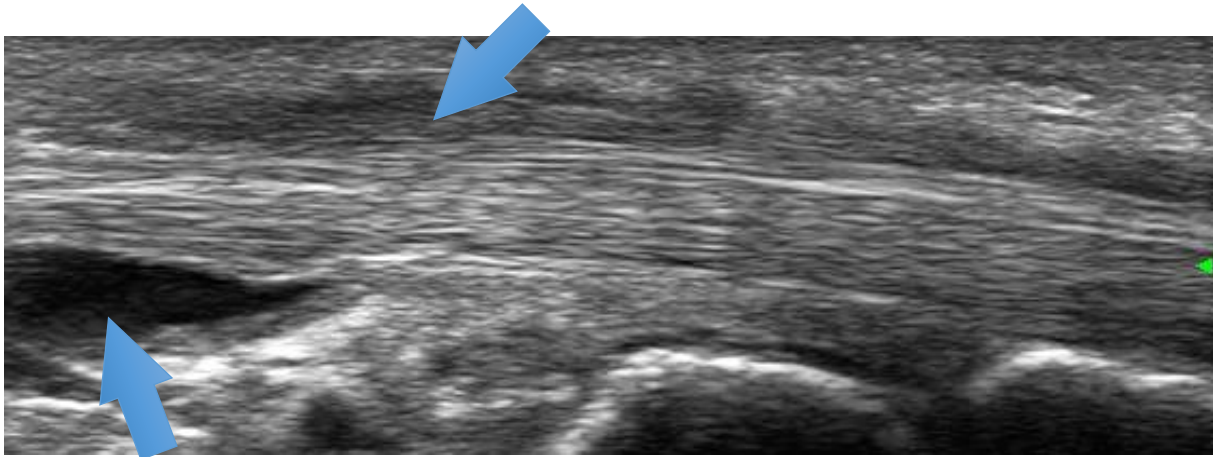


Abbildung 5a: Tenosynovitis der Beugesehne des 2. Fingers rechts im B-Bild, Longitudinalschnitt auf Höhe des PIP-Gelenks 2; Quelle: © Charité, CCM

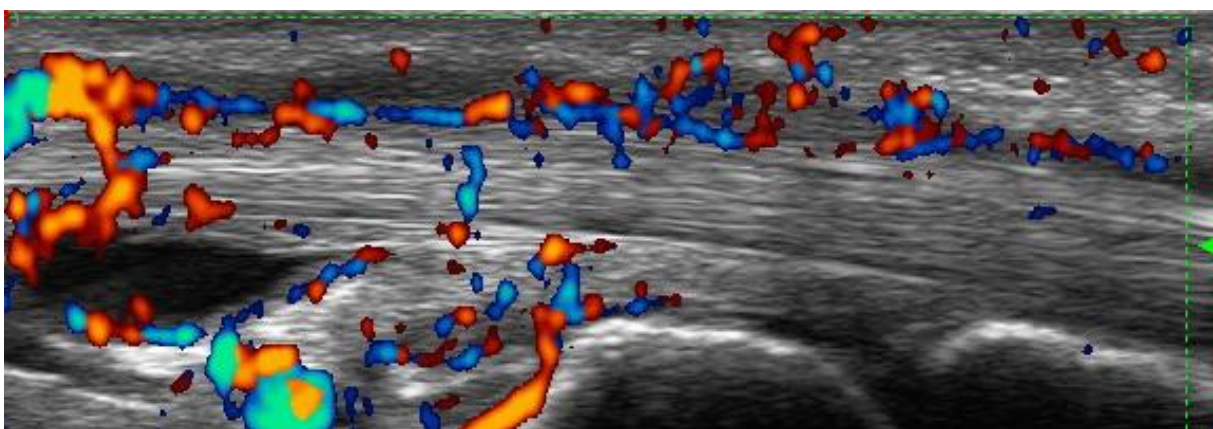


Abbildung 5b: (Dieselbe) floride Tenosynovitis der Beugesehne des 2. Fingers rechts im Power Doppler, Longitudinalschnitt auf Höhe des PIP-Gelenks 2; Quelle: © Charité, CCM

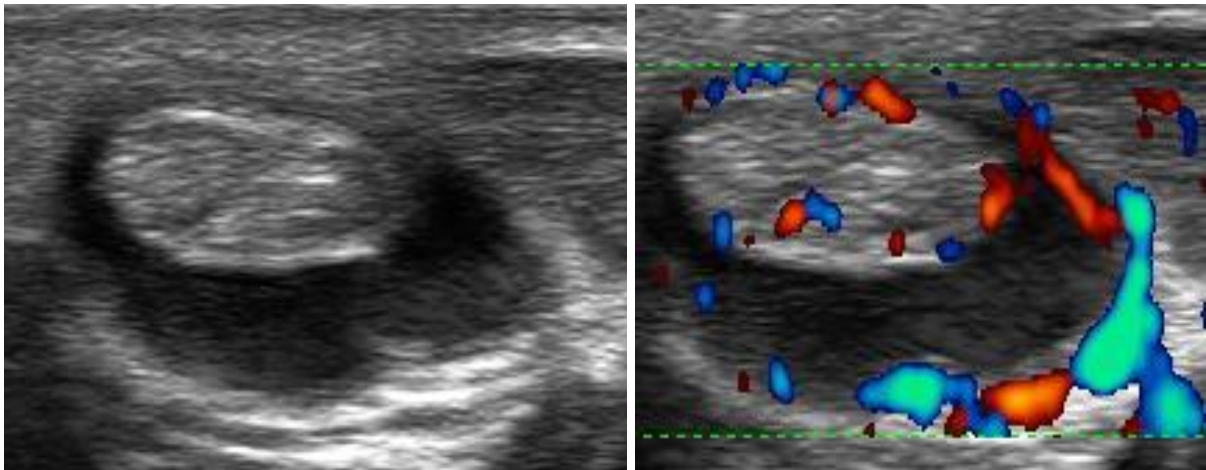


Abbildung 5c,d: (Dieselbe) Tenosynovitis der Beugesehne des 2. Fingers rechts im B-Bild (links) und im Power Doppler (rechts), Transversalschnitt; Quelle: © Charité, CCM

1.1.3 Osteoarthrose

Bei der OA handelt es sich um eine langsam verlaufende, *primär nicht-entzündliche*, degenerative Gelenkerkrankung, die mit einer Destruktion des Gelenkknorpels als auch des Knochens unter Ausbildung von Knochenanbauten (sog. Osteophyten), -deformitäten und (eher selten) Erosionen (sog. erosive OA der Hände) einhergeht. Die OA ist die häufigste *primär nicht-entzündliche* Gelenkerkrankung mit zunehmender Prävalenz im höheren Alter. Derzeit existiert keine spezifische systemische Therapie zur Behandlung der OA der Hände. Daher erhalten die Patienten eine symptomatische Schmerztherapie mit meist unbefriedigendem Effekt [4, 5]. Die Beschwerden, die bei einer OA der Hände auftreten, können denjenigen der RA sehr ähnlich sein. Dabei erlaubt die Arthrosonographie die Darstellung eines weiten Spektrums von typischen Veränderungen bei der OA: zum einen können inflammatorische Veränderungen, wie Synovialisproliferation /-hypertrophie bzw. Erguss, sowohl im B-Bild als auch im Power Doppler, dargestellt werden, zum anderen können degenerative knöcherne Veränderungen, wie Osteophyten, Erosionen und Knorpelveränderungen mit Gelenkspaltverschmälerungen detektiert werden. (Bildbeispiele für eine aktivierte Arthrose im Bereich des PIP-Gelenks bei einer OA-Patientin siehe *Abbildungen 6a und 6b*). Von der ‚OMERACT Hand OA‘ - Expertengruppe wurde ein erstes Scoring-System publiziert und hinsichtlich seiner Reliabilität untersucht; es konnten gute Übereinstimmungsergebnisse gefunden werden [30].

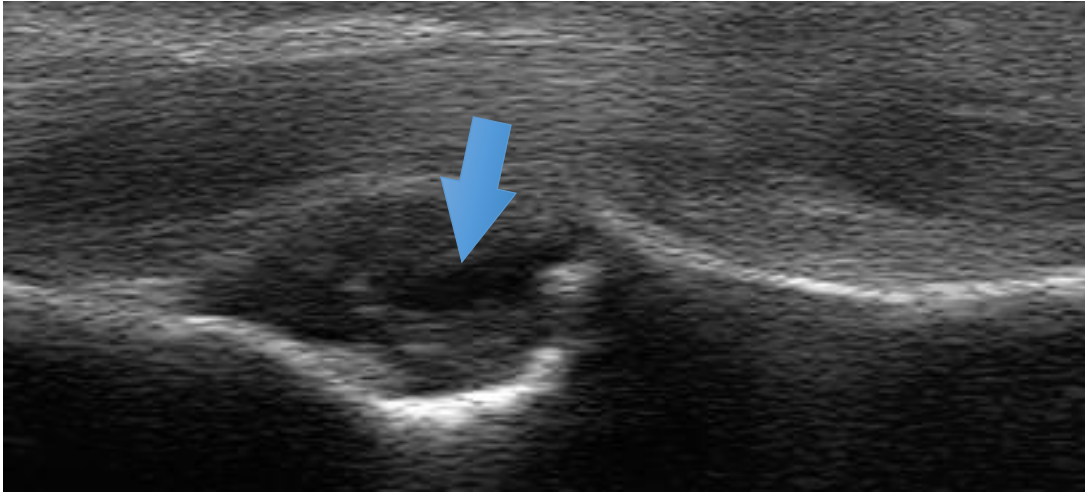


Abbildung 6a: Synovitis (Erguss und Synovialisproliferation) i.S. einer aktivierten Osteoarthrose des PIP-Gelenks 4 (Bouchard) im B-Bild (→), Longitudinalschnitt auf Höhe des PIP-Gelenks; Quelle: © Charité, CCM

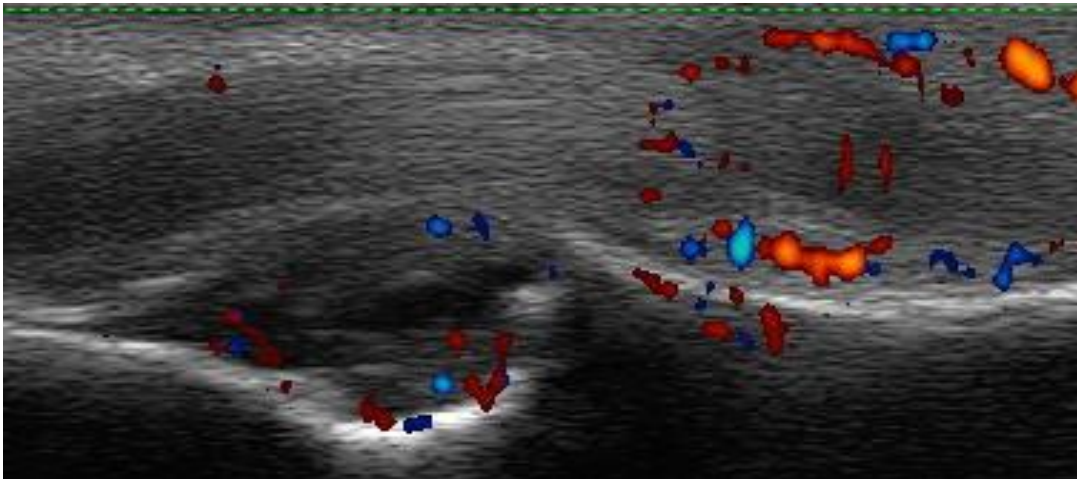


Abbildung 6b: (Dieselbe) Leicht floride Synovitis (Erguss und Synovialisproliferation) i.S. einer aktivierten Osteoarthrose des PIP-Gelenks 4 (Bouchard) rechts im Power Doppler entsprechend Grad 1-2, Longitudinalschnitt auf Höhe des PIP-Gelenks; (Quelle [36])

1.2 Fluoreszenzoptische Bildgebung (*Rheumascan*)

Das fluoreszenzoptische Bildgebungsverfahren (FOI) Xiralite® ist bereits seit 2009 in der Europäischen Union (EU) zugelassen; eine amerikanische (Food and Drug Administration [FDA]) –Zulassung erhielt das Xiralite® -Verfahren im Jahr 2014. Mittels dieses Verfahrens werden Mikrozirkulationsstörungen beider Hände gleichzeitig im ‚Realtime‘ -Verfahren dargestellt. Die FOI beruht auf der Verwendung von nah-infrarotem Licht. Vor Beginn der Untersuchung wird der Fluoreszenzfarbstoff Indozyaningrün (ICG) in einer Dosis von 0,1 mg/kg/Körpergewicht dem Patienten intravenös appliziert. Hochleistungs-, ‚Light emitting diods‘

(LEDs), die in das spezielle Xiralite® -Kamerasystem integriert sind, beleuchten das ‚field of view‘ (FOV) mit nah-infrarotem Licht der Wellenlänge 740 nm. ICG absorbiert hauptsächlich Licht zwischen 600 nm und 900 nm und emittiert Licht zwischen 750 nm und 950 nm; seine Peaks liegen zwischen 735 und 800 nm [31]. Eine sog. charge-coupled device (CCD) Kamera nimmt die von dem Gewebe reflektierten Licht- bzw. Fluoreszenzsignale (Wellenlänge ca. 832 nm) auf. Die FOI-Signale spiegeln die Verteilung des ICGs wider. Im Rahmen von Entzündungsprozessen ist die Durchblutung gesteigert. In beiden Händen kommt es bei entzündlichen Gewebsveränderungen, wie sie bei entzündlichen Gelenkprozessen vorkommen, zur Anreicherung von ICG in den Gelenken [31]. Eine Untersuchung mittels Xiralite® -Verfahren dauert sechs Minuten mit Aufnahme von einem Bild pro Sekunde (10 sec. vor der ICG-Applikation zum Abgleich der Eigenfluoreszenz und 350sec. nach der ICG-Applikation), so dass insgesamt 360 Bilder pro Untersuchung entstehen. Es werden dabei alle Gelenke beider Hände (n= 30 Gelenke, Handgelenk, MCP-, PIP, IP- und DIP-Gelenke) aufgenommen. Die Software XiraView steuert die Untersuchung und macht die Darstellung der Anreicherungen des ICGs möglich. Der Aufbau des Xiralite® -Verfahrens ist in der *Abbildung 7* schematisch dargestellt [32]:

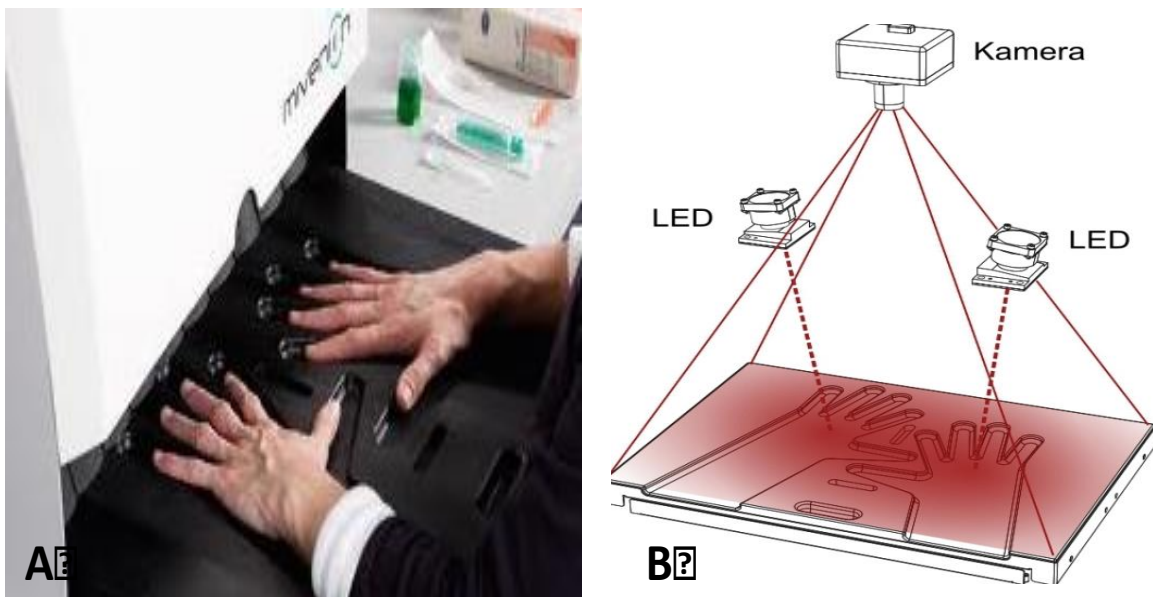


Abbildung 7: Xiralite® -System (Quelle [33])

A: Untersuchungsplatz mit präformierten Handauflageflächen

B: Schematische Darstellung der Durchleuchtung

Die Bildauswertung erfolgt nach folgendem Schema:

1. Der sog. **PrimaVista-Modus (PVM)** wird in einer automatisch generierten Intensität über 240 sec. ausgewertet. Das Helligkeitsfenster liegt bei 20.000-50.000 Einheiten und die Fingerbeeren zeigen eine Anreicherung des Farbstoffs.

2. Der Filmmodus umfasst alle Untersuchungsbilder, die über 360 sec. aufgenommen worden sind, entsprechend 360 Bildern.

Es werden bei der Auswertung des Filmmodus drei Phasen der Untersuchung differenziert: **Phase 1** (Anflutungsphase) beinhaltet alle Bilder, die bis zur sichtbaren ICG-Anreicherung in den Fingerbeeren aufgenommen werden. **Phase 2** (Verteilungsphase) beinhaltet alle Bilder während der bestehenden erhöhten ICG-Anreicherung in den Fingerbeeren. **Phase 3** (Abflutungsphase) umfasst alle Bilder, die ab Ende der Phase 2, nach Abfluten des ICGs, aufgenommen werden [33, 34]; Bildbeispiele für die genannten Phasen (PVM sowie Phase 1, Phase 2 und Phase 3) anhand eines aktiven RA-Patientin siehe *Abbildungen 8a-8d*.

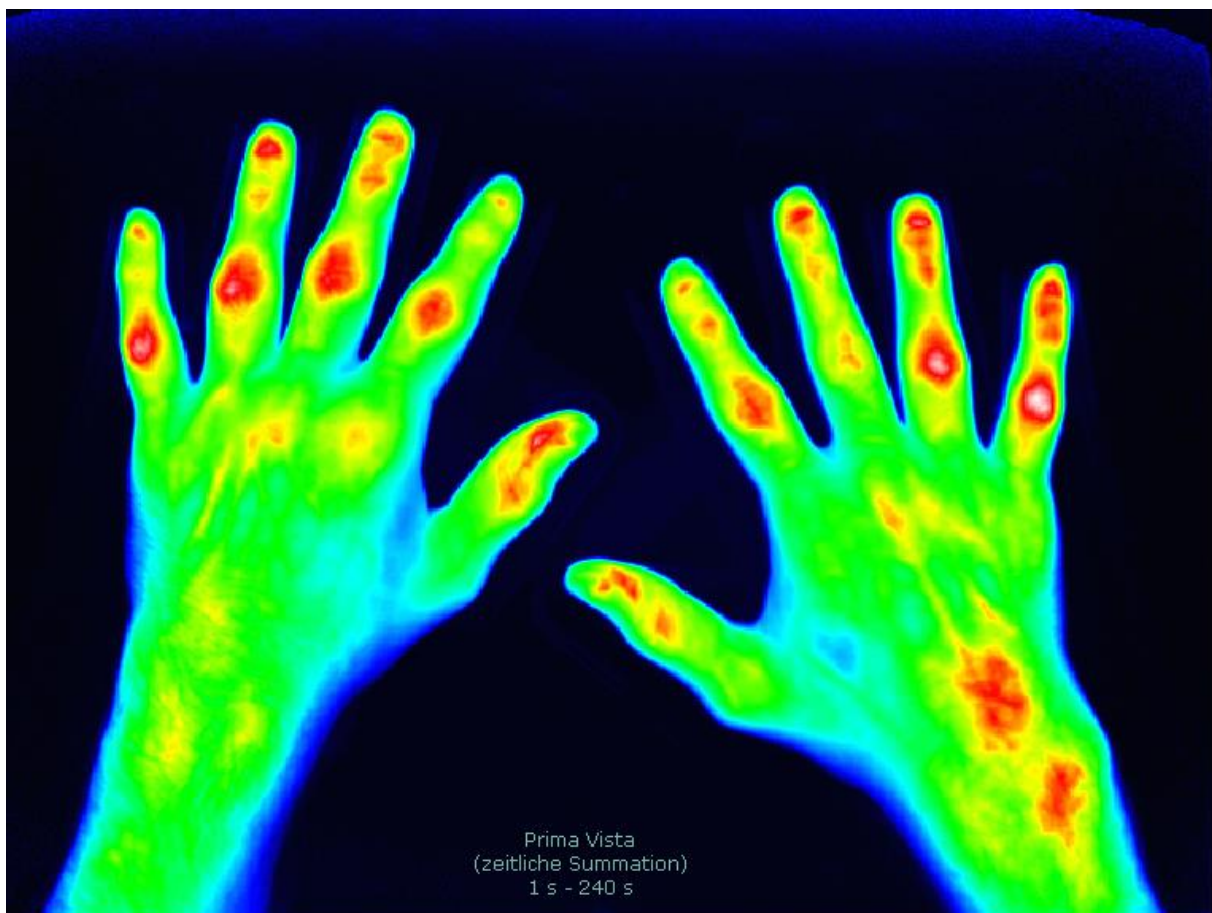


Abbildung 8a: PrimaVista Modus (PVM) im Xiralite® eines 45-jährigen Patienten mit früher seropositiver Rheumatoider Arthritis; erhöhte ICG-Anreicherungen vor allem in den PIP-Gelenken bds. (symmetrisch) als auch im rechten Handgelenk (v.a. ulnarseitig); Quelle: © Charité, CCM

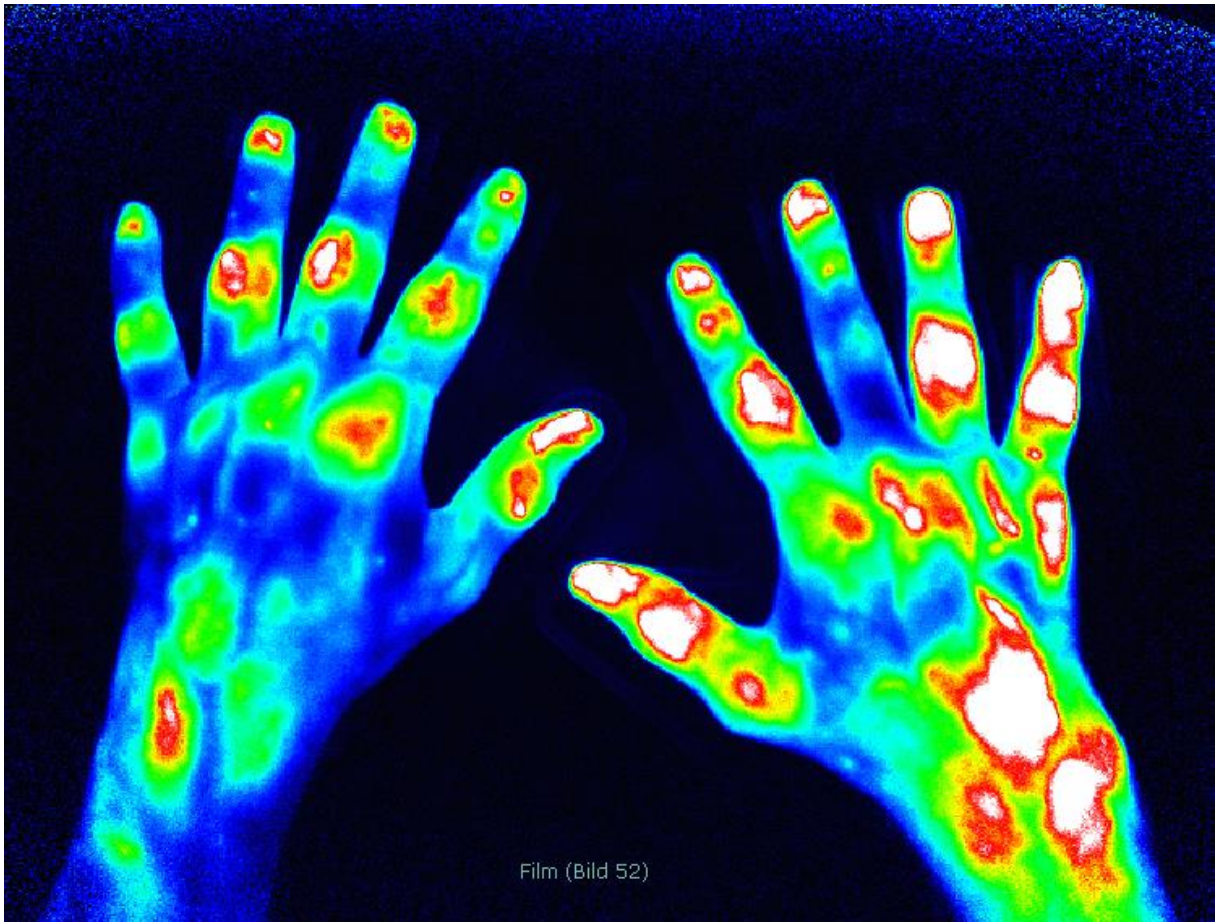


Abbildung 8b: Phase 1 im Xiralite® (für die linke Hand) desselben 45-jährigen Patienten mit früher seropositiver Rheumatoider Arthritis (s.o.), ICG-Anreicherungen vor allem im Bereich der PIP-Gelenke 3 und 4 (starkes Signal), MCP-Gelenke 2 und 3 (leichtes-mäßiges Signal) sowie Handgelenk (mäßiges Signal, ulnarseitig) für die linke Hand; Quelle: © Charité, CCM



Abbildung 8c: Phase 2 im Xiralite® (für die linke Hand) desselben 45-jährigen Patienten mit früher seropositiver Rheumatoider Arthritis, ICG-Anreicherungen vor allem im Bereich aller PIP-Gelenke links mit starkem Signal insbesondere im PIP 5 (FOIAS entsprechend Grad 3); Quelle: © Charité, CCM

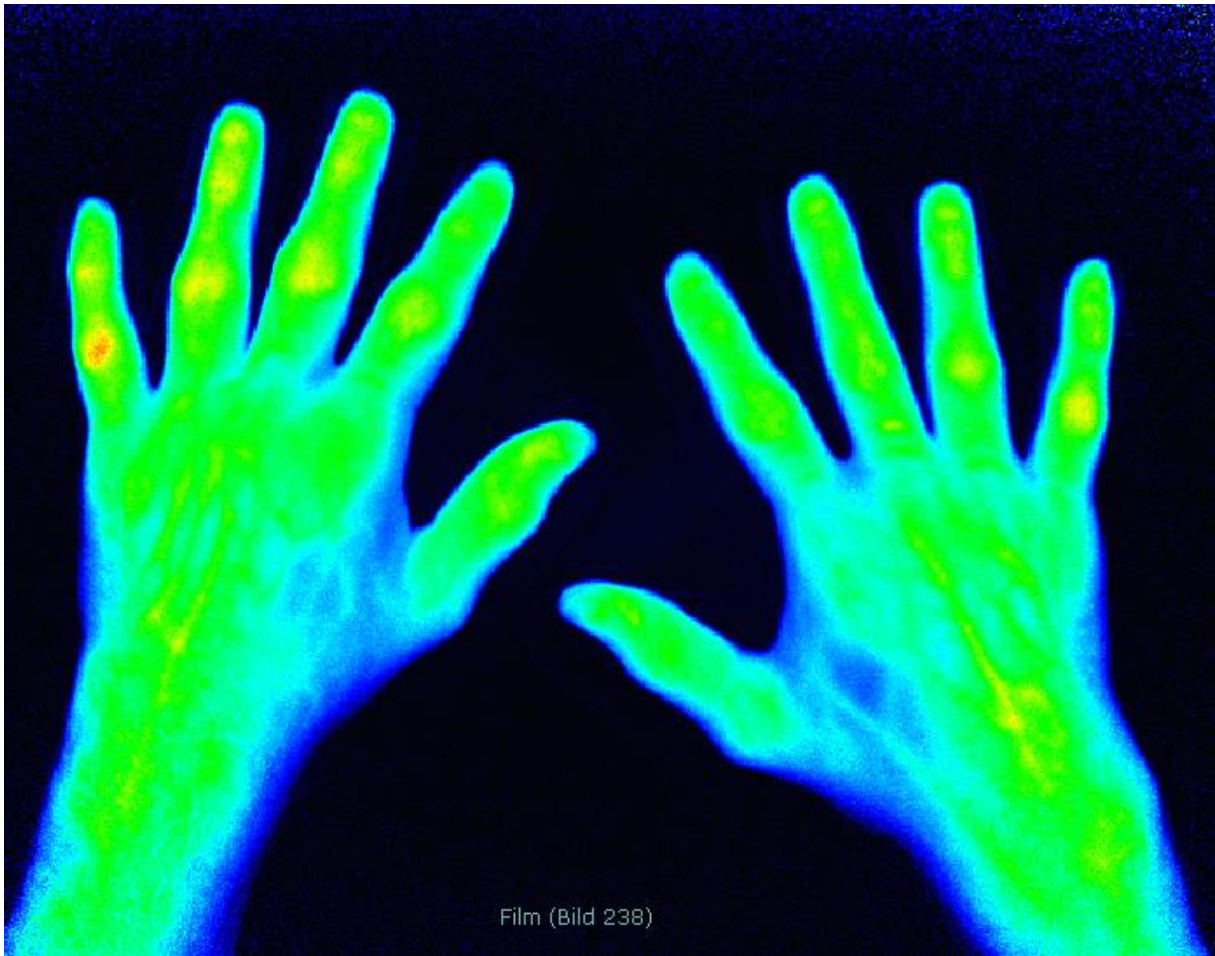


Abbildung 8d: Phase 3 im Xiralite® (für die linke Hand) desselben 45-jährigen Patienten mit früher seropositiver Rheumatoider Arthritis; im wesentlichen keine ICG-Anreicherungen mehr nachweisbar, allenfalls noch diskret vermehrtes Signal im PIP-Gelenk 5 links; Quelle: © Charité, CCM

Zur Aktivitätsbeurteilung wurde der „FOI Activity Score (FOIAS)“ entwickelt [33, 34]:

- 0 = 0% der Fläche der Gelenkregion betroffen/keine Signalanreicherung
- 1 = > 0–25% der Fläche der Gelenkregion betroffen, geringe Anreicherung
- 2 = > 25–50% der Fläche der Gelenkregion betroffen, mäßige Signalanreicherung
- 3 = > 50% der Fläche der Gelenkregion betroffen, starke Anreicherung

(zur beispielhaften Erläuterung des FOIAS siehe *Abbildung 9*).

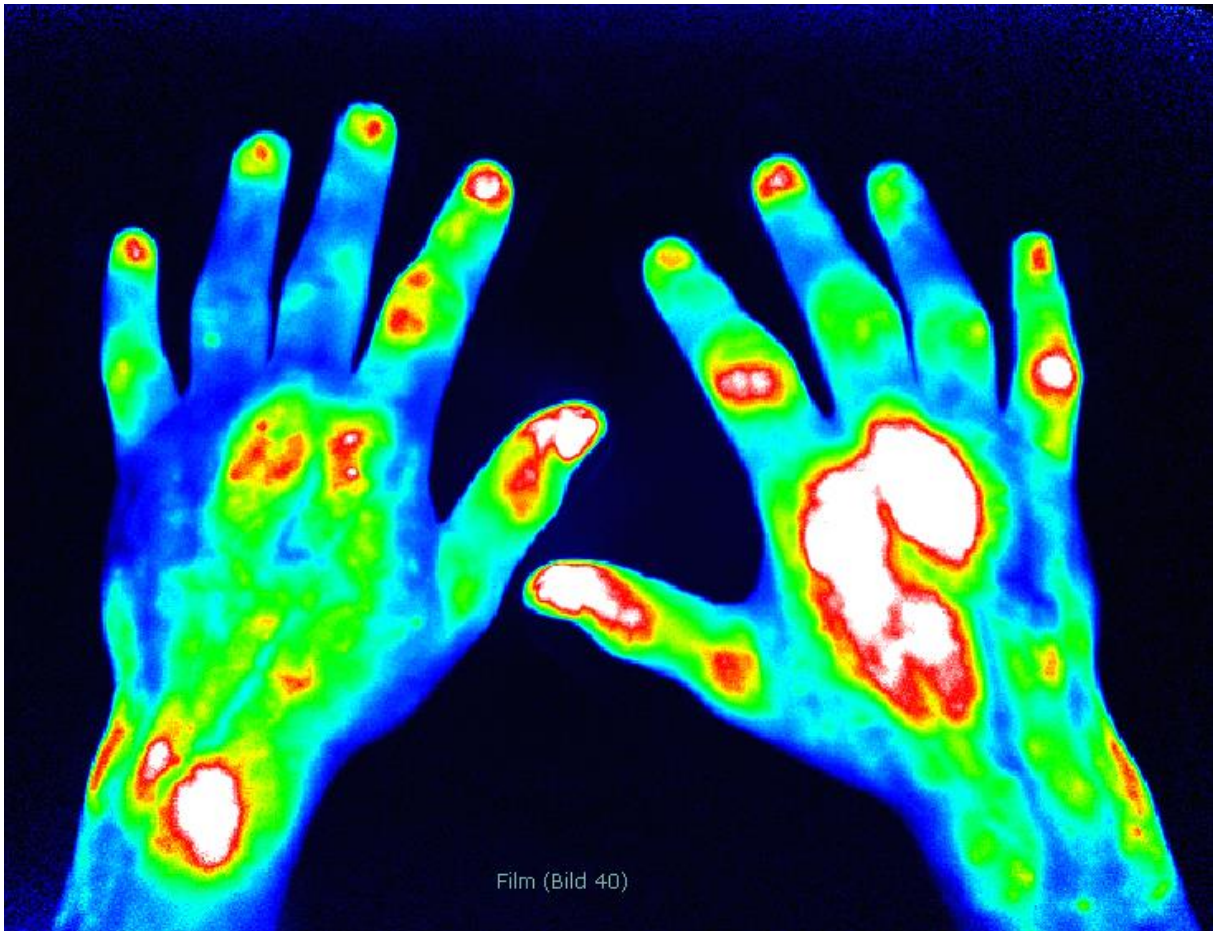


Abbildung 9: Beispielhafte Darstellung des FOIAS anhand der Phase 1 im Xiralite® bei einem 70jährigen Patienten mit der Erstdiagnose einer Late-onset Rheumatoiden Arthritis; ICG-Anreicherungen entsprechend FOIAS Grad 3 (weiß) vor allem im Bereich der MCP-Gelenke 2 und 3 rechts als auch auf Höhe des PIP-Gelenks 5 rechts sowie im Handgelenk 5 links, entsprechend FOIAS Grad 2 (rot) im Bereich des PIP-Gelenks 2 rechts sowie MCP-Gelenk 2 links und entsprechend FOIAS Grad 1 (gelb-rot) im Bereich MCP-Gelenk 3 links und PIP 2 links; Quelle: © Charité, CCM

In den bisher publizierten Validierungsstudien zur FOI bei Patienten mit (primär und sekundär) entzündlichen Gelenkerkrankungen wurden Patienten mit RA, PsoA und undifferenzierter Arthritis [33], Früharthritis [34], früher RA [35] bzw. OA [36] vergleichend mit klinischen Befunden, mit der Arthrosonographie im B-Bild bzw. Power Doppler-Modus bzw. mit der Magnetresonanztomographie (MRT; Referenzmethode) untersucht. In den genannten Studien [33-36] sowie einer weiteren Studie [37] wurden gute Übereinstimmungen zwischen den Ergebnissen der FOI im Vergleich zur Arthrosonographie (v.a. PDUS) bzw. MRT gefunden.

1.3 Lichtoptische Bildgebung (*Lichtscan*)

Sichtbares Licht als auch Nahinfrarotlicht werden bei der Durchleuchtung verschiedener Medien unterschiedlich gebrochen. Diese physikalische Eigenschaft dient u.a. als Basis in der Entwicklung von lichtoptischen Untersuchungsverfahren in der rheumatologischen Bildgebung: Licht wird in einem gesunden Gelenk - im Gegensatz zum entzündeten Gelenk - anders gebrochen. Das in dieser Habilitationsschrift vorgestellte und untersuchte *Lichtscan*-Verfahren wurde (bisher) exemplarisch für die Untersuchung der PIP-Gelenke entwickelt. Jedes PIP-Gelenk wird dabei einzeln mittels einer Laserdiode mit drei verschiedenen Wellenlängen (670 nm, 820 nm und 904 nm) durchleuchtet. Eine spezielle Kamera, sog. charge-coupled device (CCD) -Kamera, nimmt dann das Streulicht in einem 2-dimensionalen Muster auf. Der Aufbau des *Lichtscan*-Systems ist in der *Abbildung 10* schematisch dargestellt. Die schwarz-weißen Bitmaps mit einer Tiefe von 8 Bits werden in eine Falschfarbendarstellung übersetzt und mit einer nichtlokalen Bildsegmentationsmethode analysiert.

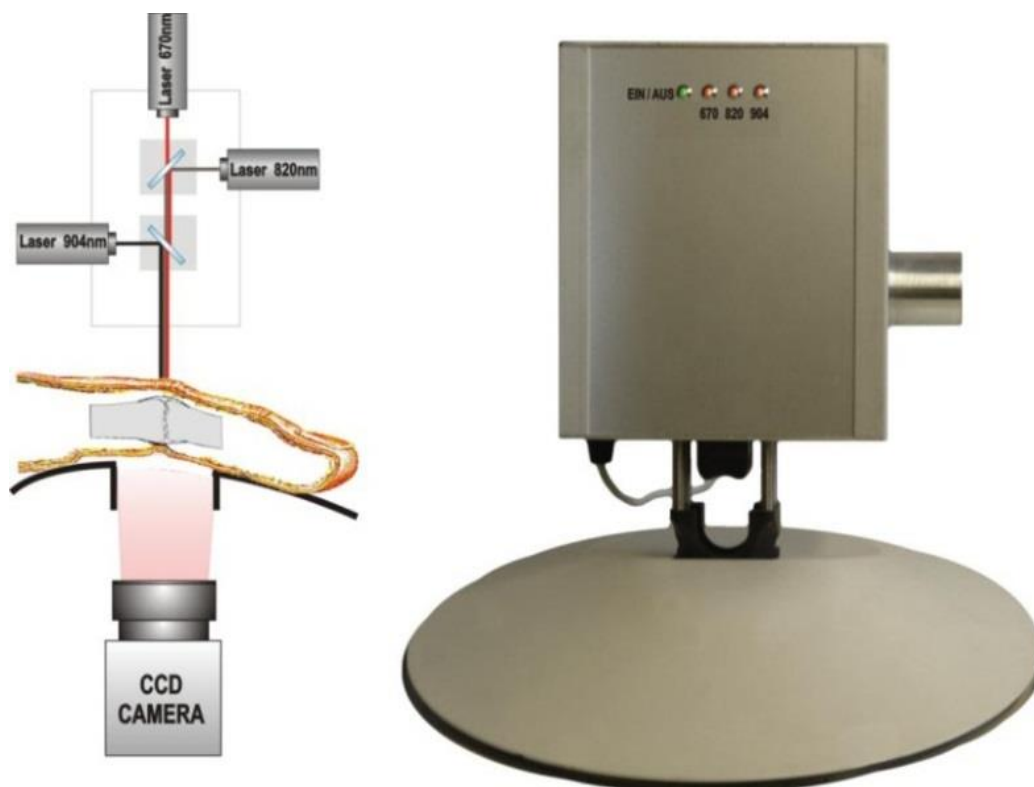


Abbildung 10: *Lichtscan*-System

Durchleuchtungssystem mit drei Laserdioden

(Quelle [42])

PIP-Gelenke sind häufig bei der RA betroffen, können aber auch bei der OA (sog. Bouchard-Arthrose) im Rahmen einer sekundären Entzündungsaktivität betroffen sein.

Die optischen Eigenschaften entzündeter PIP-Gelenke werden durch viele Faktoren, wie Trübung der Synovialflüssigkeit, Ödembildung und Zellinfiltration, beeinflusst und verändert; diese Faktoren beeinflussen die Brechung des Lichtes [38, 39]. Allgemein wird die Synovialflüssigkeit nach dem Zellgehalt, der Viskosität, der Farbe und der Trübung klassifiziert [40]. Nach diesem Prinzip kann auf die Entzündungsaktivität im untersuchten PIP-Gelenk geschlossen werden, was sich lichtoptisch mithilfe des *Lichtscan*-Verfahrens darstellen lässt. Beispielbilder für Score-Ergebnisse aus *Lichtscan*-Untersuchungen sind in den *Abbildungen 11a-c* dargestellt.

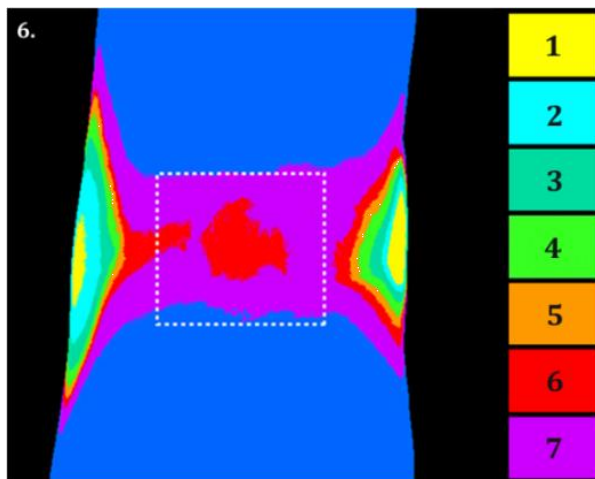


Abbildung 11a: 58-jähriger Patient mit aktiver Rheumatoider Arthritis (DAS28 (BSG): 6,02 entsprechend einer hohen Krankheitsaktivität), Darstellung des PIP-Gelenks 3 links mit einem *Lichtscan*-Score von 6; Quelle: © Charité, CCM

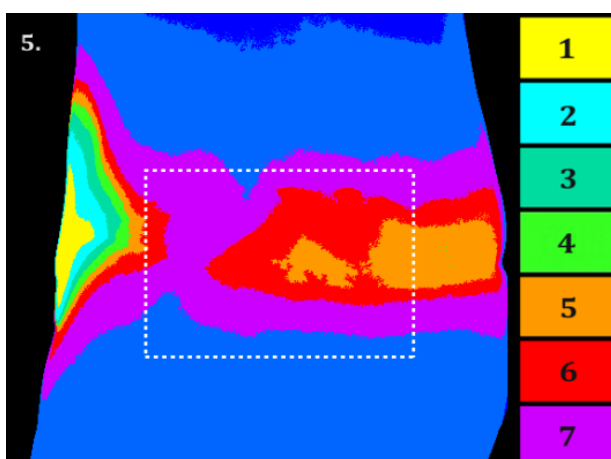


Abbildung 11b: 53-jähriger Patient mit aktivierter Osteoarthrose, Darstellung des PIP-Gelenks 2 links mit einem *Lichtscan*-Score von 5; Quelle: © Charité, CCM

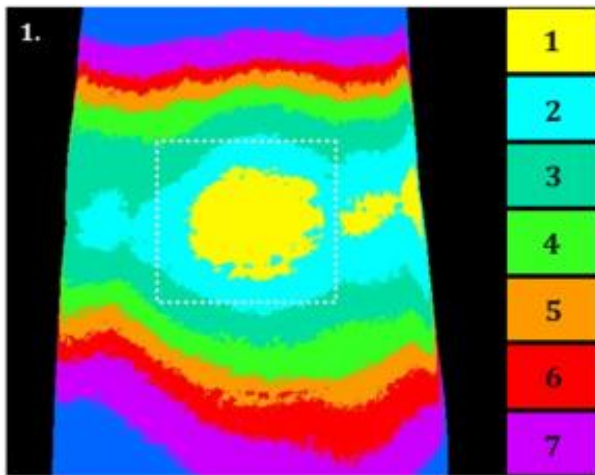


Abbildung 11c: 22-jährige gesunde Probandin ohne Arthralgien, Darstellung des PIP-Gelenks 2 rechts mit einem *Lichtscan*-Score von 1; Quelle: © Charité, CCM

1.4 Zielsetzung der (ausgewählten) Arbeiten

Das Ziel der ausgewählten Arbeiten, die dieser Habilitationsschrift zugrunde gelegt werden, ist:

- die Bedeutung des Xiralite® -Verfahrens (*Rheumascan*) und des lichtoptischen Untersuchungsverfahrens (*Lichtscan*) im Erkennen von frühen entzündlichen Gelenkveränderungen aufzuzeigen, u.a. im Vergleich zur Arthrosonographie,
- den Beitrag der genannten bildgebenden Verfahren bei der Differentialdiagnose von Gelenkbeschwerden an den Händen zu nennen und
- den Stellenwert der Arthrosonographie (v.a. der Kontrastmittel-gestützten Arthrosonographie) in der Therapieüberwachung herauszuarbeiten.

Wie eingangs erwähnt, kann eine Unterscheidung der drei vorgestellten Krankheitsbilder RA, PsoA und (aktivierte) OA für den Kliniker eine große Herausforderung darstellen. Eine *primär entzündliche* Gelenkerkrankung (RA; PsoA) sollte so schnell wie möglich diagnostiziert und nach dem „treat to target“-Prinzip therapiert werden (optimal im sog. „window of opportunity“, d.h. kurze Zeit nach Symptombeginn), so dass keine (weiteren) Gelenkdestruktionen auftreten und mögliche Funktionsverluste vermieden werden [7]. Insbesondere im Zeitalter der Biologika-Therapien ist eine optimale Patientenversorgung prinzipiell möglich – vorausgesetzt, die (richtige) Diagnose wird zeitnah gestellt.

Erste Studien zum Einsatz immunmodulierender Verfahren auch zur Behandlung der erosiven, d.h. aktivierten OA, sind in der Erprobung [41]; entsprechende Langzeitergebnisse stehen jedoch noch aus. Für die OA existieren bisher keine zugelassenen spezifischen Systemtherapien (s.o.).

Die vorgestellten bildgebenden Verfahren können einen entscheidenden Beitrag dazu leisten, die Ursache von Gelenkbeschwerden an den Händen herauszufinden; mit Hilfe dieser Verfahren kann die richtige Diagnose frühzeitig gestellt werden. Des Weiteren können sie zum Ablesen einer Therapieantwort (sog. Therapiemonitoring) verwendet werden, was insbesondere in der letzten vorgestellten Studie für die Arthrosonographie (v.a. für die Kontrastmittel-gestützte Arthrosonographie – im Vergleich zur MRT) gezeigt wird. Damit könnte den genannten Verfahren, insbesondere in der Frühdiagnostik, eine vielversprechende Bedeutung zukommen.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Untersuchungen von Entzündungen bei Patienten mit Arthritis mittels einer neuen in vivo- fluoreszenzoptischen Bildgebungsmethode

SG Werner, H-E Langer*, **S Ohrndorf***, M Bahner, P Schott, C Schwenke, M Schirner, H Bastian, G Lind-Albrecht, B Kurtz, G-R Burmester, M Backhaus. *Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology*. Ann Rheum Dis 2012;71:504-510. *equal contribution [33]

In tierexperimentellen Arbeiten stellt die Indocyaningrün (ICG) –angereicherte Fluoreszenzbildgebung bereits eine etablierte Methode zur Erfassung der Entzündung dar. Darin konnte bereits ein Zusammenhang zwischen histologisch nachweisbarer Synovitis und positiven Befunden in der Fluoreszenzbildgebung gezeigt werden. Diese Untersuchung stellt die erste in vivo-Vergleichsstudie der fluoreszenzoptischen Bildgebungsmethode mit anderen bildgebenden Verfahren bei Menschen mit Arthritis dar.

Insgesamt wurden 252 Untersuchungen mittels der neuen in vivo-fluoreszenzoptischen Bildgebungsmethode im sog. Xiralite® -Verfahren durchgeführt und mit den Befunden der klinischen Untersuchung, der Arthrosonographie und der Magnetresonanztomographie (MRT) bei Patienten mit Arthritis im Bereich der Hände verglichen.

Für die Standardisierung der Fluoreszenzbildgebung wurden drei Phasen definiert und ausgewertet. Im Vergleich zur MRT hatte die Fluoreszenzbildgebung eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 54%; die Spezifität in Phase 1 betrug 94%. Die Übereinstimmungsraten der Fluoreszenzbildgebung zum klinischen Untersuchungsbefund ergaben 88%, zur Arthrosonographie im B-Bild 64%, zur Arthrosonographie im Power Doppler-Modus 88% und zur MRT 83% - in Abhängigkeit von der Phase in der Fluoreszenzbildgebung. Die fluoreszenzoptische Bildgebungsmethode zeigte insgesamt höhere Raten positiver Befunde im Vergleich zur klinischen Untersuchung, zur Arthrosonographie als auch zur MRT. Bezogen auf die untersuchten Patientenkohorten zeigten die Ergebnisse in der Fluoreszenzbildgebung signifikante Korrelationen zum Disease Activity Score 28 (DAS28; $r=0,41$), zur Arthrosonographie ($r=0,40$) und zum RAMRIS (Rheumatoid Arthritis MRI Score; $r=0,56$).

Es konnten mittels Fluoreszenzbildgebung 97,8% Normalbefunde in der gesunden Kontrolle erhoben werden.

Zusammenfassend ist die neue in-vivo fluoreszenzoptische Bildgebungsmethode sensitiv bei der Detektion von Entzündungen bei Arthritis-Patienten. Sie zeigte eine höhere Sensitivität im Vergleich zur klinischen Untersuchung sowie gute Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchung, der Arthrosonographie im Power Doppler-Modus sowie der MRT mit einer höheren Rate an positiven Befunden. Eine aussagekräftige Interpretation der

Fluoreszenzbildgebungsbefunde erfordert eine separate Untersuchung aller drei definierten Phasen. Für die Erkennung von Synovitis und Tenosynovitis erscheint damit die Fluoreszenzbildgebung genauso informativ zu sein wie die Arthrosonographie als auch die MRT.

<http://ard.bmj.com/content/71/4/504.long>

2.2 Nahinfrarot-fluoreszenzoptische Bildgebung bei der frühen rheumatoiden Arthritis: ein Vergleich zur Magnetresonanztomographie und zum Ultraschall

M Krohn, S Ohrndorf, SG Werner, B Schicke, G-R Burmester, B Hamm, M Backhaus, K-GA Hermann. *Near-infrared Fluorescence Optical Imaging in Early Rheumatoid Arthritis: A Comparison to Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography*. *J Rheumatol* 2015;42:1112-1118. [35]

Die Nahinfrarot-fluoreszenzoptische Bildgebung stellt ein neues Verfahren in der Untersuchung verschiedener Arthritisformen dar. In dieser Studie wurde die fluoreszenzoptische Bildgebung durch den Vergleich mit der MRT sowie der Arthrosonographie (im B-Bild und Power Doppler-Modus) bei Patienten mit einer frühen Rheumatoiden Arthritis (mittlere Krankheitsdauer 5.6 ± 3.2 Monate, Rangweite 1-11 Monate) validiert. Dazu wurden beide Hände von $n=31$ Patienten mittels fluoreszenzoptischer Bildgebung, MRT und Arthrosonographie untersucht. Durch die genannten bildgebenden Verfahren wurden das Handgelenk und die Fingergelenke MCP 2-5 und PIP 2-5 hinsichtlich Synovitis auf einer Skala von 0-3 untersucht. Sensitivität und Spezifität der Fluoreszenzbildgebung wurde im Vergleich zu den Referenzmethoden MRT und Arthrosonographie berechnet, wobei in der Fluoreszenzbildgebung zwischen drei Phasen – in Abhängigkeit von der Indocyaningrün (ICG)-Anflutung – unterschieden wurde. Ferner wurden Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) berechnet, um die Übereinstimmung zwischen Fluoreszenzbildgebung mit MRT bzw. Arthrosonographie zu ermitteln.

Insgesamt wurden 279 Gelenke, davon 31 Handgelenke, 124 MCP- und 124 PIP-Gelenke, untersucht. Mit der MRT als Referenzmethode ergab sich für die Fluoreszenzbildgebung eine Sensitivität bzw. Spezifität von 0,81 bzw. 0,00, 0,49 bzw. 0,84 und 0,86 bzw. 0,38 für die Detektion einer Synovitis im Handgelenk, in den MCP- und PIP-Gelenken. Unter Anwendung des Power Doppler-Ultraschalls als Referenzmethode ergab sich für die Fluoreszenzbildgebung eine höhere Sensitivität und eine niedrigere Spezifität – außer für das Erkennen einer Synovitis in den MCP-Gelenken (0,88 bzw. 0,15, 0,81 bzw. 0,76, 1,0 bzw. 0,27). Die Phase 2 in der Fluoreszenzbildgebung war diejenige mit der höchsten Sensitivität, während für die Phase 1 die höchsten Spezifitäten berechnet werden konnten. Die beste Übereinstimmung der Fluoreszenzbildgebung ergab sich zum Power Doppler-Ultraschall, vor allem bezüglich der Erkennung von Synovitis in den MCP- und PIP-Gelenken (ICC von 0,57 bzw. von 0,53), wohingegen die Korrelationswerte/ICC zur MRT geringer waren.

Zusammenfassend stellt die fluoreszenzoptische Bildgebungsmethode ein interessantes neues Verfahren in der Untersuchung von Patienten mit einer frühen Rheumatoiden Arthritis dar, obwohl diese Studie gewisse Limitationen hinsichtlich der Detektion von Synovitis

aufzeigt. Zukünftige Forschungsstudien sind sicherlich notwendig, um das gesamte diagnostische Potential dieses neuen Verfahrens zu erfassen.

<http://www.jrheum.org/content/42/7/1112.long>

2.3 Die Analyse der Verteilung und Ausprägung von Entzündung bei Patienten mit einer Osteoarthrose im Vergleich zur Rheumatoiden Arthritis mittels ICG angereicherter fluoreszenzoptischer Bildgebung und Arthrosonographie: eine Pilotstudie

A-M Glimm, SG Werner, GR Burmester, M Backhaus, **S Ohrndorf**. *Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by ICG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study*. Ann Rheum Dis 2015 Published Online First on August 26, 2015 as 10.1136/annrheumdis-2015-207345. [36]

Bei der RA sind vor allem die Handgelenke sowie die Fingergrund- (MCP) und -mittelgelenke (PIP) von einer Synovitis betroffen. Bei der OA der Hände kommt eine (mögliche) Aktivierung insbesondere in den PIP als auch Fingerendgelenken (DIP) vor. Entzündliche Gelenkveränderungen können mittels fluoreszenzoptischer Bildgebung sowie durch die Arthrosonographie (B-Bild und Power Doppler) detektiert werden.

In dieser Studie wurden sowohl die Ausprägung als auch die Verteilung von entzündlichen Gelenkveränderungen im Bereich von Hand- und Fingergelenken bei Patienten mit RA als auch OA miteinander verglichen; dabei wurde jeweils die klinisch (hinsichtlich Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit) im Vordergrund stehende Hand durch beide Verfahren untersucht. Insgesamt wurden 1.170 Gelenke (Handgelenk, MCP, PIP, DIP) von n=67 RA-Patienten und n=23 OA-Patienten untersucht. Der Grad der Entzündung für beide Verfahren wurde auf einer Skala von 0-3 beschrieben.

Bei der RA wurden vor allem die Hand- und MCP-Gelenke mittels Arthrosonographie als entzündlich verändert erfasst, während bei der OA die DIP-Gelenke stärker entzündet waren. Dieses konnte entsprechend - in Abhängigkeit von der ausgewerteten Phase - auch durch die Fluoreszenzbildgebung gezeigt werden.

Zusammenfassend konnten damit beide Verfahren entzündliche Veränderungen – sowohl bei der RA als auch bei der OA der Hände – detektieren, so dass folglich auch bei der OA eine entzündliche Komponente eine wichtige Rolle spielt. Die unterschiedliche Verteilung von entzündlichen Veränderungen als auch verschiedenen (Phasen-abhängigen) Mustern in der Fluoreszenzbildgebung machen einerseits möglich, entzündliche Prozesse (auch bei der OA) zu erfassen als auch differentialdiagnostisch beide Erkrankungen (RA vs. OA) voneinander zu unterscheiden.

<http://ard.bmj.com/content/75/3/566.long>

2.4 Vergleich der lichtoptischen Bildgebung mit der Arthrosonographie und der klinischen Untersuchung in der Erhebung der entzündlichen Aktivität der proximalen Interphalangealgelenke bei der Rheumatoiden Arthritis und Osteoarthrose

I Amitai, S Werner, B Schicke, G-R Burmester, O Minet, U Zabarylo, M Backhaus, **S Ohrndorf**. *Comparison of Photo Optical Imaging with Musculoskeletal Ultrasound and Clinical Examination in the Assessment of Inflammatory Activity in Proximal Interphalangeal Joints in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis*. J Rheumatol 2015;42;1595-1602. [42]

Der Lichtscan stellt ein neues lichtoptisches Verfahren zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität in den proximalen Interphalangealgelenken (PIP) dar und ist gleichzeitig kostengünstig als auch nicht invasiv.

Inhalt dieser Studie war der Vergleich des lichtoptischen Verfahrens (POI; *Lichtscan*) mit der Arthrosonographie (US), der klinischen Untersuchung (CE) sowie der klinischen Krankheitsaktivität (DAS28 – nur für die RA) bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA), Osteoarthrose (OA) und einer gesunden Kontrollgruppe.

Insgesamt wurden n=696 PIP-Gelenke von 87 Probanden (70 Frauen, Durchschnittsalter 49±19 Jahre, Rangweite 22-86) untersucht, von denen 38 Patienten eine RA und 21 Patienten eine OA hatten sowie 28 Gesunde als Kontrollgruppe dienten. Alle Probanden wurden klinisch hinsichtlich druckschmerzhafter bzw. geschwollener Gelenke untersucht. Der DAS28 wurde für die RA-Patienten ermittelt. Außerdem erfolgten US-Untersuchungen im B-Bild (GSUS) sowie Power Doppler-Modus (PDUS) von allen PIP-Gelenken (palmar und dorsale Schnittebene). Ein semiquantitativer Synovialitis-Summen-Score wurde für GSUS und PDUS für die jeweils palmar und dorsale Ansicht (Rangweite 0-24) sowie ein Gesamt-Score (Rangweite 0-48) erhoben.

Es wurden alle PIP-Gelenke der eingeschlossenen Patienten mittels *Lichtscan* untersucht, indem jedes einzelne PIP-Gelenk mit Hilfe einer Laserdiode mit drei unterschiedlichen Wellenlängen (670, 820 und 904 nm) durchleuchtet wurde und das Streulicht von einer Charge-coupled Device (CCD) Kamera in einem 2-dimensionalen Muster aufgenommen worden ist. Die schwarz-weißen Bitmaps mit einer Tiefe von 8 Bits wurden dann in eine Falschfarbendarstellung übersetzt und mit einer nichtlokalen Bildsegmentationsmethode analysiert. Für die jeweils 8 PIP-Gelenke pro Patient wurde ein *Lichtscan*-Summen-Score zur besseren Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen des Gelenkulterschalls ermittelt. Des Weiteren wurden Korrelationskoeffizienten berechnet sowie ROC-Analysen durchgeführt.

Aus den Analysen der Gesamtkohorte (RA, OA, Gesunde) ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Mittelwert des *Lichtscan*-Summen-Scores und dem Mittelwert des

GSUS Summen-Scores ($r=0,473$; $p<0,01$) sowie PDUS Summen-Scores ($r=0,486$; $p<0,01$). Es fand sich keine Korrelation zwischen *Lichtscan*-Score und DAS28.

Die *Lichtscan*-Summen-Scores waren bei den gesunden Probanden signifikant niedriger als bei den Patienten mit RA oder OA ($p<0,01$). Mit Hilfe von ROC-Analysen konnte für den Mittelwert vom *Lichtscan*-Summen-Score eine bessere Sensitivität und Spezifität ($AUC=0,879$) ermittelt werden als dieser für GSUS ($AUC=0,797$) und PDUS ($AUC=0,67$) war – im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen krank (RA, OA) und gesund (Kontrollkohorte). Die Übereinstimmungsraten waren zwischen POI und GSUS bis zu 79%, zwischen POI und PDUS bis zu 92% und zwischen POI und CE bis zu 66%.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie stellt das neue *Lichtscan*-Verfahren ein geeignetes Instrument zur Evaluation der Entzündungsaktivität bei Patienten mit RA und OA dar. Die beste Korrelation vom Mittelwert des *Lichtscan*-Summen-Scores ergab sich im Vergleich zum Mittelwert des Synovialitis-Summen-Scores für PDUS. Eine weitere Validierung des *Lichtscans* ist aufgrund der relativ niedrigen Fallzahl dieser Studie erforderlich.

<http://www.jrheum.org/content/42/9/1595.long>

2.5 Kontrastmittelgestützter Gelenkulterschall ist sensitiver als B-Bild und Power Doppler-Ultraschall – im Vergleich zur MRT als Referenzmethode – im Therapiemonitoring von Patienten mit Rheumatoider Arthritis

S Ohrndorf, A Hensch, L Naumann, K-G A Hermann, C Scheurig-Münkler, S Meier, G-R Burmester, M Backhaus. *Contrast-Enhanced Ultrasonography is More Sensitive Than Grayscale and Power Doppler Ultrasonography Compared to MRI in Therapy Monitoring of Rheumatoid Arthritis Patients*. *Ultraschall in Med* 2011;32:E38-E44. [23]

Diese Studie umfasste die Untersuchung von Hand- und den Fingergelenken MCP 2-5 und PIP 2-5 einer kleinen Kohorte von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) mittels B-Bild, Power Doppler und Kontrastmittel-gestütztem Ultraschall (US) und den Vergleich dieser Befunde mit MRT-, klinischen (DAS28) und Labordaten (BSG; CRP). Die verschiedenen Gelenkulterschall-Verfahren wurden an Baseline, d.h. vor Therapieumstellung (t0), sowie nach 3, 6 und 12 Monaten (t12) angewendet und MRT-Untersuchungen zum t0- und t12-Zeitpunkt durchgeführt (jeweils von der klinisch im Vordergrund stehenden Hand). Die MRT-Ergebnisse wurden als Referenzstandard betrachtet. Mittels Kontrastmittel-gestütztem US wurde die klinisch am stärksten betroffene Gelenkregion untersucht. Synovialitis-Summscores wurden aus dem semiquantitativ erhobenen Befund (0-3; jeweils im B-Bild und Power Doppler-US) der untersuchten Hand- und Fingergelenkregionen (dorsal und palmar) gebildet. Der Kontrastmittel-gestützte US wurde mittels dreier Methoden ausgewertet: Kontrastanreicherung, Slope und semiquantitativ (0-3), die untereinander, zum B-Bild-Ultraschall, zum CRP als auch zur MRT (hier mit den höchsten Korrelationskoeffizienten, $r=0,56$, $r=0,55$, $r=0,57$; jeweils $p<0,05$) signifikant korrelierten. Im B-Bild zeigte die palmare Fingergelenksregion signifikant häufiger eine Synovialitis als die dorsale Seite ($p=0,001$). Die untersuchten Handgelenke präsentierten im Power Doppler- Ultraschall häufiger von dorsal eine entzündliche Aktivität ($p=0,0004$). In den Verlaufsuntersuchungen korrelierten die Ergebnisse des B-Bild- und Power Doppler-Ultraschalls signifikant. Zusammenfassend geht aus den Ergebnissen dieser Studie hervor, dass B-Bild, Power Doppler und Kontrastmittel-gestützter US gute Methoden zur Verlaufsuntersuchung einer Synovialitis an den Hand- und Fingergelenken bei Patienten mit RA sind, von denen der Kontrastmittel-gestützte US, im Vergleich zur MRT, am sensitivsten ist. Die vorgestellten bildgebenden Methoden konnten die Antwort auf eine Therapieumstellung (u.a. auf eine Therapie mit einem TNF α -Inhibitor) adäquat widerspiegeln.

<http://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1281770>

3 Diskussion

Die vorgestellten Arbeiten [23, 33, 35, 36, 41] stellen erste Validierungsstudien des *Rheumascan*- als auch des *Lichtscan*-Verfahrens dar, die insgesamt gute Übereinstimmungen im Vergleich zur Arthrosonographie (im B-Bild bzw. Power Doppler) als auch zur MRT (*hier*: Vergleich nur zum *Rheumascan*) aufzeigten.

Zusammenfassend konnten für das *Rheumascan*-Verfahren im Vergleich zur MRT eine Sensitivität hinsichtlich der Detektion von entzündlicher Gelenkaktivität (Synovitis bzw. Tenosynovitis) von insgesamt 76% und eine Spezifität von 54% ermittelt werden, wobei die Spezifität für die Phase 1 mit 94% am höchsten war [33]. Aus den Studienergebnissen von Krohn M et al. ergab sich für das *Rheumascan*-Verfahren die höchste Spezifität ebenfalls in der Phase 1; der Vergleich der *Rheumascan*-Ergebnisse auf Gelenkebene (Handgelenk, MCP, PIP) zeigte im Vergleich zur MRT die höchsten Spezifitäten für das Erkennen von Synovitis in den MCP-Gelenken mit 84% und in den PIP-Gelenken mit 83%. Hierzu ähnliche Ergebnisse konnten für das *Rheumascan*-Verfahren im Vergleich zum PD-Ultraschall ermittelt werden, wobei die Sensitivität hinsichtlich einer Synovitis auf MCP-Ebene für den *Rheumascan* mit 81% deutlich höher lag als im Vergleich zur MRT (49%) und die Spezifität auf PIP-Ebene deutlich geringer war (27%) [35]. Aus der vorgestellten Studie von Glimm et al., in der RA- als auch OA-Patienten mittels *Rheumascan* untersucht worden sind, ergab sich, dass bei der OA – im Vergleich zur RA – entzündliche Prozesse ebenfalls eine wichtige Rolle spielen und dass anhand unterschiedlicher ICG-Anreicherung sowie verschiedener Befallsmuster beide Erkrankungen (RA und OA) gut voneinander zu unterscheiden sind. Damit wird der *Rheumascan* zukünftig auch eine Bedeutung in der Differentialdiagnostik von rheumatischen Gelenkerkrankungen erlangen [36].

Insgesamt ergaben sich in den vorgestellten Studien im *Rheumascan* mehr positive (pathologische) Ergebnisse – im Vergleich zur Arthrosonographie und zur MRT [33, 35]. Damit hat das *Rheumascan*-Verfahren großes Potential, als Frühdiagnostikum im Sinne eines Screening-Verfahrens zur Darstellung einer subklinischen Entzündung Anwendung zu finden. Bereits im frühen Stadium einer Arthritis kommt es zur Neoangiogenese und zur Hypervaskularisation in entzündlich veränderten Gelenk- und Sehnenstrukturen [43], die im weiteren Verlauf der Erkrankung für die destruktiven Gelenkveränderungen verantwortlich gemacht werden [44]. Möglicherweise kann dies mittels des FOI-Verfahrens frühzeitiger als mit MRT und US sichtbar gemacht werden. Entsprechende Ergebnisse zeigten sich in einer weiteren Publikation von Werner et al.; hier wurde eine Früharthritis-Kohorte mittels *Rheumascan* auf entzündliche Gelenk- und Sehnenveränderungen untersucht und deren Ergebnisse mit denen des MRT verglichen. Auch hier wurden mehr positive Ergebnisse per FOI detektiert [34]. Jedoch wird damit auch die Frage aufgeworfen, ob diese Befunde falsch positiv und durch ggf. vorhandene Einflussfaktoren, die die Durchblutung beeinflussen

(Rauchen, arterielle Hypertonie, mechanische Belastung etc.) bedingt sind. Möglicherweise führen auch zusätzlich bestehende Hautveränderungen, wie sie vor allem bei der PsoA u.a. im Bereich der Hände zu finden sind, zu Anreicherungen, die Gelenk- bzw. Sehnenveränderungen suggerieren [45]. Weitere Untersuchungen dazu stehen noch aus.

Die Spezifität von FOI in der Detektion von Entzündung (Synovitis bzw. Tenosynovitis) in Abhängigkeit von der Phase betrug 94% (Phase 1) bzw. 89% (Phase 3) im Vergleich zur MRT, und 90% (Phase 1) bzw. 69% (Phase 3) im Vergleich zum power Doppler-US [33]. In Abhängigkeit vom untersuchten Gelenk konnte per FOI die höchste Spezifität für die Detektion von Synovitis in den MCP-Gelenken (im Vergleich zur MRT) gefunden werden (s.o.) [35]. Damit ist eine phasenspezifische Auswertung nach genanntem Verfahren mit besonderer Beachtung der Phase 1 (höchste Spezifität sowohl im Vergleich zum Power Doppler US als auch zur MRT) unbedingt zu empfehlen. Die Phase 1 entspricht am ehesten einer entzündlich aktiven (floriden) Erkrankung; anhand dieser ist eine Therapieantwort damit wahrscheinlich am besten abzulesen. Größere (Folge-)Studien, die eine Verwendung des Xiralite® -Verfahrens in der phasenweisen Auswertung an einer homogenen Erkrankungsgruppe (z.B. nur RA oder nur PsoA) zur Therapieüberwachung untersuchen, existieren derzeit jedoch noch nicht, werden aber u.a. von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt. Eine Verlaufsstudie (6 Monate Beobachtungszeit) zum Xiralite® -Verfahren, in der eine kleine Patientengruppe von undifferenzierten Arthritiden (n=28) untersucht wurde, ist kürzlich publiziert worden; hier wurde zur Xiralite® -Auswertung eine spezielle, von der Arbeitsgruppe eigens entwickelte Software benutzt, die uns bei unseren bisherigen Auswertungen nicht zur Verfügung stand. Es fanden sich hohe Korrelationen der *Rheumascan*-Ergebnisse im Vergleich zur dynamischen MRT [46].

Die unterschiedlich starke phasenbezogene Anreicherung im Xiralite® kann auch zur Differentialdiagnostik herangezogen werden, da mehr Anreicherungen in der Phase 1 (mit stärkerer Aktivität im FOIAS) bei Patienten mit einer RA im Vergleich zur OA gesehen werden konnten [36]. Außerdem ist natürlich das Gelenkbefallsmuster hilfreich in der Differentialdiagnose der RA zur OA. Dementsprechend zeigten DIP-Gelenke in der OA-Kohorte, im Vergleich zur RA-Kohorte, eine stärkere Anreicherung im FOI [36]. Ferner konnten in der von Werner et al. [33] publizierten Arbeit krankheitsspezifische Veränderungen für die PsoA herausgearbeitet werden: das Xiralite® -Verfahren zeigte bei Patienten mit einer PsoA in 94% ein typisches dreieckiges, bogenförmiges Muster, welches vom Nagel zum DIP-Gelenk zieht. Bei Patienten mit einer RA wurde dieses Phänomen nur in 21% der Fälle beobachtet. Das Xiralite® -Verfahren kann damit auch hier zur Differentialdiagnostik herangezogen werden, da sich dadurch auf eine Beteiligung des sog. Nagel-Enthesen-Komplex bei der PsoA schließen lässt. Weitere diesbezügliche Untersuchungen in größeren Vergleichskohorten stehen noch aus.

In der vorgestellten Studie zum *Lichtscan*-Verfahren wurden Patienten mit RA, OA und gesunde Kontrollen eingeschlossen. Es konnten zum einen signifikante Korrelationen im Vergleich der *Lichtscan*-Scores mit den Synovitis-Scores im Ultraschall (B-Bild $r=0,473$; PD $r=0,486$; $p<0,01$) ermittelt werden. Zum anderen war es uns mithilfe von ROC-Analysen möglich zu zeigen, dass mittels *Lichtscan*-Verfahren (und durch die Entwicklung eines Cut-offs) ein von Synovitis betroffenes PIP-Gelenk (krank) besser von einem nicht entzündeten PIP-Gelenk (gesund) unterschieden werden konnte (AUC=0,87 für den *Lichtscan*-Score) als mit Hilfe von Ultraschall im B-Bild (AUC=0,797) und im PD-Modus (AUC=0,67). Demgegenüber konnten jedoch die beiden untersuchten Erkrankungen (RA vs. OA) durch den *Lichtscan*-Befund nicht voneinander differenziert werden. Dies war zum einen auf die relativ kleinen eingeschlossenen Kohorten ($n=38$ RA Patienten und $n=21$ OA Patienten) zurückzuführen und zum anderen auf die Tatsache, dass 21% ($n=8$) der eingeschlossenen RA-Patienten in klinischer Remission (DAS28 $<2,6$) waren. Insgesamt konnten aber für das *Lichtscan*-Verfahren – im Vergleich zum B-Bild als auch zum PD-Ultraschall – höhere Sensitivitäten und Spezifitäten in der Erkennung einer Synovitis ermittelt werden [42]. Perspektivisch könnte dieses Verfahren damit ebenfalls als Frühdiagnostikum entzündlicher Gelenkprozesse (bisher nur in der Untersuchung von PIP-Gelenken erprobt) Anwendung finden, insbesondere auch, da es sich hierbei um ein nur gering zeitintensives und vor allem ein nicht-invasives Verfahren handelt.

Im Gegensatz dazu stellt die Kontrastmittel-gestützte Gelenksonographie ein Verfahren dar, welches auf die intravenöse Applikation des Kontrastmittels Sonovue® angewiesen ist, weshalb es möglicherweise bisher in der peripheren Arthritis-Diagnostik und Verlaufskontrolle keine Routineanwendung in den klinischen rheumatologischen Praxisalltag gefunden hat (im Gegensatz zur Kontrastmittel-gestützten Lebersonographie), da andere nicht-invasive Verfahren vorgezogen werden. Außerdem ist die Untersuchung von nur einer Gelenkregion (zur selben Zeit) nach i.v. Gabe von Sonovue® eine technische Limitation des Verfahrens. In der dazu vorgestellten Arbeit stellte der Kontrastmittel-gestützte Gelenk-ultraschall – in Korrelation zur MRT – das sensitivste Verfahren, im Vergleich zur B-Bild sowie PD-Sonographie, dar [23] und hätte damit ebenfalls Potential, in der Frühdiagnostik entzündlicher Gelenkerkrankungen eingesetzt zu werden.

Zusammenfassend können die vorgestellten bildgebenden Verfahren einen entscheidenden Beitrag in der Früh- und Differentialdiagnostik von primär und sekundär entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen leisten.

4 Zusammenfassung

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorgestellten Arbeiten stellen die genannten Verfahren *Rheumascan*, *Lichtscan* als auch die Arthrosonographie (insbesondere die Kontrastmittelgestützte Sonographie) interessante und vielversprechende neue Verfahren in der Frühdiagnostik, Differentialdiagnostik als auch im Therapiemonitoring entzündlicher sowie primär nicht-entzündlicher Gelenkerkrankungen dar.

Anhand der vorgestellten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass das *Rheumascan*-Verfahren ein sensitives Verfahren in der Detektion von entzündlichen Gelenkveränderungen (Synovitis bzw. Tenosynovitis) darstellt, und sich im Vergleich mit etablierten bildgebenden rheumatologischen Untersuchungsverfahren (wie MRT und Gelenkulterschall) gute Übereinstimmungen finden lassen (in Abhängigkeit von der Phase und der untersuchten Gelenkregion). Außerdem kann es nach den bisherigen Ergebnissen in der Differentialdiagnostik entzündlicher Gelenkerkrankungen, wie RA, PsoA und (aktivierte) OA, hilfreich sein.

Aus den Ergebnissen zum *Lichtscan*-Verfahren kann geschlussfolgert werden, dass die Methode ebenfalls sensitiver im Erkennen von einem entzündlich veränderten Gelenk (hier: PIP-Gelenk) ist als der Gelenkulterschall (im B- und PD-Modus), wodurch das *Lichtscan*-Verfahren ebenfalls vor allem in der Früharthritis-Diagnostik Anwendung finden könnte, insbesondere, da es sich um ein nicht-invasives und schnelles Verfahren handelt. Außerdem kann mittels *Lichtscan* ein entzündetes Gelenk eindeutig von einem gesunden Gelenk unterschieden werden, was anhand von Cut-off Berechnungen für den *Lichtscan*-Score gezeigt werden konnte. Eine Weiterentwicklung des Verfahrens, u.a. zur Untersuchung anderer Gelenke (z.B. MCP-Gelenke, Handgelenke, etc.) steht noch aus.

Weitere Validierungsstudien der genannten Verfahren, insbesondere des *Rheumascan*-Verfahrens, werden zurzeit u.a. von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt; die entsprechenden Befunde werden aktuell analysiert.

Die hier vorgestellten innovativen bildgebenden Verfahren haben das Potential, die Patientenversorgung zu optimieren. Im Zuge der immer bedeutender werdenden individualisierten Medizin sind sie ein wichtiger Meilenstein. Ihr Einsatz kann zu einer deutlichen Prognoseverbesserung des Patienten führen, da die zugrundeliegende rheumatische Gelenkerkrankung mithilfe der genannten bildgebenden Verfahren frühzeitig erkannt und damit, falls nötig, sofort therapiert werden kann. Eine schnelle Therapieeinleitung verbessert entscheidend das klinische Outcome des Patienten.

5 Literaturangaben

1. Zink A, Minden K, List SM. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut, Themenheft. 2010;49(06):7-28.
2. Kvamme MK, Lie E, Kvien TK, Kristiansen IS. Two-year direct and indirect costs for patients with inflammatory rheumatic joint diseases: data from real-life follow-up of patients in the NOR-DMARD registry. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1618-27.
3. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81(9):646-56. Epub 2003 Nov 14.
4. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a TASK Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):377-88.
5. Haugen IK, Hammer HB. Role of modern imaging techniques in hand osteoarthritis research and clinical practice. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(2):399.
6. Haugen IK, Mathiessen A, Slatkowsky-Christensen B, et al. Synovitis and radiographic progression in non-erosive and erosive hand osteoarthritis: is erosive hand osteoarthritis a separate inflammatory phenotype? *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(4):647-54.
7. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631-7.
8. Hau M, Schultz H, Tony HP, et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2303-8.
9. Schmidt WA, Volker L, Zacher J, Schlafke M, Ruhnke M, Gromnica-Ihle E. Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(4):439-44.
10. Ohrndorf S. *Arthrosonographie: Langzeitbeurteilung und Inter-reader Reliabilität am Beispiel der rheumatoiden Arthritis.* Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften AG Co.KG. ISBN 978-3-8381-3551-9.

11. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005 Dec;32(12):2485-7.
12. Ohrndorf S, Messerschmidt J, Reiche BE, Burmester GR, Backhaus M. Evaluation of a new erosion score by musculoskeletal ultrasound in patients with rheumatoid arthritis: is US ready for a new erosion score? *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1255-62.
13. Naredo E, Gamero F, Bonilla G, et al. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:881-884
14. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1194-201.
15. Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M, et al. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1163-1169
16. Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, et al. Reliability of the novel 7-joint ultrasound score (US7): results from an inter- and intra-observer study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1238-43
17. Backhaus TM, Ohrndorf S, Kellner H, et al. The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1163-9.
18. Klauser A, Demharter J, De Marchi A, et al. Contrast-enhanced gray-scale sonography in assessment of joint vascularity in rheumatoid arthritis: results from the IACUS study group. *Eur Radiol* 2005;15:2404–10
19. De Zordo T, Mlekusch SP, Feuchtner GM, et al. Review: Value of contrast enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 2007;64:222–30.
20. Terslev L, Torp-Pedersen S, Bang N, et al. Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints before and after use of different contrast agents. *Ann Rheum Dis* 2005;64:824–27.
21. Koch AE. Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:951–62.

22. Bodolay E, Koch AE, Kim J et al. Angiogenesis and chemokines in rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases. *J Cell Mol Med* 2002;6:357–67.
23. Ohrndorf S, Hensch A, Naumann L, et al. Contrast-Enhanced Ultrasonography is More Sensitive Than Grayscale and Power Doppler Ultrasonography Compared to MRI in Therapy Monitoring of Rheumatoid Arthritis Patients. *Ultraschall in Med* 2011;32:E38–E44.
24. Delle Sedie A, Riente L. Psoriatic arthritis: what ultrasound can provide us. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33 (Suppl. 93): S60-S65.
25. Coates LC, Hodgson R, Conaghan PG, Freeston JE. MRI and ultrasonography for diagnosis and monitoring of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(6):805-22.
26. Bandinelli F, Denaro V, Prignano F, Collaku L, Ciancio G, Matucci-Cerinic M. Ultrasonographic wrist and hand abnormalities in early psoriatic arthritis patients: correlation with clinical, dermatological, serological and genetic indices. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:330-35.
27. Grassi W, Gutierrez M. Psoriatic arthritis: need for ultrasound in everyday clinical practice. *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:39-43.
28. Ficjan A, Husic R, Gretler J, et al. Ultrasound composite scores for the assessment of inflammatory and structural pathologies in Psoriatic Arthritis (PsASon-Score). *Arthritis Res Ther.* 2014 Oct. 31;16(5):476.
29. Hermann KG, Ohrndorf S, Werner SG, Finzel S, Backhaus M. [Imaging modalities in psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol.* 2013 Oct;72(8):771-8. German.
30. Kloppenburg M, Boyesen P, Smeets W, et al. Report from the OMERACT hand osteoarthritis special interest group: advances and future research priorities. *J Rheumatol* 2014;41:810-18
31. Werner SG. Implementierung, Standardisierung und Evaluierung einer neuen ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebungstechnologie mit dem Xiralite® -Verfahren zur Entzündungsdiagnostik bei rheumatischen Krankheitsbildern. Dissertation 2012.
32. <http://www.mivenion.com>.

33. Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S, Bahner M, Schott P, Schwenke C, et al. Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):504-10.
34. Werner SG, Langer HE, Schott P, Bahner M, Schwenke C, Lind-Albrecht G, et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence optical imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3036-44.
35. Krohn M, Ohrndorf S, Werner SG, et al. Near-infrared Fluorescence optical imaging in early rheumatoid arthritis: a comparison to magnetic resonance imaging and ultrasonography. *J Rheumatol.* 2015;42:1112-8.
36. Glimm AM, Werner SG, Burmester G, Backhaus M, Ohrndorf S. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by ICG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:566-70
37. Kisten Y, Györi N, Af Klingt E, et al. Detection of clinically manifest and silent synovitis in the hands and wrists by fluorescence optical imaging. *RMD Open.* 2015 Jun 19;1(1):e000106.doi:10.1136/rmdopen-2015-000106.
38. Prapavat V, Runge W, Krause A, Beuthan J, Müller, G. Bestimmung von gewebeoptischen Eigenschaften eines Gelenksystems im Frühstadium der rheumatoiden Arthritis (in vitro). *Minimal Invasive Medizin* 1997;8:7-16.
39. Prapavat V, Runge W, Mans J, Krause A, Beuthan J, Müller G. The development of a finger joint phantom of the optical simulation of early inflammatory rheumatic changes. *Biomed Tech (Berl)* 1997;42 (11):319-26.
40. Genth E, Gromnica-Ihle E, Mathies H, Häntzschel H, Reinhold-Keller E, et al. Qualitätssicherung in der Rheumatologie: Untersuchung des Gelenkpunktates (Synovialanalyse). 2. Auflage. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2007: 30-3.
41. Detert J, Klaus P, Listing J, et al. Hydroxychloroquine in patients with inflammatory and erosive osteoarthritis of the hand (OA TREAT): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014 Oct 27;15:412.doi:
42. Amitai I, Werner S, Schicke B, et al. Comparison of Photo Optical Imaging with Musculoskeletal Ultrasound and Clinical Examination in the Assessment of Inflammatory

Activity in Proximal Interphalangeal Joints in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *J Rheumatol* 2015;42:1595-1602.

43. Kennedy A, Ng CT, Biniiecka M, et al. Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:711-21.

44. Pap T, Distler O. Linking angiogenesis to bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1346-8.

45. Finsterer S, Moog P, Meier R, Thürmel K. 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)*. 2016 Oct; 55(10):1912-4.

46. Meier, R, Thuermel K, Noel PB, et al. Synovitis in patients with early inflammatory arthritis monitored with quantitative analysis of dynamic contrasted-enhanced optical imaging and MR imaging. *Radiology*:Volume 279:Number 1-Januray 2014

6 Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die mich bei der Erstellung meiner Habilitationsschrift unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich Frau Prof. Dr. Backhaus von Herzen danken, da sie mich in den vielen Jahren unserer gemeinsamen Zusammenarbeit uneingeschränkt unterstützt, gefördert und gefordert hat und mir jederzeit großes Vertrauen entgegengebracht hat und die Möglichkeit, mich frei zu entfalten. Mit ihrer Hilfe konnte ich diesen Weg so erfolgreich gehen.

Außerdem fühle ich mich meinem Chef Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester zu großem Dank verpflichtet, der mich in meiner klinischen und wissenschaftlichen Laufbahn mit großem Engagement und großem Interesse unterstützt hat und dies bei meinen kommenden wissenschaftlichen Vorhaben sicherlich weiterhin tun wird.

Herr Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester und Frau Prof. Dr. Backhaus haben mich auch in Bezug auf meine klinische Ausbildung unterstützt. Dafür möchte ich mich ebenfalls herzlich bedanken, denn meine vielseitige klinische Ausbildung und mein wissenschaftliches Interesse haben sich im Laufe der vielen Jahre an dieser Klinik sehr gut ergänzt.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Doktoranden/Doktorandinnen, die ich gemeinsam mit Frau Prof. Backhaus betreut habe und weiterhin betreuen werde; sie haben einen großen Anteil an dem Erfolg und der Qualität unserer Arbeitsgruppe „Imaging“ der Charité. Mein besonderer Dank gilt Anne-Marie Glimm, Stephanie Friedrich, Susanne Lüders, Dr. Magdalena Erdmann-Keding, Dr. Britta-Elena Reiche, Dr. Stephanie Werner, Dr. Isabella Amitai, Dr. Janin Messerschmidt, Dr. André Hensch, Lisa Sprenger, Lisa Rhida Ali Schahrasad, Philipp Oberdorfer, Simon Hertrampf, Juliane Büttner und Marisa Beck für die harmonische und fruchtbare Zusammenarbeit.

Ich bedanke mich ebenfalls ganz herzlich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Rheumatologie.

Ich möchte meinem Lebenspartner Andreas Illmann für seine uneingeschränkte Unterstützung, insbesondere in der Betreuung unserer Tochter Mara, danken, außerdem für seine Geduld und Toleranz mit mir.

Meiner gesamten Familie danke ich ebenfalls von Herzen für die Unterstützung.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift