

Aus der Klinik für  
Rheumatologie und Klinische Immunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

„ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung (Xiralite) bei Psoriasis-  
Arthritis: Klassifikation extraartikulärer Befunde und klinische  
Bedeutung“

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)  
vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Oliver Wiemann  
aus Dormagen

Datum der Promotion: 18.12.2020

## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in „The green nail phenomenon in ICG-enhanced fluorescence optical imaging - a potential tool for the differential diagnosis of psoriatic arthritis“ [erschieden im Jahr 2019 in der Zeitschrift der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie (1)], sowie in „ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung: ein neues diagnostisches Verfahren zur Früherkennung und Therapiekontrolle bei Psoriasis-Arthritis“ [erschieden im Jahr 2016 in der Zeitschrift der Aktuellen Dermatologie (2)].

Weiterhin basieren Anteile der Dissertation auf der Arbeit zu den Abstracts „The extraarticular patterns of ICG-enhanced fluorescence optical imaging in Psoriatic Arthritis“ [erschieden im Abstractband des europäischen Rheumatologenkongresses (EULAR) 2014 im Journal Annals of the Rheumatic Diseases (3)], sowie „Sensitivity and specificity of the “Green Nail“ sign in fluorescence optical imaging in Psoriatic Arthritis“ [erschieden im Abstractband des amerikanischen Rheumatologenkongresses (ACR) 2014 im Journal Arthritis and Rheumatology (4)].

# Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungsverzeichnis.....	5
2	Tabellenverzeichnis .....	7
3	Abkürzungsverzeichnis .....	8
4	Abstract .....	10
5	Einleitung .....	14
6	Aufgabenstellung .....	30
7	Patienten und Methoden.....	31
7.1	Hauptstudie .....	31
7.2	Folgestudie .....	31
7.3	Klinisches Assessment .....	32
7.4	Psoriasisarthritis-Kohorte.....	32
7.5	Systematische morphologische Analyse extraartikulärer FOI-Befunde .....	32
7.6	Statistische Auswertung .....	32
8	Ergebnisse .....	33
8.1	Extraartikuläre morphologische Analyse .....	33
8.1.1	Region: Nagel .....	33
8.1.2	Region: Nagelfalz .....	36
8.1.3	Region: Mittelphalanx.....	37
8.1.4	Region: Grundphalanx .....	39
8.1.5	Region: Handrücken .....	40
8.1.6	Gebiete verminderter Perfusion/Abweichungen vom Phasenablauf .....	42
8.2	Häufigkeitanalyse extraartikulärer Morphologien .....	43
8.2.1	Nagelmuster: „Green Nail“, „Cold Nail“, „Hot Nail“ .....	43
8.2.2	Handrückenmuster: „Archipel“, „Landkarte“, „Insel“ .....	44
8.2.3	„Tonne“ .....	44
8.2.4	„Enthesitis“-Zeichen .....	44
8.2.5	Gebiete von Minderperfusion/Abweichungen vom Phasenablauf.....	44
8.3	Phasenabhängigkeit extraartikulärer Morphologien .....	44
8.4	Extraartikuläre Morphologien und klinische Untersuchung .....	45
8.5	Sensitivität und Spezifität des „Green Nail“ bei der PsA .....	45
9	Diskussion.....	47
9.1	Klassifikationssystem extraartikulärer Befunde .....	47
9.2	Extraartikuläre Signale häufiger bei PsA als bei RA.....	47

9.3	Hochspezifische und spezifische FOI-Muster bei der PsA.....	47
9.4	Klassifikationssystem: Definition von 12 extraartikulären Mustern .....	48
9.5	Psoriasis Arthritis vs. rheumatoide Arthritis.....	49
9.6	„Green Nail“/ „Cold Nail“ .....	49
9.7	„Hot Nail“ .....	52
9.8	„Enthesitis“-Zeichen .....	53
9.9	„Landkarte“ .....	53
9.10	„Archipel“ .....	53
9.11	„Insel“ .....	54
9.12	„Tonne“ .....	54
9.13	„Streifen“, „Pyramide“, „Sanduhr“ .....	55
9.14	Mikrozirkulationsstörung.....	55
9.15	Hinweis auf klinische/subklinische Krankheitsaktivität außerhalb der Gelenke.....	56
9.16	Hinweis auf subklinische Krankheitsaktivität im Bereich der Haut/Nägel .....	57
9.17	Fluoreszenzoptische Bildgebung: Diagnostische Bedeutung bei der PsA/Pso.....	60
9.18	Limitationen .....	60
9.19	Stärken .....	65
10	Tabellen.....	67
10.1	Hauptstudie .....	67
10.2	Folgestudie .....	70
11	Literaturverzeichnis .....	72
12	Eidesstattliche Versicherung.....	79
13	Lebenslauf.....	82
14	Publikationsliste .....	85
15	Danksagung.....	86

# 1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Xiralite Systems .....	19
Abbildung 2: Physiologischer Signalablauf („Film“) beim Gesunden .....	21
Abbildung 3: Physiologischer Phasenablauf beim Gesunden.....	21
Abbildung 4: Floride Rheumatoide Arthritis .....	23
Abbildung 5: „Enthesitis-Zeichen“ .....	25
Abbildung 6: Klassifikation der extraartikulären Muster nach 5 verschiedenen Regionen.....	33
Abbildung 7: „Green Nail“ .....	34
Abbildung 8: „Green Nail“ und „Cold Nail“ .....	35
Abbildung 9: „Hot Nail“ .....	36
Abbildung 10: „Bischofsstab“ .....	37
Abbildung 11: Knochenbezogenes „Tonnen“-Signal .....	38
Abbildung 12: Knochenbezogenes „Streifen“-Signal.....	38
Abbildung 13: „Pyramide“ .....	39
Abbildung 14: „Sanduhr“ .....	39
Abbildung 15: „Archipel“ .....	40
Abbildung 16: „Landkarte“ .....	41
Abbildung 17: „Insel“ .....	42
Abbildung 18: Abweichung vom physiologischen Signalablauf/Mikrozirkulationsstörungen	43
Abbildung 19: Daktylitis.....	55
Abbildung 20: Typische RA mit „Green Nail“ und klinischen Elementen einer Pso.....	59
Abbildung 21: „Green Dot“ .....	62
Abbildung 22: Sekundäre Raynaudsymptomatik.....	62
Abbildung 23: Nagellack .....	63
Abbildung 24: Nagelhämatom .....	63
Abbildung 25: Imitation „Hot Nail“ durch Gelenkbefall.....	64



## 2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Daten der Patientenkohorten (Hauptstudie).....	67
Tabelle 2: Häufigkeitsanalyse extraartikulärer Morphologien.....	68
Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität extraartikulärer Morphologien bei der PsA .....	69
Tabelle 4: Klinische Daten der Patientenkohorten (Folgestudie) .....	70
Tabelle 5: Häufigkeitsanalyse des Green Nail bei verschiedenen entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern .....	70
Tabelle 6 : Sensitivität und Spezifität des „Green Nail“ bei der PsA .....	71

### 3 Abkürzungsverzeichnis

BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CCP	Cyklische Citrullinierte Peptid Antikörper
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DIP-Gelenk	distales Interphalangealgelenk
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
FOI	Fluorescence Optical Imaging
FOIAS	Fluorescence optical imaging activity score
GRAPPA	Group For Research And Assessment Of Psoriasis And Psoriatic Arthritis
ICG	Indocyaningrün
MCP-Gelenke	Metacarpophalangeal-Gelenk
MRT	Magnetresonanztomographie
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis in Clinical Trials
PD	Power-Doppler
PD-Mode	Power-Doppler Modus
PIP-Gelenk	proximales Interphalangealgelenk
PsA	Psoriasisarthritis
Pso	Psoriasis
PVM	Prima-Vista-Modus
RA	Rheumatoide Arthritis
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score
RF	Rheumafaktor
RF- RA	Seronegative Rheumatoide Arthritis
RF+ RA	Seropositive Rheumatoide Arthritis

SJ..... Swollen Joint  
SJC ..... Swollen Joint Count  
SpA..... Spondylarthritis  
TJ.....Tender Joint  
TJC ..... Tender Joint Count  
uA.....undifferenzierte Arthritis

## 4 Abstract<sup>1</sup>

**Hintergrund und Aufgabenstellung:** Die fluoreszenzoptische Bildgebung mit dem Xiraliteverfahren ist ein etabliertes neues bildgebendes Verfahren zur Detektion von Arthritis mittels Darstellung von Störungen der Mikrozirkulation. Bisherige Studien legten den Fokus primär auf die artikulären Befunde. Extraartikuläre fluoreszenzoptische Signale wurden bisher noch nicht systematisch untersucht. In der vorliegenden Dissertation erfolgte eine Analyse extraartikulärer FOI-Muster an einer großen Kohorte von Psoriasisarthritis (PsA) Patienten. Einige Motive wurden identifiziert, welche möglicherweise charakteristisch für die PsA sind. Eines dieser Muster ist der „Green Nail“. In einer fortführenden Arbeit wurde dessen Sensitivität und Spezifität ergänzend untersucht.

**Patienten und Methoden:** 187 PsA-Patienten (241 Xiraliteuntersuchungen) wurden in der Hauptstudie untersucht. Verschiedene FOI-Muster wurden identifiziert, charakterisiert und klassifiziert. 31 Patienten (36 FOI-Sequenzen) mit seropositiver, anti-CCP-positiver rheumatoider Arthritis dienten als Kontrolle. Die ergänzende Auswertung des „Green Nail“ erfolgte an 203 konsekutiven Xiraliteuntersuchungen (n=54 PsA, n=27 RF+ RA, n=59 RF- RA, n=15 uA, n=16 SpA, n=32 andere rheumatische Erkrankungen).

**Ergebnisse:** 12 verschiedene extraartikuläre fluoreszenzoptische Signalanreicherungsmuster konnten in den folgenden Regionen erfasst werden: Nagel, Nagelfalz, Phalangen und Handrücken. Zusätzlich bestanden Abweichungen vom typischen Phasenablauf und Minderperfusionen einzelner Gebiete. Es waren häufiger extraartikuläre Signalintensitäten bei der PsA als bei der RA nachweisbar. Fluoreszenzoptische Muster der Nagelfalz (73 %), sowie der Phalangen (Mittelphalanx: 81 %, Grundphalanx: 66 %) waren am häufigsten bei der PsA nachweisbar. Die Zeichen „Green Nail“ und „Archipel“ waren fast nur bei der PsA vorhanden (97% Spezifität). In der Folgestudie war der „Green Nail“ in 15/54 Patienten mit PsA (28 %), 2/27 RF+ RA (7 %), 9/59 RF- RA (15

---

<sup>1</sup> Teile des Abstracts beinhalten strukturelle/wörtliche Übernahmen aus:

3. Wiemann O, Werner SG, Röver H, Lind-Albrecht G, Mettler S, Backhaus M, Langer HE. The extraarticular patterns of ICG-enhanced fluorescence optical imaging in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(Suppl2):80
4. Wiemann O, Werner SG, Röver H, Lind-Albrecht G, Mettler S, Backhaus M, Langer HE. Sensitivity and specificity of the "Green Nail" sign in fluorescence optical imaging in psoriatic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2014 (zitiert 21.05.2015);66 (Suppl):931.<https://acrabstracts.org>.

%), 3/15 uA (20 %), 2/16 SpA (13 %) und 4/32 mit anderen Diagnosen (13 %) nachweisbar. Es zeigte sich hier eine Sensitivität von 28 % bei einer Spezifität von 87 % für die PsA.

**Diskussion:** Erstmalig wurde ein Klassifikationssystem entwickelt, welches die standardisierte Erfassung extraartikulärer Signalintensitäten ermöglicht. Es konnten spezifische und hochspezifische Zeichen für die PsA nachgewiesen werden. Der „Green Nail“ und das „Archipel“-Zeichen, welche mit dem Nagel und der Haut assoziiert sind, könnten möglicherweise subklinische Krankheitsaktivität der Psoriasis widerspiegeln. Der „Green Nail“ könnte Ausdruck einer Mikrozirkulationsstörung im Bereich des Nagelbettes sein. Diese Studie unterstreicht die Annahme, dass extraartikuläre FOI-Signalintensitäten eine wichtige Rolle für die Diagnose der PsA spielen und mögliche Hinweise hinsichtlich Frühdiagnostik/Differentialdiagnostik liefern.

## Abstract<sup>2</sup>

**Background and objectives:** ICG-enhanced fluorescence optical imaging (FOI) is an established novel technology for the detection of inflammation in arthritis by displaying disturbances in microcirculation. Previous work was mainly focused on articular findings. Extraarticular FOI signals have not yet been studied systematically. In the present dissertation an analysis of extraarticular FOI patterns in a large cohort of subjects with psoriatic arthritis (PsA) was carried out. Some patterns were identified that may be characteristic for PsA. Focusing on one sign that could have a diagnostic value, we examined the "green nail" in an additional study looking for sensitivity and specificity.

**Patients and methods:** 187 patients with PsA (241 FOI sequences) were examined in the main study. Different FOI patterns were identified, characterized and classified. 31 subjects (36 FOI sequences) with seropositive, anti-CCP-positive rheumatoid arthritis served as control. Additionally the "green nail" was evaluated in 203 consecutive FOI sequences (n=54 PsA, n=27 RF+ RA, n=59 RF- RA, n=15 uA, n=16 SpA, n=32 other rheumatic diseases).

**Results:** Extraarticular FOI signals were identified in the following areas: nail, nailfold, phalanges, dorsal part of the hand. 12 different FOI patterns were differentiated: Additionally there were deviations from the typical course of the phases and areas of reduced perfusion. Extraarticular FOI signals were more common in PsA than in RA. Nailfold (73 %) and phalangeal patterns (middle phalanx: 81 %, proximal phalanx: 66 %) were the most common findings in PsA. The "green nail" and the "archipelago" sign were almost only present in PsA (97 % specificity). In the follow study the "green nail" was present in 15/54 subjects with PsA (28 %), 2/27 RF+ RA (7 %), 9/59 RF- RA (15 %), 3/15 uA (20 %), 2/16 SpA (13 %) and 4/32 other diagnoses (13 %). Correspondingly sensitivity was 28 % and specificity 87 % for PsA.

**Discussion:** This is the first study developing a systematic which enables the systematic diagnosis of FOI morphologies in PsA. There were specific and highly specific signs for PsA. The "green

---

<sup>2</sup> Parts of the abstract contain structural/literal takeovers from:

3. Wiemann O, Werner SG, Röver H, Lind-Albrecht G, Mettler S, Backhaus M, Langer HE. The extraarticular patterns of ICG-enhanced fluorescence optical imaging in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(Suppl2):80
4. Wiemann O, Werner SG, Röver H, Lind-Albrecht G, Mettler S, Backhaus M, Langer HE. Sensitivity and specificity of the "Green Nail" sign in fluorescence optical imaging in psoriatic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2014 (zitiert 21.05.2015);66 (Suppl):931.<https://acrabstracts.org>.

nail” and the “archipelago” sign, which are related to nail and skin, suggest to be subclinical activity of psoriasis. The “green nail” could be an expression of an impaired microvascular function in the nail area. This study underlines the hypothesis that extraarticular FOI signal intensities play an important role for diagnosis of PsA and may provide important additional information for early/differential diagnosis.

## 5 Einleitung

Der Wunsch der Rheumatologie nach Erhalt von Lebensqualität und funktionellem Status Rheumakrankter war bis Anfang des 21. Jahrhunderts häufig nicht dauerhaft realisierbar. Neben dem medikamentösen Einsatz konventioneller Basistherapeutika (DMARD) werden heutzutage hochwirksame biologisch hergestellte DMARDs zur Krankheitsmodifikation bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt. Die Entwicklung dieser Substanzen, die gezielt gegen Strukturen gerichtet sind, die in der Pathogenese entzündlich-rheumatischer Erkrankungen eine Rolle spielen, hat aufgrund der Wirksamkeit zu einem kompletten Umdenken in der Rheumatologie hinsichtlich ihrer Ziele und Möglichkeiten geführt. Das heutige primäre Therapieziel ist der langfristige Erhalt von Gesundheit und Lebensqualität durch Remission oder das Erreichen einer geringeren Krankheitsaktivität (5-7).

Ein Verhindern des radiologischen Fortschreitens der Erkrankung und eine gute Prognose kann jedoch nur durch einen frühzeitigen Einsatz zielgerichteter Therapien gewährleistet werden. Dafür sind eine frühzeitige valide Diagnosestellung sowie eine valide Remissionsbeurteilung unabdingbar (8, 9).

Insbesondere Patienten mit rheumatischen Erkrankungen aus der Gruppe der Spondyloarthritiden besitzen häufig ein deutlich schlechteres Outcome und Therapieansprechen aufgrund verspäteter und nicht valider Diagnosen, zum Teil erst viele Jahre nach Beginn der Symptome (10, 11).

Kennzeichnend für die Gruppe der SpA sind Gemeinsamkeiten, wie die Assoziation mit HLA-B27, eine positive Familienanamnese und gemeinsame klinische Parameter wie eine Sakroiliitis, Spondylitis, Uveitis, Enthesitis, Daktylitis. Das ähnliche klinische Befallsmuster sowie der gemeinsame genetische Hintergrund lassen auf eine ähnliche Pathophysiologie schließen (12).

Eine besondere diagnostische Herausforderung stellt dabei die Diagnosefindung der Psoriasisarthritis dar (13, 14). Es handelt sich um eine chronisch autoinflammatorische Systemerkrankung, welche wahrscheinlich 0,1-1 % der Erwachsenen Bevölkerung und 6-42 % der Patienten mit Psoriasis der Haut betrifft (15). Sie ist durch ein sehr heterogenes Erscheinungsbild mit potenzieller Beteiligung der Wirbelsäule, Gelenke, Gelenkkapseln, Sehnen, Sehnenansätze sowie der Haut inklusive der Nägel gekennzeichnet (16). Heterogen zeigt sich auch der Verlauf mit milden, aber auch potentiell früherosiven schweren Verläufen (15, 17). Neben möglichen massiven Einschränkungen der Funktion und Lebensqualität (15, 18, 19) ist die PsA durch ein erhöhtes Risiko zur

Entwicklung eines metabolischen Syndroms, kardiovaskulärer Komorbidität sowie einer erhöhten Mortalität gekennzeichnet (20-22).

Ein früher Krankheitsbeginn sowie frühe Erosivität stellen ein erhebliches Risiko für einen deutlich schwereren erosiven Verlauf der PsA dar (17). Ein frühzeitiges zielgerichtetes Therapiemanagement ist essentiell (23). Umso wichtiger ist eine frühe Diagnosestellung der PsA.

Die Frühdiagnose und Differentialdiagnose stellen jedoch eine besondere diagnostische Herausforderung dar. Die Heterogenität sowohl der Klinik als auch des Verlaufs, das Fehlen pathognomonischer Laborwerte und der häufig initial schleichende Krankheitsbeginn mit oligoartikulärem Befallsmuster führen nicht selten zu diagnostischen Fallstricken.

Die Diagnose der PsA wird in einem Großteil der Fälle über das Vorhandensein einer Psoriasis der Haut oder der Nägel des Patienten bzw. seiner Familie gestellt (24).

In ca. 20 % der Fälle geht jedoch die Gelenkbeteiligung einer Hautmanifestation der Psoriasis voraus, was eine frühe und valide Diagnosestellung und ein frühes adäquates Therapiemanagement zusätzlich erheblich erschwert (25). Es ist davon auszugehen, dass gerade in dieser Patientengruppe der PsA sine psoriasis eine hohe Dunkelziffer an Nicht-Diagnostizierten bzw. Falsch-Diagnostizierten vorherrscht (14).

In dieser Patientengruppe ist insbesondere die Abgrenzung zur seronegativen rheumatoiden Arthritis häufig nicht eindeutig. Auch Patienten mit einer seronegativen Arthritis, einem polyartikulären Befallsmuster mit einer Schuppenflechte der Haut, sind initial trotz ausführlicher Diagnostik nicht immer sicher zu differenzieren (14, 26).

Nicht vorhandene systemische Entzündungsaktivität (CRP), BSG) trotz teils schwerem erosiven Verlauf führt zu Schwierigkeiten in der Beurteilung des Therapieansprechens und der Remission.

All diese Umstände erfordern umso mehr eine ausführliche hochspezialisierte Diagnostik der PsA, um zum einen essentielle diagnoseweisende Indizien nicht zu verkennen und zum anderen eine valide Beurteilung der Krankheitsaktivität zu erreichen.

Untersuchungsbefunde zeigen sowohl initial als auch im Verlauf häufig keine artikulären Schwellungen aufgrund fehlender exsudativer Synovialitis. Im Vordergrund steht vor allem eine artikuläre und knochenbezogene Druckschmerzhaftigkeit sowie Bewegungsschmerzhaftigkeit aufgrund

von Enthesitiden, Capsulitiden und Osteitiden, welche häufig zu dem Bild der „trockenen Psoriasisarthritis“ führen.

Eine Ausnahme ist die Daktylitis, welche klinisch eine ausgeprägte diffuse Schwellung eines kompletten Fingers oder einer Zehe aufweist. Sie tritt bei 16-42 % der PsA Patienten auf (27). Neben Rückschlüssen hinsichtlich der Prognose (28) ermöglicht diese eine eindeutige Abgrenzung der PsA zur rheumatoiden Arthritis und anderen Arthritiden (24, 26). Leider ist bisher, insbesondere in frühen Stadien der Erkrankung, nicht abzuschätzen, welche PsA-Patienten ein erhöhtes Risiko zur Manifestierung einer Daktylitis besitzen.

Neben der Daktylitis kommt der psoriatischen Manifestation eine besondere diagnostische, therapeutische und prognostische Bedeutung in Bezug auf die PsA zu (14, 29-31). Leider werden jedoch diagnoseweisende Hinweise wie eine Psoriasis der Haut und/oder der Nägel häufiger in der klinischen Routine übersehen (32).

Der psoriatische Nagelbefall ist häufiger mit der PsA assoziiert als die Psoriasis der Haut (15) und in bis zu 80-90 % der Fälle mit der Psoriasisarthritis. Die für die PsA charakteristische Endgelenksbeteiligung der Finger und Zehen ist häufig mit einer Nagelpsoriasis assoziiert (33). Neuere Studien nehmen sogar an, dass der Endgelenksbeteiligung sowie der Nagelpsoriasis möglicherweise eine Enthesitis im Bereich der Nagelfalz vorausgeht (34, 35). Die Nagelpsoriasis scheint somit einen prädiktiven Wert für eine gleichzeitig auftretende PsA zu besitzen (36). Umso wichtiger ist es, frühzeitig in der Diagnostik einer unklaren Arthritis das Augenmerk auf die Nägel zu legen.

Sowohl die Nagelmatrix als auch das Nagelbett können von Psoriasis befallen sein. Dies führt ähnlich wie im Bereich psoriatischer Plaques zu Wachstumsstörungen bzw. Keratinisierungsstörungen. Psoriatische Nagelmatrixveränderungen umfassen Tüpfel, horizontale Vertiefungen, Krümelung, Weißflecken, rote Lunulaspots und Verfärbungen. Psoriatische Nagelbettveränderungen zeigen Ölflecke, Onycholyse, subunguale Keratose und Splinterhämorrhagien (37).

Die Heterogenität der Onychopathia psoriatica lässt auf eine Vielfalt an pathophysiologischen Ursachen und betroffenen Strukturen schließen. Leider wird im Gegensatz zur PsA und Pso die Pathogenese der Nagelpsoriasis weniger verstanden. Gerade in Hinsicht auf die Lebensqualität und gezieltere Therapiemöglichkeiten würde ein intensiveres Verständnis der Pathogenese einen deutlichen Mehrwert erbringen (38).

In jedem Fall ist eine enge Vernetzung von Dermatologie und Rheumatologie von entscheidender Notwendigkeit. Diagnose und Therapieentscheidungen erfordern eine ausführliche, sorgfältige Berücksichtigung aller klinischen Manifestationsformen der PsA, sowohl artikulär als auch extra-artikulär (6, 32).

Die klinische Untersuchung zur Detektion artikulärer und periartikulärer/extraartikulärer Veränderungen ist häufig nicht zielführend. Umso wichtiger ist hier die Bedeutung der bildgebenden Diagnostik, welche die Möglichkeit besitzt, die häufig enorme Diskrepanz entzündlicher Veränderungen in Relation zum klinischen Befund darzustellen.

### **Konventionelle bildgebende Verfahren**

Die Röntgendiagnostik ist aufgrund sehr krankheitsspezifischer Veränderungen von zentraler Bedeutung für die Diagnose PsA (24). Charakteristisch ist das gleichzeitige Vorhandensein sowohl erosiver als auch osteoproliferativer Veränderungen im Bereich der Sehnen und des Knochens. Leider sind muskuloskelettale röntgenologische Veränderungen Ausdruck abgelaufener Entzündungen. Im Bereich der Endphalangen der Finger oder Zehen zeigen sich bei entzündlicher Beteiligung des Knochens im Sinne einer Osteitis häufiger akroosteolytische Veränderungen, welche sehr häufig mit der Nagelpsoriasis assoziiert sind. Sie macht jedoch keine Aussage hinsichtlich aktueller Krankheitsaktivität. Frühstadien der Erkrankung zeigen deshalb häufig einen Normalbefund und werden somit radiologisch nicht erfasst (39, 40).

Mit Hilfe der Arthrosonographie (B-Modus, Power-Doppler-Modus) lassen sich frühzeitig sowohl morphostrukturelle Veränderungen (Erosionen, Osteoproliferationen) als auch akute entzündliche Weichteilveränderungen darstellen, was neben einer validen Einschätzung der Krankheitsaktivität gerade in Bezug auf differentialdiagnostische Überlegungen wichtig sein kann (39, 41). Besonders die frühe Erfassung von Tenosynovitiden und Enthesitiden führt zu einer deutlichen Überlegenheit gegenüber der klinischen Untersuchung bei der PsA (39). Auch zur Darstellung subklinischer Krankheitsaktivität in asymptomatischen Enthesen und Gelenken scheint der Ultraschall geeignet (42). Der Zeitaufwand der Untersuchung erfordert jedoch in der klinischen Routine in der Regel die Fokussierung auf eine begrenzte Anzahl von Gelenken (43).

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) wird als Goldstandard im Nachweis akuter entzündlicher Veränderungen angesehen. Durch valide Darstellung extrasynovialer Veränderungen wie Enthesitis, Capsulitis, Daktylitis sowie Osteitis ist das MRT gut geeignet (26, 44-47), um frühzeitig im Verlauf diagnoseweisende entzündliche Veränderungen der PsA darzustellen. Trotzdem

bestehen in der klinischen Routine Einschränkungen durch z. T. begrenzte Verfügbarkeit, hohe Kosten und lange Untersuchungszeiten. Außerdem setzt die valide Befundung eine große Erfahrung des Untersuchers voraus.

Neben der Arthrosonographie und dem MRT-Verfahren hat sich die fluoreszenzoptische Bildgebung mit dem Indocyaningrün-gestützten Xiraliteverfahren als sehr sensible Diagnostik zur Darstellung akuter Entzündung über die hochauflösende Darstellung von Vaskularität etabliert (48-50).

### **ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung mit dem Xiraliteverfahren**

Schon länger sind fluoreszenzoptische Bildgebungsverfahren mit ICG in verschiedenen medizinischen Feldern, wie z. B. in der Ophthalmologie, Kardiologie, Angiologie oder Hepatologie, zur Perfusionsdiagnostik zugelassen. Insbesondere im Bereich der Ophthalmologie (51, 52) ist die Fluoreszenzangiographie von Netzhaut und Aderhaut zur Diagnostik von Mikroangiopathien wie Mikroaneurysmen und Gefäßproliferationen ein etabliertes Diagnostikum (50).

Voraussetzung für die Anwendung von ICG in der rheumatischen Entzündungsdiagnostik ist, dass es sich als geeigneter Signalverstärker zur Differenzierung und Darstellung früher entzündlicher Prozesse bei rheumatischer Entzündung (53, 54) wie Angiogenese, Hyperperfusion, Hypervaskularität oder erhöhter Kapillarpermeabilität erwiesen hat (50).

Indocyaningrün ist ein hydrophiler fluoreszierender Farbstoff, welcher nach intravenöser Injektion aufgrund seiner hohen Bindung an Plasmaproteine (98 %) primär intravasal verbleibt. Eine Leckage bzw. ein extravasaler Austritt erfolgt in der Regel deutlich verzögert. Neovaskularisierung in krankem Gewebe führt zu einem gestörten Gefäßaufbau und somit zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität für Plasmaproteine (55) bzw. für Indocyaningrün. Aufgrund seiner ausschließlichen Elimination über die Leber und fehlender Rückführung in den enterohepatischen Kreislauf besteht insbesondere eine Eignung zur Leberfunktionsdiagnostik (56). In Abhängigkeit der Leberleistung erfolgt die Elimination mit einer Halbwertszeit von 3-4 Minuten. Die Verträglichkeit des Farbstoffes ist in der Regel sehr gut (57, 58). In Einzelfällen sind allerdings schwere Unverträglichkeitsreaktionen wie anaphylaktischer Schock, Dyspnoe und Urtikaria beschrieben worden (58, 59). Bei chronischer Niereninsuffizienz ist das Risiko schwerer Nebenwirkungen etwas erhöht (59).

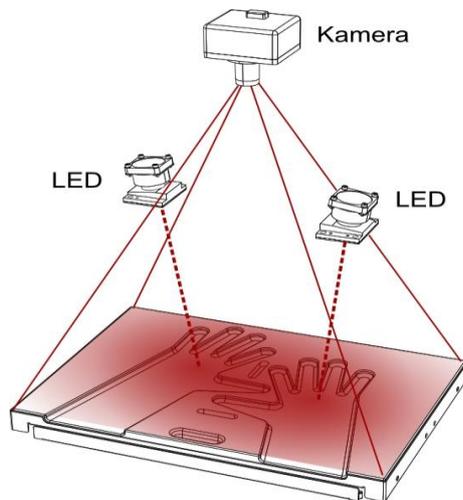
In Tiermodellen zeigte sich die ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung als geeignetes Instrument zur Darstellung von Entzündungen (60). In experimentellen Modellen mit induzierter Arthritis bei Ratten und Mäusen entsprachen fluoreszenzoptische Signale mit dem

Fluoreszenzfarbstoff Indocyaningrün histologisch nachweisbarer Synovitis (61, 62). Damit übereinstimmende Ergebnisse zur Identifikation einer Arthritis zeigten sich beim Menschen (50, 63, 64).

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde das fluoreszenzoptische Bildgebungssystem Xiralite entwickelt (48, 65), welches 2009 in Europa, 2013 in Kanada und 2014 in den USA zugelassen wurde.

Nach intravenöser Injektion erfolgt die Anregung des fluoreszierenden Farbstoffes Indocyaningrün im zu untersuchenden Gewebe durch Licht einer bestimmten Wellenlänge. Das absorbierte Licht führt zur Erlangung eines höheren Energiezustandes und daraus folgender Emission (Fluoreszenz) von Licht höherer Wellenlänge als das Absorptionslicht. Sowohl das absorbierte Licht, als auch das emittierte Licht befindet sich im infrarotnahen Bereich. Zur Fluoreszenzdetektion wird ein spezielles Kamerasystem mit einem „charge-coupled detector“ (CCD) angewandt (48, 50, 65), (**Abbildung 1**).

#### **Abbildung 1: Schematische Darstellung des Xiralite Systems**



*Schematischer Aufbau Xiralite®-System mit präformierter Handform, Licht-emittierenden Dioden (LEDs) und Kamerasystem für Licht aus dem infrarotnahen Bereich.  
(Mit freundlicher Genehmigung von mivenion GmbH, Berlin)*

Die fluoreszenzoptische Untersuchung mit dem Xiralitesystem erfolgt dabei nach einem standardisierten Procedere (48-50, 65). Beide Hände des zu untersuchenden Patienten werden in eine Schublade mit vorgefertigter Handform gelegt. Zehn Sekunden nach Beginn der Untersuchung wird ein ICG-Bolus (ICG-Pulsion®) intravenös injiziert (0,1 mg/kg Körpergewicht). Licht-emittierende Dioden (LEDs) beleuchten das Untersuchungsfeld bzw. die Hände von dorsal mit Licht definierter Wellenlänge aus dem dunkelroten Bereich (740 nm) und regen den Farbstoff ICG zur

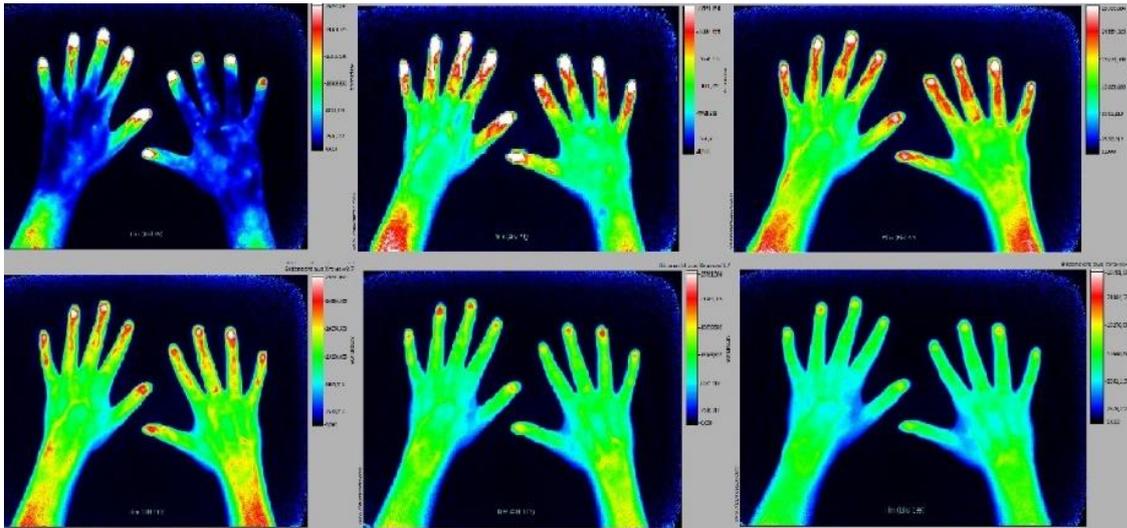
Fluoreszenz bzw. Emission von Licht aus dem infrarotnahen Bereich an, welches von einem spezialisierten Kamera-System für den infrarotnahen Bereich aufgenommen wird. Über insgesamt 6 Minuten wird ein Bild pro Sekunde erstellt. Jegliche Änderung der Gewebskonzentration des Fluorophors stellt sich als Änderung der Signalintensität dar. Eine hohe Konzentration des ICG im Gewebe entspricht dabei vermehrter Signalintensität bzw. eine niedrige Konzentration einer verminderten Signalintensität. Die Xiralitesoftware Xiraview dient zur Bilderfassung, Bildverarbeitung und Auswertung. Sie übersetzt die aufgenommenen Signalintensitäten in verschiedene Farbkodierungen. Dabei wird zur Darstellung der Fluoreszenz-Signalintensitäten in der Regel das folgende Farbschema in der Reihenfolge zunehmender Intensität angewandt: schwarz, blau, grün, gelb, rot, weiß. Bei einer Untersuchungsdauer von 6 Minuten und einer Bildfrequenz von 1 Bild pro Sekunde entsteht ein Film von 360 Sequenzen. Am Ende jeder Untersuchung entsteht neben dem Film eine automatisch generierte Summationssequenz aus den ersten 240 Bildern, das sogenannte Summenbild bzw. der Prima-Vista-Modus. Dieses dient der richtigen Bildeinstellung und der Bildinterpretation (48-50, 65).

### **Validationsstudien**

Die Validationsstudien erfolgten bei Patientenkohorten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis, undifferenzierter Arthritis und Gesunden. Validiert wurde das Xiraliteverfahren in Komparation mit der klinischen Untersuchung, der Ultrasonographie im B-Modus und Power-Doppler-Modus sowie mit dem MRT (48-50).

Initial wurden bei insgesamt 252 Patienten mit Gelenkschmerzen im Bereich der Hände eine formale systematische Signalablauf- und Bildanalyse und eine morphologische Analyse durchgeführt: Physiologisch beim Gesunden kommt es zu einem „Anfluten“ und einem „Abfluten“ des Farbstoffes. Zu Beginn zeigen sich Signalanreicherungen im Bereich der Fingerbeeren, welche sich bis zum Handrücken ausbreiten, d. h. eine Signalverteilung von distal nach proximal. Im Gegensatz dazu tritt beim „Abfluten“ des Farbstoffes eine Verteilung von proximal nach distal auf. Dementsprechend bleibt im physiologischen Zustand zum Ende jeder Verteilungssequenz eine gewisse Signalintensität im Bereich der Fingerbeeren erhalten, bis das Signal komplett „erloschen“ ist bzw. der Farbstoff komplett „abgeflutet“ ist (Abbildung 2), (50).

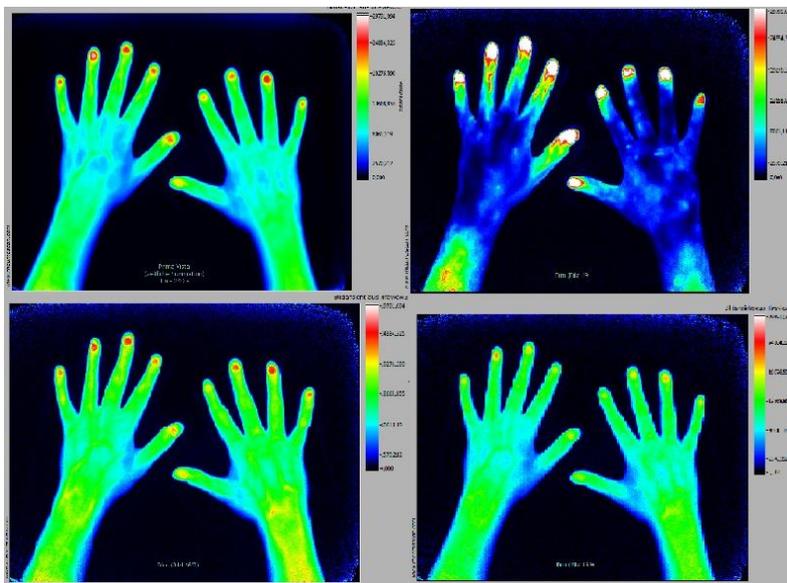
## Abbildung 2: Physiologischer Signalablauf („Film“) beim Gesunden



*Physiologisches „Anfluten“ (obere Bildreihe) und „Abfluten“ (untere Bildreihe) der fluoreszenzoptischen Signale beim Gesunden.*

Entsprechend diesem speziellen Anreicherungsverhalten erfolgte eine Definition von 3 Phasen in Abhängigkeit der Signale im Bereich der Fingerbeeren (48, 50), welche neben dem Prima-Vista-Modus zur Bildbefundung herangezogen werden (Abbildung 3).

## Abbildung 3: Physiologischer Phasenablauf beim Gesunden



*Physiologischer Phasenablauf (Prima-Vista-Modus und die Phasen 1-3) beim Gesunden. Fluoreszenzoptische Sequenzen beim Gesunden und bei einem breiten Spektrum rheumatischer Erkrankungen zeigen intensive rote (PVM und Phase 2) oder weiße (Phase 1) Signalintensitäten in Projektion auf die Nägel(50).*

Phase 1 beschreibt die initiale Phase des „Anflutens“ des Farbstoffes im Bereich der Fingerbeeren. Damit eingeschlossen sind Signalanreicherungen, welche vor und während der ersten starken Signale im Bereich der Fingerbeeren entstehen. Das Ende der Phase bzw. das Phase 1-Bild ist per definitionem die Bildsequenz, die entsteht, bevor die Verteilung im Bereich der Fingerbeere die nächste „Etage“, das heißt den Bereich der Nagelfalz, erreicht.

Phase 2 tritt nach der initialen Phase des „Anflutens“ des Farbstoffes auf und ist charakterisiert durch eine Persistenz von intensiven Signalintensitäten im Bereich der Fingerbeeren. Als Ende der Phase 2 bzw. Phase 2-Bild wird die Filmsequenz definiert, in der das „Weiße“ (entsprechend sehr hoher Signalintensität) aus den Fingerbeeren verschwindet und vorwiegend nur noch Rotanteile (entsprechend hoher Signalintensität) bestehen.

Phase 3 ist erreicht, wenn der Farbstoff soweit „abgeflutet“ ist, dass sich die starken Signalintensitäten im Bereich der Fingerbeeren deutlich abgeschwächt darstellen, d. h. in der alle Rotanteile „erloschen“ bzw. nur noch Gelbanteile (geringe Signalintensität) in den Fingerkuppen vorhanden sind.

Beim Gesunden zeigen sich physiologisch sowohl im Prima-Vista-Modus als auch in den Phasen 1-3 „signalgefüllte“ Fingerbeeren ohne jegliche Signalstrukturen, weder artikulär noch extraartikulär (Abbildung 3).

Abweichungen von diesem physiologischen Anreicherungsverhalten gelten als pathologisch. So zeigen sich z. B. bei einer floriden rheumatoiden Arthritis entzündliche Prozesse im Bereich der Gelenke durch ausgeprägte fokale Signalintensitäten in der Phase 1 vor ersten Signalen der Fingerbeeren (48, 50), (Abbildung 4).

## Abbildung 4: Floride Rheumatoide Arthritis



*Deutliche entzündliche Anreicherungen im Bereich der Fingergrundgelenke und Handgelenke beidseits bei einer rheumatoiden Arthritis.*

Die höchsten Übereinstimmungsraten konnten für die Phase 1 in Bezug zur Power-Doppler-Arthrosonographie sowie zum MRT nachgewiesen werden. Es bestand eine hohe Spezifität der Phase 1 in Relation zu Befunden des MRT. Es wird vermutet, dass FOI-Signale in dieser Phase Ausdruck sehr hoher entzündlicher Aktivität mit deutlich vermehrter Vaskularität darstellen (48, 50).

Die höchste Sensitivität konnte für die Phase 2 nachgewiesen werden. Phase 2 zeigt wahrscheinlich auch subklinische Krankheitsaktivität und könnte damit einen deutlichen Mehrwert hinsichtlich der Frühdiagnostik und Remissionsbeurteilung bieten(48, 50).

Sowohl das Summenbild als auch die Phase 3 zeigten eine hohe Spezifität mit der MRT als Referenzmethode. Phase 3 stellt eventuell eine erhöhte Kapillarpermeabilität (49), bei entzündlichen Prozessen im Bereich der Hände dar.

### **Fluorescence Optical Imaging Activity Score (FOIAS)**

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität wurde ein semiquantitativer Score zur Beurteilung der fluoreszenzoptischen Ergebnisse entwickelt (48-50), „in dem die Signalintensitäten in Projektion auf die Gelenke hinsichtlich Form, Farbintensität und Größe der betroffenen Fläche beurteilt wurden (0 = 0 % der Fläche der Gelenkregion betroffen, keine Signalanreicherung, 1 = rund, >0-25 % der Fläche der Gelenkregion betroffen, geringe Anreicherung, 2 = rund, >25-50 % der Fläche der Gelenkregion betroffen, mäßige Anreicherung, 3 = rund, >50 % der Fläche der Gelenkregion betroffen, starke Anreicherung). Für jeden Patienten wurde der Summenscore FOIAS über alle ausgewerteten Gelenke (Handgelenk, MCP 1-5, PIP 2-5, DIP 2-5, beide Hände, Skala: 0-90)

berechnet“(50). In den Validationsstudien bestand eine signifikante Korrelation des FOIAS mit Krankheitsaktivitätsindices für die klinische Untersuchung (DAS28), die Arthrosonographie sowie das MRT (RAMRIS) (48, 50).

Es zeigte sich in der Validierungsstudie (49) eine moderate bis substantielle Übereinstimmung der Intrareader-Reliabilität ( $k=0,73$ ) und der Interreader-Reliabilität ( $k=0,71$ ), so dass die Methode der Bildinterpretation als verlässlich und reproduzierbar erscheint.

**Xiralite vs. klinische Untersuchung (n=131 Patienten, davon n=32 mit früher nicht behandelter Arthritis und n=25 mit aktiver Arthritis)], (48, 49)**

Es bestanden hohe Übereinstimmungsraten (bis zu 88 %) des Fluorescence Optical Imaging (FOI) mit der klinischen Untersuchung (schmerzhafte/geschwollene Gelenke) in Abhängigkeit der evaluierten Phase. Die Diskrepanz in der Übereinstimmung war Ausdruck vermehrt positiver Befunde in der fluoreszenzoptischen Untersuchung. Die fluoreszenzoptische Bildgebung zeigte sich sensibler als die klinische Untersuchung mit der MRT als Referenzmethode.

**Xiralite vs. Arthrosonographie im B-Mode und PD-Mode [n=74 Patienten], (48)**

Es bestanden gute Übereinstimmungsraten (bis zu 82 %) des FOI mit der Arthrosonographie (64 % für den B-Mode und 88 % für den PD-Mode). Für den Ultraschall im B-Modus oder den PD-Modus konnten eine Sensitivität von 70 % und 74 %, sowie eine Spezifität von 48 % und 42 % nachgewiesen werden. Eine höhere Spezifität und eine niedrigere Sensitivität bestanden in der Phase 1 und Phase 3. FOI war verlässlich im Nachweis von im Ultraschall nachgewiesener Synovitis und Tenosynovitis. Nicht übereinstimmende Befunde waren in der Regel Ausdruck von vermehrtem Auftreten positiver FOI-Signale.

**Xiralite vs. Magnet-Resonanz-Tomographie (n=57 Patienten, davon n=25 mit aktiver Arthritis, n=32 mit unbehandelter früher Arthritis), (48, 49)**

Es bestand eine hohe Übereinstimmungsrate (bis zu 83 %) des FOI mit dem MRT, in Abhängigkeit von der evaluierten Phase. FOI besaß eine Sensitivität von 76 % und eine Spezifität von 54 %. Für die Phasen 1 und 3 konnte eine höhere Spezifität (94 % und 89 %) und eine niedrigere Sensitivität (27 % und 47 %) nachgewiesen werden. FOI war verlässlich im Nachweis von im MRT nachgewiesener Synovitis und Tenosynovitis. Ähnlich wie bei der Ultrasonographie bestand eine Diskrepanz in der Übereinstimmung der Befunde, insbesondere in der Phase 2, aufgrund vermehrt positiver Befunde in der fluoreszenzoptischen Diagnostik. Es wurde vermutet, dass der Grund dafür

die Darstellung unterschiedlicher pathogenetischer Prozesse rheumatischer Entzündung durch die bildgebenden Verfahren sei (48).

In 98 % der kontrollierten Gelenke Gesunder bestanden keine Auffälligkeiten (48). Dabei waren in Phase 1 alle Kontrollen unauffällig und in Phase 2 98 %. Limitationen der Diagnostik bestanden in der Detektion palmarer Synovitiden des Handgelenks sowie der MCP-Gelenke (49).

Die Darstellung von Vaskularität mit der ICG-gestützten Xiralitebildgebung scheint somit ein valides Diagnostikum zur Darstellung von entzündlichen Veränderungen im Bereich der Gelenke bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zu sein. Insbesondere Patienten mit einer Psoriasisarthritis, welche häufig fehlende floride synovialitische Schwellungen der Gelenke aufweisen, konnten valide über die vaskuläre fluoreszenzoptische Bildgebung beurteilt werden (48-50).

In der Validierungsstudie wurde ein wahrscheinlich für die Psoriasisarthritis sehr charakteristischer Befund im Bereich der Nagelfalz erstmalig beschrieben, welcher eine „dreiecksförmige“ Signalanreicherung zeigt, „die sich auf das Nagelbett in Richtung des DIP-Gelenks projiziert“ und „morphologisch auf eine Entzündung des synovialen Komplexes schließen“ lässt (48, 50), Abbildung 5.

**Abbildung 5:** „Enthesitis-Zeichen“



*Dreiecksförmige, leicht geschwungene Ausziehung erhöhter Signalintensitäten, von der Fingerbeere ausgehend in Richtung DIP-Gelenk. Phase 2-Bild.*

Die fluoreszenzoptische Diagnostik mittels Indocyaningrün über die Darstellung von Vaskularität ist somit ein mögliches bildgebendes Verfahren zur Darstellung extraartikulärer Veränderungen bei der PsA (48, 50).

## **Artikuläre und extraartikuläre Vaskularität bei der PsA**

Es gibt starke Evidenz dafür, dass gerade die Gefäße sowohl im artikulären als auch im extraartikulären Bereich eine Sonderstellung in der Pathogenese der PsA einnehmen und somit eine geeignete Zielstruktur der Bildgebung darzustellen scheinen.

### **Vaskularität Synovialis**

Die Synovialis der Psoriasisarthritis ist, gemeinsam mit anderen inflammatorischen Arthritiden, charakterisiert durch Neovaskularisation und erhöhte Infiltration mononukleärer Zellen (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen) (66).

Sowohl histopathologische als auch makroskopische Untersuchungen sprechen dafür, dass die Vaskularität ein möglicher Ansatz zur Differenzierung entzündlicher Gelenkerkrankungen wie der PsA, SpA und RA ist (26, 66). Makroskopische Studien zeigten in Relation zur RA, dass die synovialen Gefäße der PsA vermehrt gewunden, dilatiert und elongiert sind (26).

Die Betonung der proliferativen Komponente im histologischen Bild, als besonderes charakteristisches Merkmal des synovialen Gewebes der rheumatoiden Arthritis, ist bei der PsA geringer ausgeprägt. Die synoviale Vaskularität hingegen scheint bei der PsA erhöht (26, 67). Dazu passen Studien, welche bei der PsA eine frühzeitig erhöhte Expression von vaskulären Wachstumsfaktoren im Vergleich zur RA nachweisen konnten (68).

### **Vaskularität Haut**

Für die Psoriasis der Haut wird eine deutlich gestörte Mikrozirkulation angenommen. Histopathologische Untersuchungen sowohl der Haut psoriatischer Plaques als auch der Nagelpsoriasis zeigen, ähnlich wie im synovialen Gewebe, vermehrt gewundene, dilatierte Kapillargefäße (69). Dabei scheinen vaskuläre Veränderungen der Haut einer klinisch sichtbaren Psoriasis voranzugehen (70, 71). Leider gibt es für die klinische Routine bisher keine geeignete Möglichkeit, diese zur Frühdiagnose der Psoriasis darzustellen.

Hochauflösende Sonographieverfahren erlauben neben der morphostrukturellen Darstellung psoriatischer Haut eine valide Beurteilung des Blutflusses im psoriatischen Gewebe mit Hilfe der Power-Doppler-Methode. Hochflorida psoriatische Hautveränderungen zeigten dabei eine deutliche Hyperämie (72).

Kapillarmikroskopische Verfahren mit dem Signalverstärker Fluorescein, einem dem ICG verwandten Farbstoff, zeigten sich ebenfalls geeignet zur Darstellung kutaner Mikrozirkulation und

zur Differenzierung der Haut von Psoriatikern und Gesunden. Es konnte, ähnlich zu den Ergebnissen der PD-Sonographie, ein deutlich erhöhter Blutfluss im Bereich psoriatisch betroffener Haut nachgewiesen werden (73). Dabei konnten sogar Veränderungen der Vaskularität vor einem klinischen Rückfall einer Psoriasis, d. h. in klinisch nicht betroffener Haut, nachgewiesen werden (73). Fluoreszenzoptische Verfahren scheinen somit geeignet zu sein, sogar minimale Veränderungen der Mikrozirkulation der Haut zu detektieren.

### **Vaskularität Nagelbett**

Die Bildgebung angrenzender Strukturen des Nagels sowie des Nagels selbst hat besonders in den letzten Jahren an großer diagnostischer Bedeutung bei der Erkennung der Psoriasis und Psoriasisarthritis gewonnen.

Sowohl die Ultrasonographie im B-Modus als auch die Magnetresonanztomographie erlauben die Beurteilung der Morphologie sowie der Dicke des Nagels, der Nagelfalz und angrenzender Strukturen, wie zum Beispiel der Sehnen (34, 35, 74). Beide Verfahren konnten bei Patienten mit einer Psoriasis ohne makroskopisch sichtbare Nagelpsoriasis eine Zunahme der Nageldicke nachweisen, weshalb von der Existenz einer subklinischen Onychopathia psoriatica ausgegangen wurde (74-76).

Andere eingesetzte mikroskopische Verfahren aus der Dermatologie bei der Onychopathia psoriatica sind die Dermatoskopie bzw. Videodermatoskopie, welche neben der Beurteilung der Nagelmorphe nur eine rein oberflächliche Beurteilung der Kapillargefäße des Nagelbettes bzw. des Hyponychiums ermöglichen (77, 78).

Abzuwarten sind die diagnostischen Möglichkeiten der Optical Coherence Tomography und der konfokalen Laser-Scanning Mikroskopie hinsichtlich der Nagelpsoriasis, welche, neben der Einschätzung der Dicke, eine dimensionale morphologische Beurteilung des Gewebes des Nagels und des Nagelbettes erlauben (78). Eine Beurteilung der Vaskularität scheint bei beiden Verfahren jedoch nicht möglich zu sein.

Ähnlich wie im Bereich der Haut erlaubt die Ultrasonographie mit der Power-Doppler-Methode die dynamische Beurteilung der Vaskularität des Nagelbetts durch Darstellung eines erhöhten Blutflusses bei entzündlicher Beteiligung. Eine entzündliche Manifestation des Nagelbettes ist in der Regel nur in fortgeschrittenen Stadien der Nagelpsoriasis nachweisbar (72). Psoriatische Nagelveränderungen sind somit zu diesem Zeitpunkt schon vorhanden und gut makroskopisch differenzierbar. Es besteht also kein wesentlicher diagnostischer Zugewinn hinsichtlich der

Früherkennung der Nagelpsoriasis. Ein geeignetes bildgebendes Verfahren zur Erfassung der Perfusion des Nagels auf kapillärer Ebene mit diagnostischem Mehrwert in Bezug auf die Detektion von möglicher subklinischer Nagelpsoriasis bzw. zur Differenzierung von Frühformen der Onychopathia psoriatica liegt bisher nicht vor.

### **Vaskularität Nagelfalz**

Neben der Beurteilung der Nagelplatte und des Nagelbettes erlaubt die bildgebende Darstellung der Nagelfalz aufgrund der besseren anatomischen Zugänglichkeit eine bessere Beurteilung der Vaskularität.

Die Möglichkeit der direkten Aufsicht auf die Kapillaren der Nagelfalz mit Hilfe der Kapillarmikroskopie bzw. der Video-Kapillarmikroskopie wird insbesondere in der rheumatologischen Diagnostik zur Differenzierung des Raynaud-Phänomens, wie z.B. bei Kollagenosen, genutzt (79). Die extrem hohe Auflösung erlaubt die Beurteilung der Kapillardichte, der Kapillarmorphologie, der Permeabilität, der Gefäßweite sowie der Geschwindigkeitsbeurteilung der roten Blutzellen in den Kapillaren.

Bei der Psoriasis und PsA ermöglicht die Bildgebung der Nagelfalzkapillaren indirekte Rückschlüsse hinsichtlich der Vaskularität und Perfusion der Nagelmatrix und des Nagelbettes bei der Onychopathia psoriatica (78).

Studien zur Kapillarmikroskopie bei der Psoriasis (inklusive Nagelpsoriasis) bzw. Psoriasisarthritis sind jedoch teilweise widersprüchlich (80-82):

In allen Studien kann das häufige Vorhandensein einer verminderten kapillären Dichte im Bereich der Nagelfalz nachgewiesen werden. Dies gilt sowohl in Relation zu Gesunden als auch zur rheumatoiden Arthritis (80-82). Weiterhin ist im Bereich der periungualen Haut, ähnlich dem synovialen Gewebe, häufiger eine verdrehte, verzweigte Gefäßstruktur in Relation zur RA und zu Gesunden nachweisbar (81, 82). Leider ermöglicht die Kapillarmikroskopie nur die oberflächliche Darstellung der Nagelfalz. Die Vaskularität tiefer liegender Strukturen wird hiermit nicht erfasst.

Eine Studie zur PD-Sonographie der Nagelfalz weist sogar eine erhöhte Resistenz der Gefäße bzw. eine Abnahme des Blutflusses bei Patienten mit einer Psoriasis und besonders bei Patienten mit einer Nagelpsoriasis nach (83).

Sowohl histologische, histochemische als auch bildgebende Verfahren belegen eine enorme Wichtigkeit der Gefäße in der Pathogenese und Diagnostik der Psoriasisarthritis. Sie legen die Annahme nahe, dass gerade eine valide bildgebende Darstellung der Vaskularität bei Psoriasisarthritis einen möglichen diagnostischen und pathogenetischen Zusatznutzen besitzt. Die klinische Heterogenität der Psoriasisarthritis mit besonderer Betonung der klinischen Manifestationen hinsichtlich der Extraartikularität und die Möglichkeit, diese erstmalig in dieser Form in seiner Vaskularität darzustellen zu können, hat uns dazu bewogen, diese Studie durchzuführen.

Bisherige Studien zur Xiralitediagnostik legten den Fokus auf die artikulären fluoreszenzoptischen Befunde (48, 49, 84-89). Eine systematische Analyse extraartikulärer FOI-Sequenzen bei der PsA und die Evaluation deren klinischer Bedeutung für die Psoriasisarthritis ist bisher nicht erfolgt.

## 6 Aufgabenstellung

Das Studienziel dieser Arbeit zur ICG-gestützten Bildgebung Xiralite ist es, extraartikuläre Signalintensitäten bei der PsA zu charakterisieren sowie deren klinische Bedeutung bei der PsA zu eruieren. Vorherige Studien konzentrierten sich primär auf die artikulären Befunde. Es sollen in dieser Arbeit erstmalig systematisch extraartikuläre FOI-Signale bei der PsA untersucht werden. Das Ziel ist es, im Rahmen einer retrospektiven Betrachtung eine systematische-morphologische Analyse bei Patienten mit einer Psoriasisarthritis durchzuführen und verschiedene extraartikuläre Muster zu detektieren und zu klassifizieren. Hieraus kann möglicherweise eine Systematik entwickelt werden, welche neben dem fluoreszenzoptischen Gelenkaktivitätsscore FOIAS (48-50) eine systematische Beurteilung extraartikulärer fluoreszenzoptischer Xiralitebefunde ermöglicht. Nach morphologischer Analyse und Definition verschiedener extraartikulärer FOI-Muster bei der Psoriasisarthritis werden im Weiteren diese FOI-Signale mit Kontrollkohorten verglichen.

Wir vermuten, dass extraartikuläre Xiralitesequenzen bei der PsA möglicherweise einen zusätzlichen Hinweis hinsichtlich früher Diagnose und Differentialdiagnose bei der Psoriasisarthritis geben können.

## **7 Patienten und Methoden**

Die Diagnostik mittels der fluoreszenzoptischen Bildgebung Xiralite erfolgte im Rahmen der klinischen Routine in einer Praxis für Rheumatologie, Immunologie und Osteologie (RHIO Düsseldorf). Alle Patienten haben nach entsprechender Aufklärung in die Untersuchung eingewilligt. Die Untersuchungen mit dem Xiralitesystem wurden nach dem Standardverfahren durchgeführt (48-50).

### **7.1 Hauptstudie**

In dieser Studie wurden 241 Xiraliteuntersuchungen (54 follow-up-Untersuchungen) von insgesamt 187 PsA Patienten (70 % weiblich, Altersdurchschnitt 53 Jahre, Krankheitsdauer 70 Monate, DAS28 3,0) retrospektiv untersucht. Die Bildanalyse erfolgte sowohl für das Summenbild als auch für die Phasen 1-2. Dabei wurden verschiedene Xiralite-Muster identifiziert, charakterisiert und klassifiziert. Als Kontrollgruppe dienten 36 Xiraliteuntersuchungen (5 follow-up-Untersuchungen) von 31 Patienten (77 % weiblich, Altersdurchschnitt 57 Jahre, Krankheitsdauer 62 Monate, DAS28 3,6) mit einer seropositiven, anti-CCP positiven rheumatoiden Arthritis. Ausgeschlossen aus dieser Gruppe wurden Patienten, welche in der Krankheitsgeschichte klinische Zeichen einer Psoriasis, Spondylarthritis und/oder eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer PsA bzw. Pso besaßen.

### **7.2 Folgestudie**

Im Rahmen der Hauptstudie wurde erstmalig ein spezielles Muster in Projektion auf den Nagel identifiziert, das „Green Nail“-Zeichen. In der Folgestudie wurde dieses ergänzend validiert. Es erfolgte die retrospektive Untersuchung des „Green Nail“-Phänomens in 203 aufeinanderfolgenden Untersuchungen bei der Psoriasisarthritis und einer Studienkohorte verschiedener entzündlich-rheumatischer Krankheitsbilder. Diese bestand aus den Krankheitsentitäten seropositive rheumatoide Arthritis (n=27), seronegative rheumatoide Arthritis (n=59), undifferenzierte Arthritis (n=15), Spondyloarthritis (n=16), andere entzündlich-rheumatische Krankheitsbilder (n=32, Kollagenosen, Vaskulitiden, infektreaktive Arthritiden, enteropathische Arthritiden, Fingerpolyarthrosen). Das „Green Nail“-Auftreten wurde getrennt für die Phasen 1-3 und den Prima-Vista-Modus beurteilt.

### **7.3 Klinisches Assessment**

Zur Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität erfolgte in der ersten Studie entsprechend den OMERACT- Empfehlungen (90, 91) eine Gelenkstatuserhebung an 28 Gelenken mit Untersuchung auf Bewegungsschmerz/Druckdolenz („tender joints“) und Gelenkschwellung („swollen joints“). Weiterhin erfolgte die Bestimmung der Akute-Phase-Proteine BSG und CRP. Als Index zur Messung der Krankheitsaktivität wurde der DAS28 angewandt (92).

### **7.4 Psoriasisarthritis-Kohorte**

Zur Erfassung der PsA-Patientenkohorte wurden die CASPAR-Kriterien (24) angewandt. Entsprechend den Richtlinien der GRAPPA sollte sich die Diagnose der peripheren PsA an den CASPAR-Kriterien orientieren (93). Die Einteilung der Psoriasisarthritis nach Moll/Wright (94, 95) mit deutlichem Schwerpunkt auf dem artikulären Befallsmuster wird der Heterogenität des Krankheitsbildes mit hoher Extraartikularität und der schwierigen Diagnosefindung nicht gerecht. Eine bessere Klassifikation sowohl für den klinischen Alltag als auch für klinische Studien erlauben die CASPAR-Kriterien (24). Insbesondere scheinen diese für die frühe PsA-Diagnose geeignet (96). Von Vorteil ist auch, dass im Vergleich zu vorherigen Klassifikationskriterien auch PsA-Patienten sine psoriase und mit positivem Rheumafaktor erfasst werden können.

### **7.5 Systematische morphologische Analyse extraartikulärer FOI-Befunde**

Mit Hilfe der Methode der systematischen morphologischen Analyse wurden verschiedene Signalintensitätsmuster und deren Verteilung identifiziert, charakterisiert und klassifiziert. Die Bildanalyse erfolgte sowohl für das Summenbild als auch für die Phasen 1-2 (48).

### **7.6 Statistische Auswertung**

Klinische Daten der Studienpopulation wie Alter, Krankheitsdauer, DAS28, BSG/CRP wurden mit den statistischen Parametern Mittelwert, Standardabweichung, Median (Range) dargestellt. Für den komparativen Anteil der Studie wurden Sensitivität und Spezifität extraartikulärer Signalintensitäten bestimmt. Die Daten sind in ausführlicher Form in tabellarischer Aufstellung am Ende dieser Arbeit dargestellt.

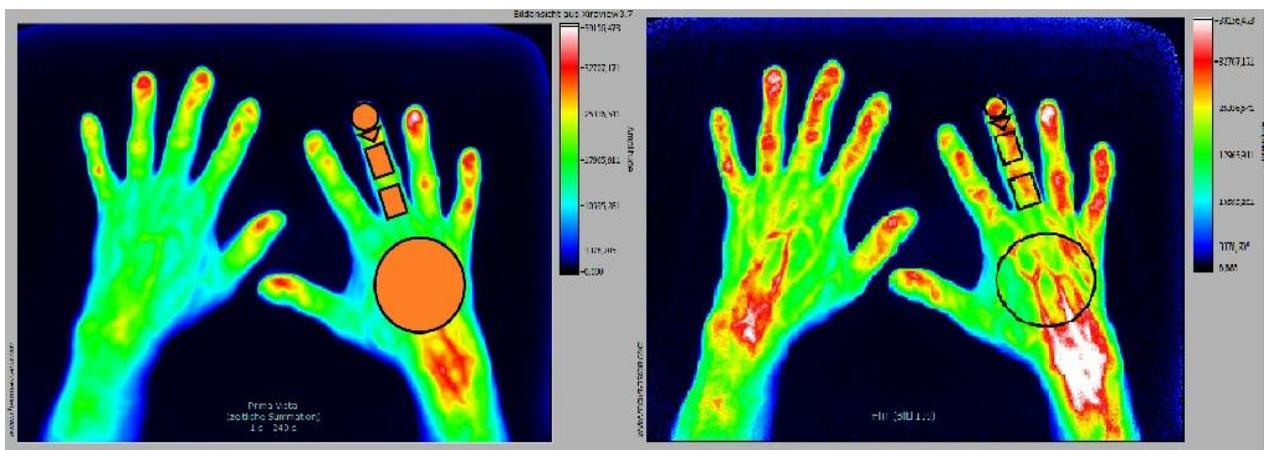
## 8 Ergebnisse

Insgesamt wurden pro Hand 20 Regionen jeweils für den Prima-Vista-Modus, sowie für die Phasen 1 und 2 ausgewertet.

### 8.1 Extraartikuläre morphologische Analyse

Extraartikuläre Signalintensitäten wurden in den folgenden Regionen im Bereich der Hände erfasst: Nagel, Nagelfalz, Mittelphalanx, Grundphalanx und Handrücken (Abbildung 6), (1).

**Abbildung 6: Klassifikation der extraartikulären Muster nach 5 verschiedenen Regionen**



*Systematische Erfassung der extraartikulären Muster nach 5 verschiedenen Regionen: Nagel, Nagelfalz, Mittelphalanx, Grundphalanx, Handrücken.*

Insgesamt konnten im Rahmen der qualitativen Beurteilung 12 verschiedene extraartikuläre fluoreszenzoptische Signalanreicherungsmuster in den oben genannten 5 Regionen bei Psoriasisarthritis Patienten identifiziert werden.

Neben dem Auftreten rein regionaler Signalmuster konnten zusätzlich Abweichungen vom physiologischen Phasenablauf und Gebiete verminderter Perfusion nachgewiesen werden.

#### 8.1.1 Region: Nagel

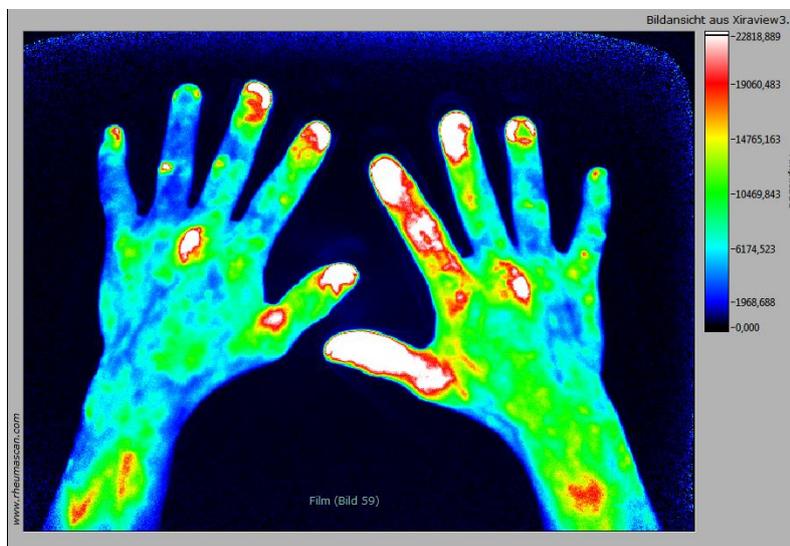
In Projektion auf den Nagelbereich konnten insgesamt 3 FOI-Signalmuster differenziert werden. Physiologisch zeigen sich beim Gesunden und bei einem Großteil rheumatischer Erkrankungen in Projektion auf die Nägel gleichzeitig an allen Fingern einer Hand auftretende intensive weiße oder rote homogene Signalanreicherungen (Abbildung 3).

Abweichend dazu lassen sich Signalanreicherungsmuster identifizieren, bei welchen diese intensiven weißen oder roten Signale in Projektion auf das Zentrum des Nagels fehlen, wie beim „Green Nail“.

### „Green-Nail“

Der „Green Nail“ ist eine zentrale grüne scharf abgegrenzte Fläche in Projektion auf den Nagel, welche von einer weißen oder roten Anreicherung umschlossen wird. (Abbildung 7, Abbildung 8)(1).

**Abbildung 7: „Green Nail“**



*Typisches „Green Nail“-Zeichen bei einer PsA (Finger D4 rechts). Im Gegensatz zu den physiologischen intensiven roten oder weißen Signalen in Projektion auf die Nägel (Abbildung 2) stellt der „Green Nail“ eine zentrale Caldera<sup>3</sup>-artige grüne Fläche mit einer relativ scharf begrenzten Demarkation zum umgebenden roten fluoreszenzoptischen Signal dar.*

### „Cold Nail“

Der „Cold Nail“ ist eine Sonderform bzw. Extremform des „Green Nail“. Dieser weist zentral eine noch deutlich geringere Signalintensität auf und stellt sich dementsprechend als blauer Nagel dar (Abbildung 8),(1).

---

<sup>3</sup> Kesselförmige Struktur vulkanischen Ursprungs

## Abbildung 8: „Green Nail“ und „Cold Nail“



*Fluoreszenzoptisches Bild einer Psoriasisarthritis mit „Green Nail“ (Finger D3 rechts), „Cold Nail“ (Finger D4 rechts) sowie komplettem Strahlbefall (Finger D3 links/D2 rechts) im Sinne einer Daktylitis. Phase 1-Bild.*

### „Hot Nail“

Physiologisch ist zu Beginn beim „Anfluten“ des Farbstoffes eine gleichzeitige Anreicherung von weißen oder roten Signalen in der P1-Phase im Bereich aller Nägel einer Hand (Abbildung 2) zu beobachten. Die Xiralitesequenzen müssen seitentrennt, d. h. getrennt für die linke und rechte Hand beurteilt werden, da gelegentlich eine Seitendifferenz bzw. verzögerte Anflutung/Abflutung des Farbstoffes zwischen beiden Händen besteht (50).

Im Bereich der Nägel zeigte sich in einigen Fällen eine vorzeitige Anreicherung eines Nagels in Relation zu den restlichen Nägeln derselben Hand. Diesem Phänomen haben wir den Namen „**Hot Nail**“ gegeben (Abbildung 9), (1) .

Im Gegensatz zum „Green Nail“/„Cold Nail“ sind bei PsA-Patienten mit einem „Hot Nail“ in der Regel eine deutliche Onychopathia psoriatica in Form von Krümmelnägeln/Onycholysen oder Ölflecknägeln nachweisbar.

## Abbildung 9: „Hot Nail“



*Xiralitesequenz einer Psoriasisarthritis mit „Hot Nail“ bei deutlich vorzeitiger Anreicherung des Nagels (Finger D1 rechts) in Relation zu den restlichen Nägeln der rechten Hand. Phase 1-Bild.*

### 8.1.2 Region: Nagelfalz

In Projektion auf den Nagelfalzbereich konnten insgesamt 2 FOI-Signalmuster differenziert werden.

#### **„Enthesitis“-Zeichen**

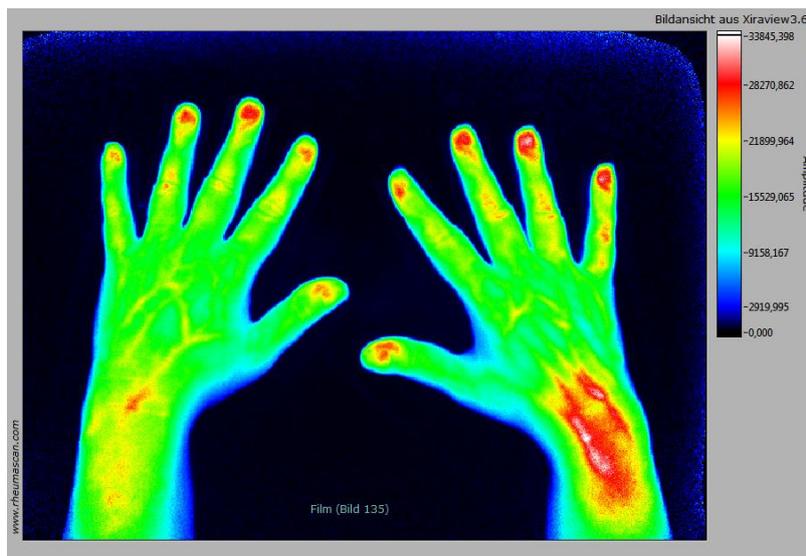
Physiologisch zeigen sich in den Bildern der Phasen 1-3 sowie im Prima-Vista-Modus beim Gesunden keine Signalanreicherungen im Bereich der Nagelfalz (Abbildung 3).

In der Validierungsstudie wurde erstmalig eine dreiecksförmige leicht geschwungene Ausziehung in Projektion auf die Nagelfalz beschrieben (48), (Abbildung 5).

#### **„Bischofsstab“**

Daneben stellt sich im Bereich der Nagelfalz eine „bischofsstabähnliche“ Formation dar, welche eine deutlich geschwungene bandförmige oder fadenförmige Signalstruktur in Projektion auf die Nagelfalz zeigt (Abbildung 10).

**Abbildung 10: „Bischofsstab“**



*„Bischofsstabähnliche“ Formation mit deutlich geschwungener band- oder fadenförmiger Signalstruktur in Projektion auf die Nagelfalz in Richtung DIP-Gelenk. Phase 2-Bild.*

### **8.1.3 Region: Mittelphalanx**

In Projektion auf die Mittelphalanx lassen sich 4 unterschiedliche FOI-Muster identifizieren.

Physiologisch bestehen beim Gesunden im Bereich der Mittelphalanx weder Signalanreicherungen in den Bildern der Phase 1-3 noch im Prima-Vista-Modus.

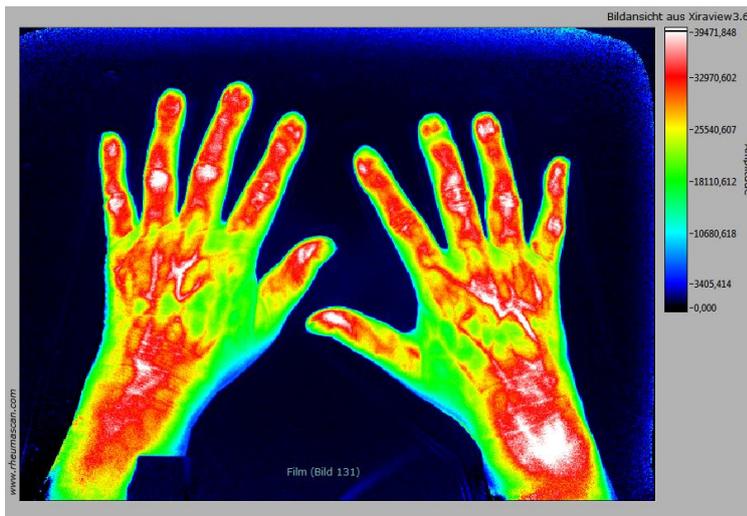
#### **„Tonne“ und „Streifen“**

Im Bereich der Mittelphalanx bestehen Signalmuster, welche knochenbezogen sind und sich dadurch definieren, dass sie über die Länge der Mittelphalanx annähernd durchgehend die gleiche Breite aufweisen.

Diese knochenbezogenen Signalmuster können noch einmal differenziert werden in knochenbezogene tonnenartige und knochenbezogene streifenartige Signale. Entscheidend für die Unterscheidung ist das Verhältnis der Breite des fluoreszenzoptischen Signals zur Breite des Fingers in diesem Bereich.

Ist die Breite gleich oder größer als die Hälfte der Fingerbreite, sprechen wir von einem „Tonnen“-Signal (Abbildung 11).

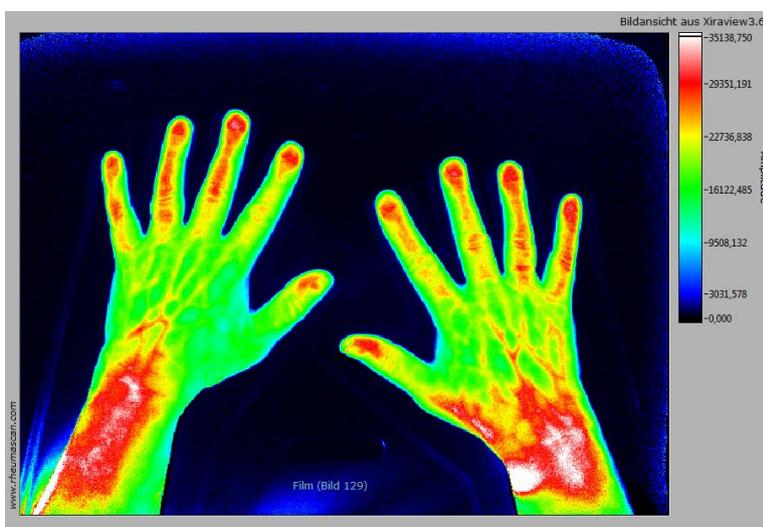
## Abbildung 11: Knochenbezogenes „Tonnen“-Signal



„Tonnen“-Signal in Projektion auf die Finger D2/3 beidseits. Phase 2-Bild.

Macht die Breite des Signals weniger als die Hälfte der Fingerbreite aus, ist per definitionem ein „Streifen“-Signal vorhanden (Abbildung 12).

## Abbildung 12: Knochenbezogenes „Streifen“-Signal



„Streifen“-Signal in Projektion auf die Mittelphalangen D3/4 beidseits. Phase 2-Bild.

### „Pyramide“ und „Sanduhr“

Zum anderen lassen sich im Bereich der Mittelphalanx Muster identifizieren, bei welchen die Signalbreite im Verlauf zur Mitte der Mittelphalanx progredient abnimmt bzw. welche zur Mitte relativ spitz zulaufen und dementsprechend eine „Pyramide“ (ausgehend vom PIP-Gelenk) oder „umgedrehte Pyramide“ (ausgehend vom Nagel oder DIP-Gelenk) auf die Mittelphalanx projizieren.

Eine dreiecksförmige Struktur, welche sich vom PIP-Gelenk in Richtung DIP-Gelenk projiziert, ist dementsprechend als „Pyramide“ definiert (Abbildung 13).

Bei gleichzeitigem Auftreten einer „Pyramide“ und einer „umgedrehten Pyramide“ kommt es zu einem Signalzusammenschluss, welcher einer „Sanduhr“ ähnelt (Abbildung 14).

**Abbildung 13: „Pyramide“**



*„Pyramiden“-Signal in Projektion auf die Mittelphalangen D3/4 links. Phase 2-Bild.*

**Abbildung 14: „Sanduhr“**



*„Sanduhr“-Signal in Projektion auf die Mittelphalanx D3 rechts. Phase 2-Bild.*

#### **8.1.4 Region: Grundphalanx**

In Projektion auf die Grundphalanx lassen sich 2 fluoreszenzoptische Muster detektieren.

Physiologisch beim Gesunden bestehen im Bereich der Grundphalanx weder Signalanreicherungen in den Bildern der Phase 1-3 noch im Prima-Vista-Modus.

### „Tonne“ und „Streifen“

Analog zur Mittelphalanx haben wir fluoreszenzoptische Signale im Bereich der Grundphalanx in streifenartige und tonnenartige Muster eingeteilt.

### 8.1.5 Region: Handrücken

Hautveränderungen wie z. B. Hautkratzer oder Mückenstiche (Abbildung 26) stellen sich in der fluoreszenzoptischen Diagnostik ähnlich wie hochfluoride artikuläre Entzündungen immer in der frühen Phase der Anreicherung bzw. Phase 1 dar. Umso wichtiger ist gerade bei der Psoriasisarthritis eine gesicherte Differenzierung und Abgrenzung zwischen Veränderungen im Bereich der Gelenke und der Haut.

### „Archipel“

Bei Psoriasisarthritis-Patienten ohne beschriebene Hautveränderungen im Bereich der Hände konnten wir in der Frühphase der Anreicherung ein „Auftauchen“ einer Gruppe multipler kleiner Inseln sehen, welches wir aufgrund seiner Charakteristik als „Archipel“-Phänomen bezeichnet haben (Abbildung 15), (2).

**Abbildung 15:** „Archipel“

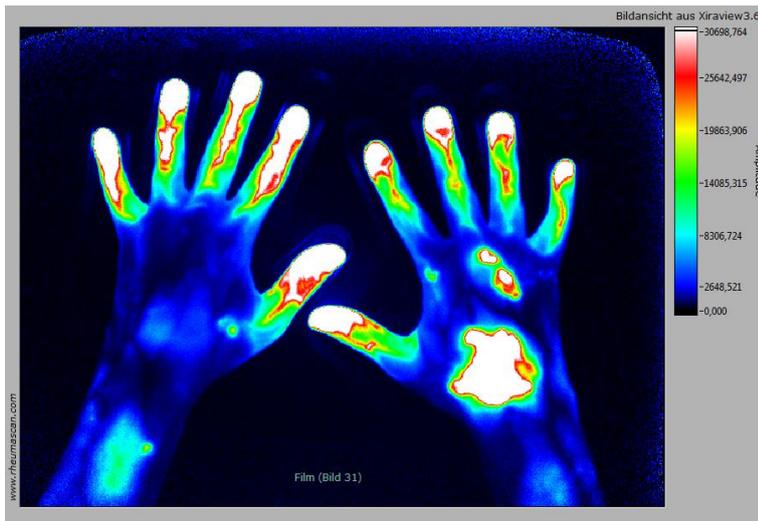


*Typische fluoreszenzoptische Sequenz bei Psoriasisarthritis mit „Auftauchen“ multipler kleiner Inseln („Archipele“) in der frühen Anreicherungsphase des Farbstoffes im Bereich des Handrückens linksseitig.*

## Landkarte

Im Gegensatz dazu sind bei PsA-Patienten mit beschriebenen psoriatischen Hautveränderungen im Bereich der Hände sehr große, gut abgrenzbare hochentzündliche landkartenartige Veränderungen in der frühen P1-Phase identifizierbar, welche sich deutlich vom „Archipel“-Zeichen unterscheiden (Abbildung 16), (2).

**Abbildung 16: „Landkarte“**

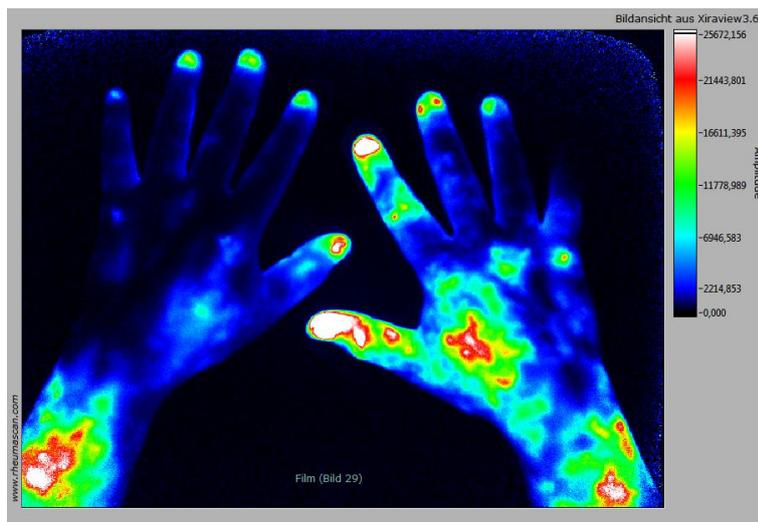


*Psoriasisarthritis mit psoriatischer Plaque im Bereich des rechten Handrückens mit typischem Erscheinungsbild einer „Landkarte“ in Phase 1.*

## Insel

Neben diesen beiden Signalen, welche sich eindeutig extraartikulären Regionen zuordnen lassen, zeigt sich ein weiteres Zeichen in der Frühphase, welches eine größere inselartige, unregelmäßige Konfiguration besitzt und sich zumeist, aber nicht immer, auf die Gelenke projiziert (Abbildung 17). Hautveränderungen im Bereich der Hände waren hier nicht beschrieben worden.

**Abbildung 17: „Insel“**



*„Insel“-Phänomen im Bereich des Handrückens rechts bei einem PsA-Patienten.*

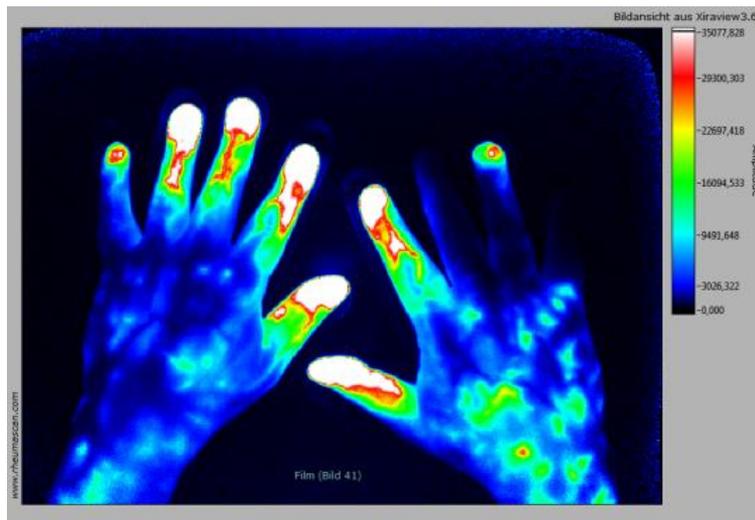
### **8.1.6 Gebiete verminderter Perfusion/Abweichungen vom Phasenablauf**

Das Xiraliteverfahren beruht auf dem Prinzip der Darstellung von Mikrozirkulation. So werden neben hyperperfundierten auch minderperfundierte Areale dargestellt. In betroffenen Regionen kommt es somit zu einer geringeren Anreicherung des Fluorophors wie z. B. bei einem Raynaud-Syndrom mit typischem Vasospasmus.

Der physiologische Phasenablauf beim Gesunden und bei der Mehrheit an rheumatischen Erkrankungen zeigt beim „Anfluten“ des Farbstoffes ein simultanes Anreichern im Bereich der Fingernägel einer Hand, gefolgt von einer gleichmäßigen symmetrischen Signalverteilung von distal nach proximal (Abbildung 2).

Auffallend ist, dass in einigen Fällen die Anreicherung in allen 5 Fingern nicht simultan verläuft und in anderen Fällen nicht gleichmäßig von distal nach proximal. So kommt es teilweise zu fokalen Minderdurchblutungen eines Fingers bzw. zu einer deutlichen Perfusionsverzögerung eines ganzen Fingers, was ein „Raynaud“-ähnliches Bild eines Fingers zur Folge hat (Abbildung 18).

**Abbildung 18: Abweichung vom physiologischen Signalablauf/Mikrozirkulationsstörungen**



*Abweichung vom physiologischen Phasenablauf mit Minderdurchblutungen bzw. verzögerter Durchblutung einzelner Finger bei gesicherter Psoriasisarthritis in der Frühphase.*

## **8.2 Häufigkeitanalyse extraartikulärer Morphologien**

In der PsA-Kohorte konnte in den 5 Regionen Nagel, Nagelfalz, Mittelfalanx, Grundphalanx und Handrücken bei 178 von 187 (95 %) PsA Patienten bzw. bei 231 von 241 (96 %) Xiraliteuntersuchungen mindestens 1 extraartikuläres Signalmuster nachgewiesen werden.

In der Kontrollkohorte war bei 26 von 31 (84 %) RA-Patienten bzw. bei 31 von 36 (86 %) Xiraliteuntersuchungen mindestens 1 extraartikuläres Muster nachweisbar.

Innerhalb der PsA Kohorte konnten im Durchschnitt 1,4-mal häufiger extraartikuläre Signalintensitäten als in der RA-Kontrollkohorte nachgewiesen werden.

Eine detaillierte Erfassung der klinischen Daten der Patientenkohorten, der Häufigkeiten aller extraartikulärer FOI-Morphologien mit Darstellung von Sensitivität und Spezifität bei der PsA ist in den angefügten Tabellen (Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3) aufgeführt.

### **8.2.1 Nagelmuster: „Green Nail“, „Cold Nail“, „Hot Nail“**

Eine sehr hohe Spezifität von 97 % zeigte der „Green Nail“ für die PsA bei einer gleichzeitigen Sensitivität von 22 %.

Dieser konnte bei 42 von 187 PsA Patienten nachgewiesen werden. Hingegen war der „Green Nail“ nur bei 1 von 31 Patienten mit einer seropositiven, anti-CCP-positiven rheumatoiden Arthritis nachweisbar.

Die Nagelmuster „Cold Nail“ und „Hot Nail“ zeigten sich hochspezifisch (100 % Spezifität) für die PsA, waren jedoch nur in seltenen Fällen nachweisbar (Sensitivitäten von 5 % und 4 %)

### **8.2.2 Handrückenmuster: „Archipel“, „Landkarte“, „Insel“**

Das „Archipel“-Phänomen zeigte ebenso eine hohe Spezifität von 97 % bei einer bestehenden Sensitivität von 27 %.

Bei insgesamt 51 der 187 PsA Patienten konnte das „Archipel“-Muster nachgewiesen werden. Hingegen zeigte sich das „Archipel“ nur bei 1 von 31 (3 %) Patienten mit einer seropositiven, anti-CCP-positiven rheumatoiden Arthritis.

Ebenso wies das „Insel“-Muster für die PsA eine relativ hohe Spezifität von 94 % bei einer Sensitivität von 24 % auf.

Das „Landkarten“-Phänomen zeigte für die Psoriasisarthritis eine maximale Spezifität von 100 % auf, war jedoch nur bei 4 von 187 (2 %) PsA Patienten nachweisbar.

### **8.2.3 „Tonne“**

Das „Tonnen“-Signalmuster im Bereich der Mittelphalanx zeigte eine relativ hohe Spezifität (87 %). Insgesamt konnte es bei 95 von 187 (Sensitivität von 51 %) PsA Patienten nachgewiesen werden.

### **8.2.4 „Enthesitis“-Zeichen**

Die höchste Sensitivität mit 63 % (117 von 187 PsA Patienten) zeigte das „Enthesitis- Zeichen“ für die PsA. Es war bei 32 % der Patienten mit einer seropositiven, anti-CCP-positiven rheumatoiden Arthritis nachweisbar (Spezifität von 68 % für die PsA).

### **8.2.5 Gebiete von Minderperfusion/Abweichungen vom Phasenablauf**

Abweichungen vom physiologischen Phasenablauf bzw. Gebiete von Minderperfusion zeigten 45 von 187 PsA-Patienten (Sensitivität von 24 %). In der Kontrollgruppe wurden bei 4 von 31 (13 %) Patienten Abweichungen vom Phasenablauf nachgewiesen (Spezifität von 87 % für die PsA).

## **8.3 Phasenabhängigkeit extraartikulärer Morphologien**

Nagelmuster treten typischerweise in der frühen Phase der Anreicherung auf; d. h. in Phase 1 oder in der frühen Phase 2. Ähnlich verhält es sich mit den FOI-Signalmustern im Bereich des

Handrückens, welche betont in der frühen Phase 1 („Landkarte“) oder der Phase 1 mit Übergang in die frühe Phase 2 auftraten („Archipel“ und „Insel“). Signalmuster im Bereich der Phalangen kommen betont im Summenbild sowie in der späten Phase 2 zur Darstellung, genauso wie Signalmuster im Bereich der Nagelfalz.

#### **8.4 Extraartikuläre Morphologien und klinische Untersuchung**

Bei 148 von 227 fluoreszenzoptischen Untersuchungen waren bei den Patienten klinisch eine Schmerzhaftigkeit oder Schwellung der Finger- und Handgelenke beschrieben worden. 141 davon zeigten mindestens 1 extraartikuläres FOI-Muster. In den 79 FOI-Untersuchungen der PsA-Patienten ohne klinische Schmerzhaftigkeit oder Schwellung wiesen 75 mindestens 1 extraartikuläres Zeichen auf.

Die RA-Kohorte wies bei 25 von 33 Xiraliteuntersuchungen eine Schmerzhaftigkeit und/oder Schwellung der Gelenke auf. 2 davon zeigten keine extraartikulären Zeichen. In 7 von 8 Xiralites der RA-Kohorte ohne TJ/SJ war mindestens 1 extraartikuläres FOI-Muster vorhanden.

In 9 von 241 Fällen der PsA Kohorte und in 5 von 36 der RA-Kontrollkohorte bestand keine Extraartikularität der Signale.

#### **8.5 Sensitivität und Spezifität des „Green Nail“ bei der PsA**

In der Folgestudie wurde der „Green Nail“ ergänzend untersucht. Die detaillierte Erfassung der klinischen Daten der Patientenkohorten, sowie der Häufigkeiten des „Green Nail“ bei unterschiedlichen entzündlich-rheumatischen Krankheitsentitäten mit Darstellung von Sensitivität und Spezifität bei der PsA ist in den angefügten Tabellen (Tabelle 4, Tabelle 5, Tabelle 6) einsehbar.

In der PsA-Kohorte waren bei 15 von 54 Patienten der „Green Nail“ nachweisbar, d. h. in 28 % der Fälle.

Das „Green Nail“-Phänomen konnte in der Kontrollkohorte bei 20 von 149 (13 %) Patienten nachgewiesen werden.

Dabei entfielen 2 von 27 (7 %) auf die seropositive RA, 9 von 59 (15 %) auf die seronegative RA, 3 von 15 (20 %) auf die undifferenzierte Arthritis, 2 von 16 (13 %) auf die Spondylarthritis und 4 von 32 (13 %) auf unterschiedliche andere entzündlich-rheumatische Krankheitsbilder.

Die Spezifität des „Green Nail“ bei der PsA in Bezug zur Kontrollkohorte lag somit bei 87 %, bei einer Sensitivität von 28 %.

Der „Green Nail“ war in 86 % der Fälle in Phase 1 und 2 nachweisbar. In Phase 3 konnte kein „Green Nail“ nachgewiesen werden.

## **9 Diskussion**

Die ICG-gestützte fluoreszenzoptische Diagnostik mit dem Xiralite-System ist ein neues hochauflösendes bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Entzündungen im Bereich der Gelenke (48-50).

In den bisherigen Studien zur ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Diagnostik lag der Fokus auf den artikulären Befunden (48-50, 84-89). Extraartikuläre Signalintensitäten wurden bisher nicht systematisch untersucht. In dieser Studie wurden extraartikuläre fluoreszenzoptische Signalmuster erstmalig klassifiziert und dabei deren Bedeutung für die Psoriasisarthritis untersucht.

### **9.1 Klassifikationssystem extraartikulärer Befunde**

Wir haben in dieser Studie durch eine systematische morphologische Analyse ein Klassifikationssystem entwickelt, welches die standardisierte Erfassung extraartikulärer Signalintensitäten ermöglicht.

### **9.2 Extraartikuläre Signale häufiger bei PsA als bei RA**

Extraartikuläre Signalmuster waren häufiger bei Patienten mit einer Psoriasisarthritis nachweisbar als bei der Kontrollkohorte mit RF-positiver, CCP-positiver rheumatoider Arthritis. Dies deutet auf eine klinische Relevanz extraartikulärer Signalmuster hin.

### **9.3 Hochspezifische und spezifische FOI-Muster bei der PsA**

Einige FOI-Muster im extraartikulären Bereich zeigten eine Spezifität und teilweise sogar hohe Spezifität für die PsA.

#### **„Green Nail“, „Cold Nail“**

Im Besonderen zeigten sich fluoreszenzoptische Signale in Projektion auf die Nägel hochspezifisch (97 % Spezifität) für die Psoriasisarthritis.

Einen wesentlichen diagnostischen Mehrwert für die PsA könnte dabei das „Green Nail“-Signalmuster besitzen. Dieses scheint charakteristisch (97 % Spezifität) für die PsA zu sein.

Der „Green Nail“ zeigte zwar die höchste Sensitivität unter den Nagelmustern. Diese war jedoch mit 22 % niedrig.

Gelegentlich wurde der „Green Nail“ von einem „Cold Nail“ begleitet. Bei maximaler Spezifität war dieser jedoch nur in sehr seltenen Fällen nachweisbar.

### **„Enthesitis-Zeichen“**

Die Analyse des „Enthesitis-Zeichens“ bestätigt die Ergebnisse aus der Validationsstudie (48). Es ist weiterhin anzunehmen, dass dieses Signalmuster in Projektion auf die Nagelfalz eine hohe Charakteristik für die PsA besitzt.

### **„Archipel“, „Landkarte“**

Die hohe Spezifität der FOI-Muster „Archipel“ und „Landkarte“ lässt an eine starke Assoziation dieser Muster mit der PsA denken.

Besonders das „Archipel“-Signal scheint einen diagnostischen Wert für die PsA zu besitzen, da es sich hochspezifisch (97 %) für die PsA zeigte und gleichzeitig in über 25 % der Fälle nachweisbar war. Psoriatische Veränderungen im Bereich der Haut der Hände waren nicht beschrieben worden. Die hohe Spezifität, sowie das diffuse nicht gelenkbezogene Auftreten lassen jedoch an eine Verbindung mit einer Psoriasis der Haut denken.

Psoriatische Effloreszenzen wiesen hingegen PsA-Patienten mit einem „Landkartenmuster“ auf, was die maximale Spezifität von 100 % für diese Veränderungen erklärt.

### **„Tonne“**

In Projektion auf die Mittelphalanx war das „Tonnen“-Signalbild relativ spezifisch (87 %) für die PsA. Die Häufigkeitsanalyse zeigte ein Auftreten von 13 % bei der RA-Kohorte gegenüber 51 % der PsA-Kohorte.

## **9.4 Klassifikationssystem: Definition von 12 extraartikulären Mustern**

Mit der qualitativen standardisierten Beurteilung wurde das erste System zur Erfassung extraartikulärer Signalintensitäten bei der PsA entwickelt. Es kann somit möglicherweise ergänzend zum artikulären Assessmentindex FOIAS (48) eingesetzt werden. Damit wurde sowohl eine Grundlage zur standardisierten Beurteilung extraartikulärer fluoreszenzoptischer Signalmuster in der klinischen Routine als auch in zukünftigen klinischen Studien geschaffen. Es konnten insgesamt 12 extraartikuläre Signalmuster detektiert und 5 Regionen der Hand zugeordnet werden. Jedes Zeichen wurde charakterisiert und nach der Häufigkeit des Auftretens in der PsA und der RA-Kontrollkohorte ausgewertet.

Die Ergebnisse des komparativen Teils dieser Studie mit teils hoher Spezifität extraartikulärer Signalintensitäten für die PsA gegenüber der RA lässt eine klinische Relevanz dieser vermuten. Es unterstützt die Annahme, dass ein Teil dieser Signalmuster eine diagnostische Bedeutung für die PsA beinhaltet.

## **9.5 Psoriasis Arthritis vs. rheumatoide Arthritis**

Gerade die Unterscheidung zwischen der „typischen“ rheumatoiden Arthritis und der PsA scheint über die qualitative Beurteilung von FOI-Sequenzen im extraartikulären Bereich gut möglich zu sein. In der Häufigkeitsanalyse waren deutliche Unterschiede bezüglich des Auftretens extraartikulärer FOI-Muster zwischen der PsA und der RF+, CCP+RA-Kontrollkohorte nachweisbar. Das häufigere Auftreten von Signalmustern im extraartikulären Bereich bei der PsA im Vergleich zur Kontrollkohorte unterstreicht die Annahme einer unterschiedlichen Pathogenese dieser beiden Erkrankungen. Typische Manifestationsformen der PsA wie die Enthesitis oder Osteitis stehen hiermit möglicherweise im Zusammenhang.

Zu berücksichtigen ist, dass das Xiraliteverfahren keine sichere anatomische Zuordnung erlaubt, so dass wir bei einem Teil der extraartikulären Signalintensitäten nicht genau wissen, welche anatomischen Strukturen ihnen entsprechen. Insbesondere bei Mustern im Bereich der Phalangen (z. B. „Tonne“, „Streifen“, „Pyramide“, „Sanduhr“) ist es schwierig zu sagen, welche Aussagekraft diese besitzen.

## **9.6 „Green Nail“/ „Cold Nail“**

### **Mögliches pathophysiologisches/pathoanatomisches Korrelat**

FOI-Veränderungen in Projektion auf den Nagelbereich bei der PsA sind in bisherigen Untersuchungen nicht beschrieben worden. Das „Green Nail“-Phänomen scheint möglicherweise von besonderer diagnostischer Bedeutung zu sein. Aufgrund der hohen Spezifität ist man geneigt, einen Bezug zur Nagelpsoriasis zu vermuten. Eine sichtbare Nagelpsoriasis war jedoch nicht vorhanden. Es stellt sich somit die Frage, welche pathogenetische Bedeutung dieses Signalmuster für die PsA besitzt.

### **Xiralite ist Mikrozirkulationsdiagnostik**

Das Xiraliteverfahren erfasst jegliche Veränderungen der vaskulären Mikrozirkulation im Bereich der Hände. Es kann sowohl die Menge und Dichte der Kapillargefäße, die Kapillarpermeabilität

als auch die Perfusion, also die dynamische Bewegung des Blutflusses bis in den Kapillarbereich, dargestellt werden (48, 50).

### **Mikrozirkulationsstörung „Green Nail“/„Cold Nail“**

Das Signalmuster „Green Nail“ und das assoziierte „Cold Nail“-Zeichen entsprechen möglicherweise Störungen der Mikrozirkulation im Bereich des Nagelbettes.

#### **Definition „Green Nail“**

Der „Green Nail“ ist definiert als eine Caldera-artige grüne Fläche in Projektion auf den Nagel, welche von einem weißen bzw. roten FOI-Signal umgeben ist. Gelegentlich war gleichzeitig mit einem „Green Nail“ ein sogenannter „Cold Nail“ detektierbar, welcher anstatt einer grünen eine blaue Fläche in Projektion auf die zentrale Nagelfläche zeigt und von einem grünen oder gelben FOI-Signal „umkreist“ wird.

#### **Definition „gesunder Nagel“**

Im Gegensatz dazu stellen sich beim physiologischen Phasenablauf beim Gesunden und den meisten anderen rheumatischen Erkrankungen intensive rote oder weiße Signalintensitäten in Projektion auf den Nagel dar. Diese roten oder weißen fluoreszenzoptischen Signale entsprechen einer gleichmäßigen nicht gestörten Verteilung des Farbstoffes Indocyaningrün im Bereich des Nagelbettes. Sie sind somit Ausdruck eines über das Nagelbett regelmäßig verteilten Kapillarnetzes mit uneingeschränkter, nicht verzögerter Perfusion der Nagelbettkapillaren.

#### **Farbliche Übersetzung = Mikrozirkulationsstörung**

Grüne Signalintensitäten bzw. blaue Signalintensitäten wie beim „Green Nail“ bzw. „Cold Nail“ im Nagelbettzentrum entsprechen in der farblichen Übersetzung sehr geringer bzw. fehlender Anreicherung des Farbstoffes Indocyaningrün im Bereich des Nagelbettes. Sie sind somit wahrscheinlich Ausdruck einer Minderperfusion bzw. einer verzögerten Perfusion des Nagelbettes.

Andere Studien unterstützen die Annahme einer gestörten Mikrozirkulation bei der PsA und Psoriasis:

#### **Gefäße Synovia PsA (Histologie und Makroskopie)**

Histologisch und makroskopisch konnte eine deutlich erhöhte Vaskularität des synovialen Gewebes mit deutlich ungeordneterer dilatierterer Gefäßstruktur bei der Psoriasisarthritis in Relation zur

rheumatoiden Arthritis nachgewiesen werden. Es ist somit zu vermuten, dass gerade die Zielstruktur „Gefäß“ eine Sonderstellung in der Pathogenese der PsA einnimmt (26, 67, 97).

### **Gefäße Psoriasis/Nagelpsoriasis (Histologie)**

Sowohl histopathologische Untersuchungen der Haut psoriatischer Plaques, als auch der Nagelpsoriasis zeigen, ähnlich wie im synovialen Gewebe, vermehrt gewundene und dilatierte Kapillargefäße (69).

### **Gefäße Nagelbett (Dermatoskopie)**

Bisher vorhandene diagnostisch-bildgebende Verfahren unterstützen die Vermutung einer gestörten Mikrozirkulation auch bei der Nagelpsoriasis. Dermatoskopische Studien bei der Psoriasis und Onychopathia psoriatica konnten im distalen Nagelbett dilatierte, gewundene, elongierte und unregelmäßige Gefäße nachweisen (77, 78). Aufgrund der schlechten anatomischen Zugänglichkeit ist hier leider nur eine oberflächliche Beurteilung der Gefäße des Hyponychiums in relativ geringer Auflösung möglich. Eine visuelle Darstellung tiefer liegender Gefäßstrukturen kann hier leider nicht erfolgen.

### **Gefäße Nagelfalz bei Pso und PsA (Kapillarmikroskopie)**

Neben der Darstellung der Kapillargefäße im Bereich des Nagelbettes erlaubt die Kapillarmikroskopie der Nagelfalz, aufgrund der besseren anatomischen Zugänglichkeit, die direkte Aufsicht auf die Nagelfalzkapillaren und eine validere Darstellungsmöglichkeit bzw. genauere Beurteilung der Vaskularität. Auch bei der Psoriasis bzw. Psoriasisarthritis wurden in einigen Studien die Nagelfalzkapillargefäße untersucht (80-82).

### **Typisch Gewundenheit, Verzweigung**

Typisch scheint, ähnlich wie im Bereich der Synovia und Haut, eine Gefäßstruktur mit deutlich vermehrter Verzweigung, Gewundenheit und Länge (81, 82).

### **Geringere Gefäßdichte bis Avaskularität**

Weiterhin konnte eine geringere Gefäßdichte im Bereich der Nagelfalz nachgewiesen werden. Dies gilt sowohl im Vergleich zu Gesunden, als auch zur rheumatoiden Arthritis (80-82). Es konnte eine signifikante Abnahme der „capillary loop“-Dichte bei Patienten mit Psoriasis mit Nagelbeteiligung und Psoriasis plus Nagelpsoriasis mit Endgelenksbeteiligung nachgewiesen werden (80). Interessant ist, dass teilweise sogar avaskuläre Bereiche gefunden wurden, welche sowohl bei Patienten mit einer Psoriasis mit/ohne Nagelpsoriasis, als auch bei Patienten mit einer

Psoriasisarthritis mit einer Fingerendgelenksbeteiligung zu sehen waren (82). Avaskuläre Bereiche waren häufiger bei Patienten mit einer Nagelpsoriasis anzutreffen, was zu der Annahme führte, dass diese vaskulären Alterationen eine mögliche Ursache von Störungen der Nagel- und Nagelbettmorphik seien (82).

Leider erlaubt die direkte Aufsicht auf die Kapillargefäße der Nagelfalz keine Beurteilung tieferliegender Gefäßstrukturen. Es können weiterhin nur indirekte Rückschlüsse hinsichtlich der Nagelbettdurchblutung gegeben werden. Die Aussagekraft hinsichtlich der Vaskularität des Nagelbettes ist somit begrenzt.

### **Gefäße PsA/Pso (PD-Sonographie)**

Die Power-Doppler-Sonographie ermöglicht als bisher einziges bildgebendes Verfahren die dynamische Visualisierung des Blutflusses der Gefäße bei der PsA (98). Hier konnte in einer Studie zur Untersuchung der Nagelfalz eine erhöhte Resistenz der Gefäße bzw. eine Abnahme des Blutflusses bei Patienten mit einer Psoriasis/Nagelpsoriasis nachgewiesen werden (83).

Zusammenfassend weisen alle diese Studien eine Evidenz auf, dass vaskuläre Veränderungen in engem Zusammenhang zur Psoriasisarthritis, zur Psoriasis und Nagelpsoriasis stehen.

Das „Green Nail“ Signal als Ausdruck einer Mikrozirkulationsstörung liefert somit möglicherweise wichtige Hinweise hinsichtlich psoriatischer Nagelveränderungen und pathogenetischer Aspekte der PsA im Allgemeinen.

### **9.7 „Hot Nail“**

Das „Hot Nail“-Signalmuster zeigte sich maximal spezifisch für die PsA bei gleichzeitig sehr geringer Sensitivität. Im Gegensatz zum „Green Nail“ wurden im Bereich der Nägel oder des Nagelbettes beim „Hot Nail“ deutliche Anzeichen für eine Onychopathia psoriatica nachgewiesen. Im Vordergrund standen dabei ausgeprägte psoriatisch entzündliche Veränderungen, welche das Nagelbett umfassen wie eine subunguale Keratose und Ölflecken.

Typischerweise treten jegliche entzündliche Veränderungen der Haut in der ersten Phase der Anreicherung auf, was zu dem Bild des frühen „Aufleuchtens“ dieser Nägel in der P1-Phase passt und dementsprechend Ausdruck einer deutlichen entzündlichen Hyperämie in dieser Region ist.

Dazu passen Befunde der PD-Sonographie, welche in fortgeschrittenen Stadien der Onychopathia psoriatica mit entzündlicher Beteiligung des Nagelbettes eine deutliche Mehrperfusion im Bereich der Nägel nachweisen konnten (72).

## **9.8 „Enthesitis“-Zeichen**

Die Ergebnisse aus den Validationsstudien hinsichtlich des „Enthesitis-Zeichens“ werden mit dieser Arbeit bestätigt. Es ist weiterhin anzunehmen, dass dieses FOI-Merkmal charakteristisch für die PsA ist. Die geringere Sensitivität in dieser Arbeit lässt sich wahrscheinlich über Unterschiede im Aufbau der Patientenkohorten erklären. Der morphologische Aspekt dieser Anreicherung lässt eine mögliche Relation mit dem synovial-enthesealen Komplex vermuten (48, 50).

## **9.9 „Landkarte“**

Das „Landkarten“-Signalmuster zeigte eine maximale Spezifität bei der PsA. Das Landkartenmuster ist Ausdruck psoriatisch gut sichtbarer Hautveränderungen mit entsprechender entzündlicher Hyperämie, welche sich frühzeitig im Xiralitefilm als großflächige landkartenartige FOI-Signale darstellen.

Wahrscheinlich besteht ein Zusammenhang mit der in histopathologischen Untersuchungen der Haut psoriatischer Plaques nachgewiesenen vermehrten Gewundenheit und Dilatation der Kapillargefäße (69).

Untersuchungen des Blutflusses sowohl mit der Laser-Doppler-Flowmetry, als auch mit der PD-Sonographie konnten, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, im Bereich psoriatischer Haut eine deutliche Mehrperfusion aufzeigen (73, 99).

## **9.10 „Archipel“**

Auch das „Archipel“-Signalmuster zeigte eine sehr hohe Spezifität für die PsA und wies daneben eine deutlich höhere Sensitivität als das „Landkarten“-Muster auf.

Diese diffus auftauchende „Gruppe von kleinen Inseln“ traten wie das Landkartenmuster nur in der frühen P1-Phase auf, was für ein florides entzündliches Geschehen mit vermehrter Durchblutung und frühzeitiger Akkumulation des Farbstoffes Indocyaningrün spricht. Auch winzige kaum sichtbare Hautverletzungen wie z. B. Mückenstiche zeigten eine Anreicherung in dieser frühen Phase des Films. Jedoch wurden im Falle eines „Archipel“-Zeichens keine sichtbaren Veränderungen im Bereich der Haut beschrieben.

Das frühzeitige diffuse Verteilungsmuster mit fehlendem Gelenkbezug lässt somit an winzige entzündliche Veränderungen unter der Haut denken. Wir gehen davon aus, dass es sich dabei um eine subklinische Psoriasis handelt.

Sowohl histopathologische, als auch kapillarmikroskopische Verfahren mit dem Signalverstärker Fluorescein, einem dem ICG verwandten Farbstoff, konnten zeigen, dass vaskuläre Veränderungen der Haut einer klinisch sichtbaren Psoriasis vorausgehen (70, 71, 73).

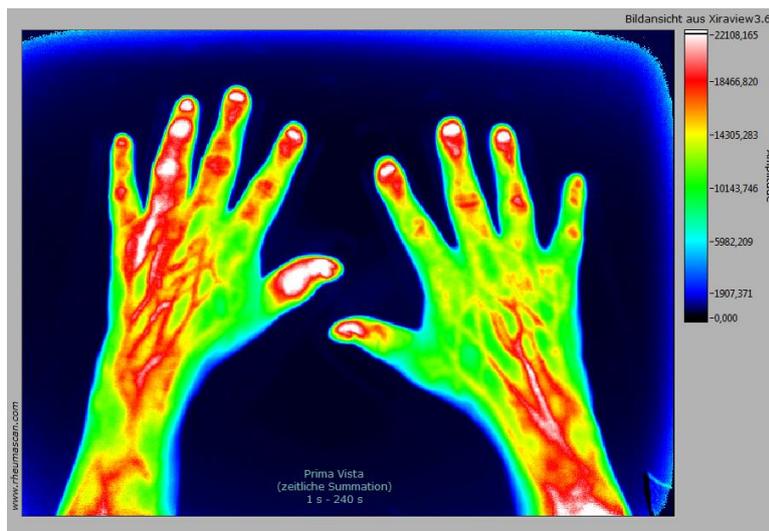
### **9.11 „Insel“**

Auch das Inselphänomen zeigte eine ähnliche, nur etwas geringere Spezifität und Sensitivität in Komparation mit dem „Archipel“-Merkmal. Auffallend war, dass sich diese eher diffusen Veränderungen in häufigeren Fällen gelenkbezogen bzw. gelenknah zeigten, ohne jedoch dem typischen eher rundlichen gut abgrenzbaren Anreicherungsmuster einer Synovitis wie bei einer RA (Abbildung 4) zu entsprechen. Hier besteht möglicherweise ein Zusammenhang mit typischen Manifestationsformen der PsA wie der Capsulitis oder Enthesitis. Leider ist hier eine sichere Zuordnung zu einer anatomischen Struktur nicht möglich, so dass nur Folgestudien mit konventionellen bildgebenden Verfahren wie dem MRT oder der Ultrasonographie Aufschluss über die genaue Gewebestruktur geben können.

### **9.12 „Tonne“**

Unter den Mustern im Bereich der Mittelphalanx zeigte das „Tonnen-Zeichen“ als ausgeprägt knochenbezogenes Signal die höchste Spezifität (87 %) für die PsA auf. Bei einer klinisch sichtbaren Daktylitis kann neben einem ausgeprägten artikulären Gelenkbefall gleichzeitig eine starke Knochenbezogenheit mit einem „Tonnen“-Signal im Bereich der Mittel- und Grundphalanx gesehen werden (Abbildung 19). Der Großteil der PsA Patienten mit diesem Signal zeigte klinisch jedoch keine daktylitischen Veränderungen. Auch wenn eine genaue anatomische Zuordnung mit dem Xiraliteverfahren hier nicht möglich ist, lässt die Morphologie dieses Musters an einen eventuellen Zusammenhang mit für die PsA charakteristischen peri-/osteitischen Veränderungen denken. Auch der Ausdruck einer entzündlichen Mitbeteiligung des Weichteilgewebes inklusive der Sehnen ist denkbar.

## Abbildung 19: Daktylitis



*Typischer Befund einer Daktylitis D4 links mit ausgeprägten synovitischen Anreicherungen, sowie deutlichen knochenbezogenen „Tonnen“-Signal (49).*

### 9.13 „Streifen“, „Pyramide“, „Sanduhr“

Auch andere phalangeale Veränderungen wie die Muster „Streifen“, „Pyramide“, „Sanduhr“ lassen sich nicht sicher einer anatomischen Struktur zuordnen. Wir können hier nur schwierig sagen, welchen Strukturen diese entsprechen. Hier sind Folgestudien notwendig, welche die klinische Bedeutung dieser Motive eruieren.

### 9.14 Mikrozirkulationsstörung

Das Prinzip des Xiralite, die Darstellung von Mikrozirkulation wird sich insbesondere auch bei den Patienten zu Nutze gemacht, welche häufiger an Perfusionsstörungen der Finger leiden wie z.B. bei Kollagenosen oder Vaskulitiden (100). Insbesondere zur Einschätzung der Durchblutung bei Raynaud-Patienten scheint die fluoreszenzoptische Xiralitediagnostik ein geeignetes Verfahren darzustellen (101).

Mikrozirkulationsstörungen bei der PsA konnten in dieser Studie nicht nur in Projektion auf die Nägel, sondern z. B. auch in Form von Phasenabweichungen und Minderperfusions einzelner Finger oder Teilgebieten von Fingern nachgewiesen werden. Diese konnten häufiger bei der PsA als bei der RA nachgewiesen werden. Das ist insofern überraschend, da man aufgrund der nosologisch näheren Beziehung der rheumatoiden Arthritis zu den Kollagenosen eher das Gegenteil annehmen würde. Die mikrozirkulatorischen Veränderungen geben Anhalt für eine vaskuläre Komponente bei der PsA.

Dies wurde in bisherigen Studien so noch nicht beschrieben. Hiesige Beobachtungen legten deshalb den Fokus auf diesen Aspekt.

Möglicherweise sind diese Mikrozirkulationsstörungen Ausdruck einer bei der PsA beschriebenen endothelialen Dysfunktion (102, 103), welche bei Patienten ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil beschrieben wird. Das Endothel moduliert den Gefäßtonus durch Freisetzung vasoaktiver Substanzen. Bei einer Endotheldysfunktion besteht ein Ungleichgewicht zwischen vasodilatierenden und vasokonstriktiven Substanzen welche vom Endothel produziert werden. Es führt zu einer ungleichen Fähigkeit der Arterie sich zu dilatieren in Reaktion auf chemische oder mechanische Reize (102).

## **9.15 Hinweis auf klinische/subklinische Krankheitsaktivität außerhalb der Gelenke**

### **Klinische extraartikuläre Krankheitsaktivität**

Extraartikuläre entzündliche Signalintensitäten waren in 131/148 (89 %) klinisch befallener Gelenke („swollen and tender joints“) nachweisbar. Artikuläre FOI-Anreicherungen waren in einem Großteil der Patienten mit gleichzeitigen extraartikulären Signalintensitäten assoziiert.

Charakteristische klinische Manifestationsformen der PsA wie die Daktylitis mit entzündlicher Mitbeteiligung extraartikulärer Strukturen wie der Knochen und der Weichteile zeigen frühzeitige Anreicherungen des kompletten Fingers über alle 3 Phasen als Ausdruck eines hochentzündlichen Geschehens unterschiedlicher Gewebe des Fingers (Abbildung 19). Neben einer ausgeprägten Signalanreicherung im Bereich der Gelenke waren sowohl in Projektion auf die Mittel-, als auch auf die Grundphalanx deutliche entzündliche Anreicherungen nachweisbar. Dies ist übereinstimmend mit Studien zur MRT und der Arthrosonographie im B-Modus/PD-Modus, welche neben einer Arthritis auch eine zusätzliche hochentzündliche Beteiligung unterschiedlicher extraartikulärer Strukturen wie z. B. der Sehnen und Knochen bei der Daktylitis nachweisen konnten (104).

Es ist anzunehmen, dass einige extraartikuläre FOI-Signale Ausdruck von Krankheitsaktivität sind. In dieser Studie erfolgte eine rein qualitative Beschreibung extraartikulärer Signalintensitäten. Ob und welche FOI-Muster Krankheitsaktivität entsprechen, können wir nicht sicher sagen. Folgestudien müssen erfassen, inwieweit eine quantitative Beurteilung dieser Strukturen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität sinnvoll ist.

### **Subklinische extraartikuläre Krankheitsaktivität**

Auffallend war, dass es eine relativ hohe Anzahl (71/79) an PsA-Patienten gab, welche ohne druckschmerzhaft oder geschwollene Gelenke im Bereich der Hände/Finger entzündliche extraartikuläre Signalintensitäten aufwiesen. Diese Beobachtungen würden zu der Annahme einer subklinischen muskuloskelettalen Krankheitsaktivität bei der PsA aus Studien zum MRT und der Ultrasonographie passen (42, 105).

### **9.16 Hinweis auf subklinische Krankheitsaktivität im Bereich der Haut/Nägel**

„Green Nail“ und das assoziierte „Cold Nail“-Zeichen legen die Annahme einer mikrovaskulären Dysfunktion im Bereich des Nagels bei Patienten mit einer PsA nahe.

Beim Auftreten eines „Green-Nail“-Signals zeigten sich makroskopisch keine Auffälligkeiten hinsichtlich einer Nagelpsoriasis. Es ist somit denkbar, dass Störungen der Mikrozirkulation im Zusammenhang mit einer Nagelpsoriasis stehen bzw. einer klinisch sichtbaren Onychopathia psoriatica vorausgehen.

Dazu passen würden Studien zur hochauflösenden Ultrasonographie im B-Modus, als auch mit dem MRT-Verfahren, welche über die Beurteilung der Nageldicke die Existenz einer subklinischen Onychopathia psoriatica annehmen (75, 76).

Dem psoriatischen Nagelbefall kommt eine besondere diagnostische und prognostische Bedeutung für die PsA zu (14, 33-36).

Fortgeschrittene Stadien der Nagelpsoriasis bzw. eine makroskopisch sichtbare entzündliche Nagelbettbeteiligung können mit Hilfe der PD-Sonographie diagnostiziert werden (72). Die Detektion möglicher früher entzündlicher psoriatischer Nagelveränderungen ist aufgrund der limitierten Auflösung im Kapillarbereich jedoch eingeschränkt. Es besteht somit kein wesentlicher diagnostischer Mehrwert.

Neben dem möglichen diagnostischen Gewinn für die Frühdiagnostik könnte der „Green Nail“ möglicherweise auch einen Benefit hinsichtlich der Differentialdiagnostik liefern.

Das „Green-Nail“-Zeichen als Ausdruck einer Mikroangiopathie zeigte sich in unserer Untersuchung hochspezifisch in Relation zu den Patientenkohorten der seropositiven rheumatoiden Arthritis. In der Erststudie konnte der „Green Nail“ nur in 1/36 Fällen und in der Zweitstudie in 2/27 der RA+ Kohorte nachgewiesen werden. Die wahrscheinlich vaskuläre Pathologie „Green Nail“

könnte somit eine Abgrenzungsmöglichkeit zur RA darstellen. Dazu passt die Annahme einer unterschiedlichen Vaskularität von RA+ und PsA (26, 66, 68). Ähnlich verhält es sich mit Studien zur Kapillarmikroskopie der Nagelfalz, welche Unterschiede im Bereich der Kapillargefäße, im Besonderen eine geringere kapilläre Dichte bei der PsA nachweisen konnten und hier einen möglichen Ansatz zur Differenzierung von PsA und RA annahmen (81).

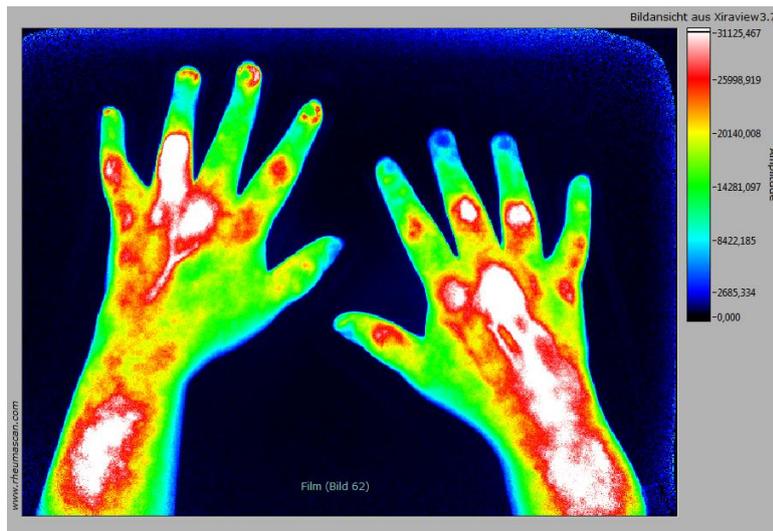
Die Beurteilung der Nagelbettgefäße, auch in tiefer liegendem Gewebe, mit Visualisierung der Bewegung des Blutflusses im Kapillarbereich war bisher so nicht möglich gewesen.

Patientenkohorten mit einer undifferenzierten Spondyloarthritis, undifferenzierten Arthritis, sowie einer seronegativen Arthritis zeigten ein geringeres Auftreten des „Green Nail“ als die Patienten mit einer PsA. Gleichzeitig bestand jedoch häufiger der Nachweis des „Green Nail“ als bei der seropositiven rheumatoiden Arthritis.

Das gemeinsame Auftreten des „Green Nail“ bei PsA und SpA ist möglicherweise die Konsequenz des gemeinsamen pathophysiologischen Hintergrundes. Dabei lassen histologische Studien auch auf eine ähnliche vaskuläre Pathologie schließen (12, 106).

Der „Green Nail“ zeigte sich weiterhin auch bei Patienten mit einer seronegativen Arthritis, sowie auch in Einzelfällen bei der seropositiven rheumatoiden Arthritis (Abbildung 20). Dies deutet auf ein mögliches Nebeneinander einer klassischen rheumatoiden Arthritis und der Manifestation einer Psoriasis hin (14).

**Abbildung 20: Typische RA mit „Green Nail“ und klinischen Elementen einer Pso**



*Fluoreszenzoptischer Befund einer gesicherten hochseropositiven CCP-positiven rheumatoiden Arthritis und klassischem hochentzündlichem RA-Befallsmuster mit Nachweis von „Green Nail“ (bzw. „Cold Nail“). Zusätzlich wies die Patientin klinische Elemente einer PsA mit positiver Familienanamnese für eine Psoriasis sowie einer SpA mit einer Sternoklavikulargelenksarthritis auf.*

Das relativ häufige Auftreten des „Green Nail“ in der Gruppe der undifferenzierten Arthritiden (20 %) könnte die Tatsache widerspiegeln, dass die PsA aufgrund zu Beginn häufig fehlender klinischer Charakteristika initial nicht immer eindeutig diagnostiziert werden kann (14, 25). Möglicherweise bietet der „Green Nail“ für diese diagnostischen Fallstricke zusätzliche wichtige Informationen zur Differenzierung.

Ein anderes Zeichen, welches hinsichtlich Differentialdiagnostik und Frühdiagnostik wichtige Hinweise liefern könnte, ist das „Archipel“-Zeichen:

Wir nehmen an, dass diese vaskulären entzündlichen Veränderungen („Archipele“) ohne Bezug zu Gelenken oder zum Knochen in klinisch nicht psoriatischer Haut sehr wahrscheinlich Ausdruck einer subklinischen Psoriasis sind. Vor dem Hintergrund, dass die Psoriasis der Haut eine entscheidende Rolle für die frühe Diagnose, sowie die Differentialdiagnose für die PsA besitzt, (14) könnte es sich somit um ein geeignetes Zeichen zur Frühdiagnostik, Differentialdiagnostik bei der Psoriasis und damit auch bei der Psoriasisarthritis handeln.

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen konnten Studien die Existenz einer subklinischen Psoriasis nachweisen (70, 73, 107). Dabei scheinen Gefäßveränderungen der Entwicklung einer klinisch sichtbaren Schuppenflechte voranzugehen. Diese Studien beinhalteten diagnostische Verfahren wie die Histopathologie, die Videokapillarmikroskopie mit Fluorescein, sowie die Laser-

Doppler Flowmetry. Für die klinische Routine sind diese diagnostischen Verfahren jedoch nicht geeignet.

## **9.17 Fluoreszenzoptische Bildgebung: Diagnostische Bedeutung bei der PsA/Pso**

Mehrere FOI-Signalmuster wiesen eine hohe Spezifität für die PsA auf. Diese Ergebnisse bestärken die Annahme, dass die Darstellung extraartikulärer Signalintensitäten mit der ICG-gestützten Bildgebung Xiralite eine diagnostische Bedeutung für die PsA besitzt. Diagnostische Herausforderungen der PsA wie die Frühdiagnostik und Differentialdiagnostik könnten somit möglicherweise erleichtert werden.

Die Möglichkeit der Visualisierung frühester mikrovaskulärer Veränderungen im Bereich der Haut und Nägel ist in dieser Form mit anderen bildgebenden Verfahren bisher nicht möglich gewesen. Der Hintergrund, dass die PsA häufig über das Vorhandensein einer Psoriasis der Haut und/oder der Nägel diagnostiziert wird (24) unterstützt die Annahme einer besonderen diagnostischen Relevanz des FOI bei der PsA.

Fluoreszenzoptisches Imaging scheint über die sensible Darstellung von Mikrozirkulation im extraartikulären Bereich eventuell geeignet konventionelle bildgebende Verfahren, welche auf einer anderen physikalischen Funktionsweise basieren, bei der Diagnose PsA ergänzen zu können.

## **9.18 Limitationen**

### **Explorative Studie**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine explorative Studie. Extraartikuläre Signalintensitäten waren in bisherigen Xiralitestudien noch nicht systematisch untersucht worden. Es ist somit nur eingeschränkt möglich, unsere Ergebnisse mit anderen Studien zu vergleichen.

### **Retrospektive Datenauswertung**

Auffällige klinische Besonderheiten der Hände wie z. B. eine Psoriasis der Haut und Nägel waren zu jeder Xiraliteuntersuchung zusätzlich dokumentiert gewesen. Es muss jedoch eingeschränkt werden, dass das Studiendesign mit einer retrospektiven Auswertung von FOI-Sequenzen keinen direkten Vergleich mit klinischen Veränderungen im Bereich der Hände erlaubt. Hier sind Folgestudien anzuschließen, welche mit einer prospektiven Betrachtung unsere Hypothesen überprüfen.

## **Größe Kontrollkohorte**

In der Erststudie beinhaltete die PsA-Kohorte eine deutliche größere Patientenmenge in Relation zur RA-Kontrollkohorte. Die von uns definierten Muster müssen im Rahmen von Folgestudien mit einer größeren Patientenzahl in der Kontrollgruppe untersucht werden.

## **Erfassung Krankheitsaktivität PsA**

Die klinischen Daten der Patientenkohorten sind im Großteil vergleichbar mit denen von anderen Studien. Die etwas geringere Krankheitsdauer im Vergleich zu anderen Arbeiten spiegelt den Umstand wider, dass ein großer Teil der Patientenkohorten aus der Früharthritisklinik stammt. Die Erfassung der Krankheitsaktivität mittels DAS28 bzw. 28 Joint-Count fiel in der Erststudie für die RA-Kohorte höher als für die PsA-Kohorte aus. Die niedrigere Krankheitsaktivität der PsA-Kohorte ist möglicherweise dem Umstand geschuldet, dass die Erhebung der Krankheitsaktivität der PsA geeigneter über einen 68 tender/swollen joint count ,aufgrund der häufigen entzündlichen Zehenbeteiligung, erfasst wird (108).

## **Anatomische Zuordnung**

Herkömmliche bildgebende Verfahren in der Rheumatologie wie das MRT oder die Ultrasonographie im B-Modus erlauben die exakte anatomisch-morphologische Zuordnung pathologischer Prozesse. Dies ist mit dem Xiraliteverfahren leider nicht möglich. Wir können deshalb bei einigen Mustern nur Hypothesen aufstellen, welcher exakten Struktur diese zuzuordnen sind. Hier ist in Folgestudien eine weitere Klärung mit Hilfe etablierter Strukturbildgebungsverfahren im komparativen Design notwendig.

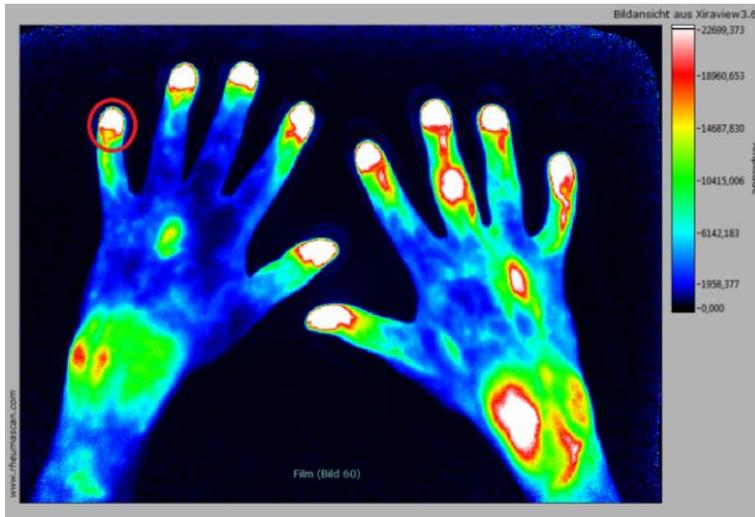
## **Pitfalls**

Die korrekte Erfassung extraartikulärer Signalintensitäten erfordert einen erfahrenen, geschulten Untersucher. Berücksichtigt werden muss in jedem Fall das Auftreten der Muster in Bezug zum Prima-Vista-Modus, sowie Signal- und Phasenablauf. Die exakte Kenntnis vom physiologischen Signalablauf beim Gesunden ist obligat. Auch eine gewissenhafte Hautinspektion der Hände ist zur Bildinterpretation notwendig, da schon kleinste Entzündungen/Wunden im Bereich der Haut mit dem Xiraliteverfahren sensibel detektiert werden. Verschiedene Komponenten müssen somit berücksichtigt werden um einer Malinterpretation bzw. pitfalls extraartikulärer FOI-Signale vorzubeugen.

## „Green Nail“/„Cold Nail“

Der „Green Nail“ muss differenziert werden zu einem „Green Dot“, welcher in einigen Fällen mit rheumatoider Arthritis in der frühen Phase der Anreicherung zu sehen war (Abbildung 21).

**Abbildung 21: „Green Dot“**



*„Green Dot“ –Phänomen im Bereich des Fingers D5 links (roter Kreis). P1-Bild.*

Abgegrenzt werden müssen FOI-Sequenzen des „Green Nail“ oder „Cold Nail“ auch von entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern wie Kollagenosen oder Vaskulitiden, welche eine Raynaud-Symptomatik aufweisen und typischerweise diffuse ICG-Minderanreicherungen im Bereich der Akren über den kompletten Phasenablauf aufweisen (Abbildung 22).

**Abbildung 22: Sekundäre Raynaudsymptomatik**



*Raynaudsymptomatik im Rahmen eines Overlap Syndroms mit deutlicher Minderperfusion im Film.*

Das Anreicherungsmuster des „Green Nail“ bzw. „Cold Nail“ ist gut abgrenzbar zu Patienten mit Nagellack oder Gelnägeln. Vor jeder Xiraliteuntersuchung wurde, wenn möglich, der Nagellack entfernt.

Bei PsA-Patienten mit Gelnägeln oder farbigem Nagellack zeigt sich im Gegensatz zum „Green Nail“ bzw. „Cold Nail“ eine komplette Grünfärbung oder Blaufärbung des Nagels bzw. der Nägel (Abbildung 23), sowie eine Persistenz über den kompletten Phasenablauf. Daher wurden Patienten mit Nagellack oder Gelnägeln nicht in die Studie miteingeschlossen.

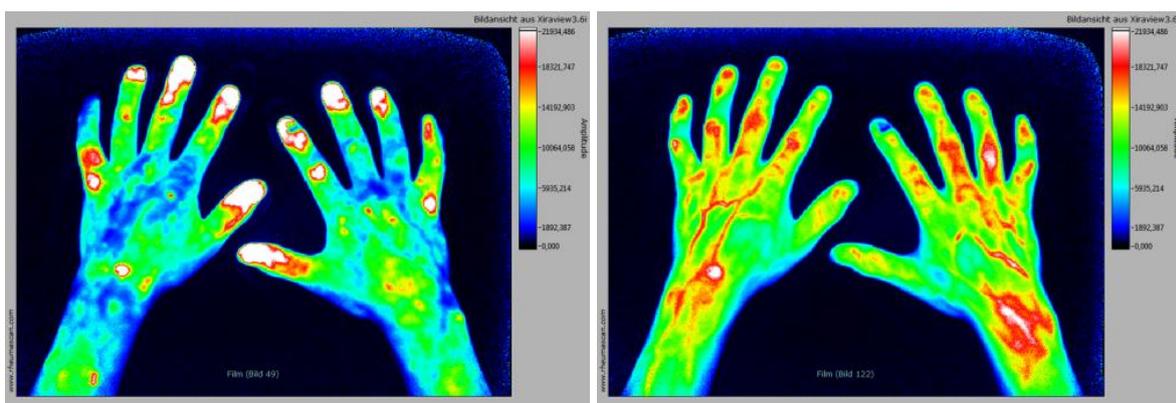
**Abbildung 23: Nagellack**



*Farbiger Nagellack zeigt im Xiralite eine komplette Blaufärbung aller Nägel über den kompletten Phasenablauf*

Ähnlich verhält es sich bei einem Hämatom des Nagels. Es zeigt sich ein minderperfundiertes Nagelareal mit entsprechend fehlender Fluorophoranreicherung, welches in der Signalübersetzung dann als blau dargestellt wird. Die Blaufärbung persistiert über alle Phasen (Abbildung 24).

**Abbildung 24: Nagelhämatom**

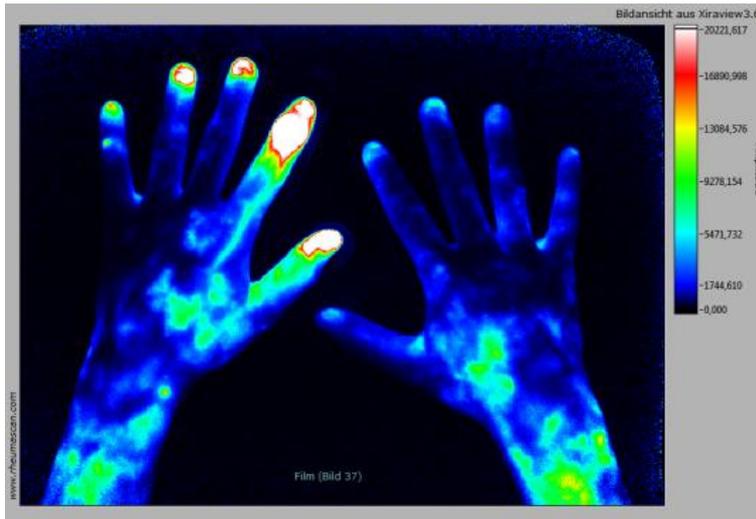


*Hämatom des Nagels des Fingers D2 rechts zeigt in der fluoreszenzoptischen Diagnostik eine zentrale lokale Blaufärbung des Nagelbetts mit Persistenz über alle Phasen*

## „Hot Nail“

Das vorzeitige Anreichern des Nagels bei einem sogenannten „Hot Nail“ in Relation zum Rest der Fingernägel einer Hand muss unterschieden werden zu hochfloriden Entzündungen im Bereich der Fingergelenke, welche sich aufgrund einer deutlichen entzündlichen Hyperperfusion und damit vermehrter Fluorophoranreicherung ähnlich frühzeitig darstellen (Abbildung 25).

**Abbildung 25: Imitation „Hot Nail“ durch Gelenkbefall**

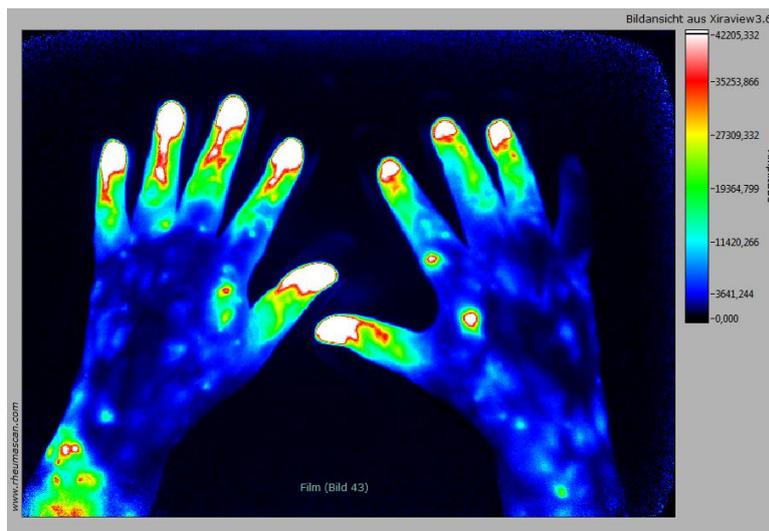


*Scheinbarer „Hot Nail“ durch hochentzündlichen Endgelenksbefall D2 links mit Hyperperfusion.*

## „Archipel“

Die frühzeitigen Anreicherungen des „Archipel“ Signalmusters, welche im Hautbefund in dieser Region keine Auffälligkeiten zeigten, müssen abgegrenzt werden zu Hautverletzungen (Abbildung 26) oder Mückenstichen, welche sich auch in der Frühphase darstellen. Ähnlich wie beim „Archipel“ zeigen diese nur kurze erhöhte Signalintensitäten in dieser Phase und keine persistierenden erhöhten Signalintensitäten in Phase 2 oder 3.

## Abbildung 26: Hautverletzung



*Punktueller Anreicherung in der Frühphase durch zwei kleine Hautverletzungen auf der dorsalen Radialseite der rechten Hand mit Ähnlichkeit zur „Archipel“-Anreicherung.*

### 9.19 Stärken

#### **Klassifikationssystem extraartikulärer Befunde**

Erstmals wurden in dieser Xiralitestudie systematisch extraartikuläre fluoreszenzoptische Signalintensitäten analysiert und deren klinische Bedeutung für die PsA untersucht. Die Entwicklung eines Klassifikationssystems ermöglicht die standardisierte Evaluation extraartikulärer Signalintensitäten bei verschiedenen entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern im Allgemeinen und kann als Grundlage für das Assessment in der klinischen Routine und in klinischen Studien dienen. Damit könnte dieses System ein ergänzendes diagnostisches Hilfsmittel zum Gelenkscore FOIAS (48) zur Beurteilung fluoreszenzoptischer Befunde sein.

#### **Größe PsA-Kohorte**

Ein besonderer Vorteil dieser Studie lag in der Größe der untersuchten PsA-Kohorte mit einem Gesamtumfang von 187 PsA Patienten mit einer Gesamtanzahl von Xiraliteuntersuchungen von 241, was zu einer validen umfangreichen Erfassung auftretender FOI-Muster bei der PsA geführt hat. Auch seltener auftretende FOI-Signale konnten somit detektiert werden.

#### **Mikrozirkulationsdiagnostik Xiralite**

FOI ermöglicht die dynamische Visualisierung jeglicher extraartikulärer Mikrozirkulation im Bereich beider Hände, d. h. es realisiert die Darstellung der Vaskularität im Bereich der Weichteile,

der Knochen und der Haut inklusive des Nagelbettes bis in den Kapillarbereich hinein. Es werden also multiple Gewebetypen kombiniert in Ihrer Durchblutung dargestellt.

Systemisch-entzündlich-rheumatische Erkrankungen wie die PsA, welche neben den Gelenken auch das umliegende Binde- und Epithelgewebe, inklusive Haut und Nagelbett, im Bereich der Hände betreffen, werden somit in ihrer vaskulären Struktur erfasst.

In unserer Studie konnten wir sowohl Entzündungen mit Hyperperfusion und Hypervaskularisation, als auch lokale Minderperfusionsen wie das „Green Nail“ Phänomen außerhalb der Gelenke nachweisen.

Dies ist bisher in dieser Form nicht möglich gewesen. FOI könnte somit eine wichtige diagnostische Lücke schließen und damit konventionelle bildgebende Verfahren wie das MRT, die Ultraschographie und die Kapillarmikroskopie hinsichtlich der Beurteilung extraartikulärer Pathologien bei der PsA ideal ergänzen.

# 10 Tabellen

## 10.1 Hauptstudie

**Tabelle 1: Klinische Daten der Patientenkohorten (Hauptstudie)**

	PsA Kohorte		RF pos. CCP pos. RA	
	Mittelwert (X) ± SD;	Median (Range)	Mittelwert (X) ± SD;	Median (Range)
Xiralite-Anzahl	241		36	
Patienten-Anzahl (männlich/weiblich)	187 (57/130)		31 (7/24)	
Alter (Jahre)	53 ± 13	54 (20-81)	57 ± 13	57 (29-82)
Krankheitsdauer (Monate)	70,4 ± 81,8	41,8 (0,4-512)	62 ± 73	37 (1- 300)
DAS28 (0-10)	3,0 ± 1,31	2,87 (0,49-6,64)	3,6 1± 1,22	3,67 (1,46-6,89)
BSG (mm/h)	16 ± 14	12 (1-68)	26 ± 19	21 (6-82)
CRP (mg/dl)	0,37 ± 0,73	0,2 (0-7)	0,97 ± 2,75	0,3 (0-16,9)
TJC (≥ 1 Fingergelenk )	128/227		20/33	
NO TJC (≥ 1 Fingergelenk)	99/227		13/33	
SJC (≥ 1 Fingergelenk)	86/227		21/33	
NO SJC (≥ 1 Fingergelenk)	141/227		12/33	
TJC/SJC (≥1 Fingergelenk)	148/227		25/33	
NO TJC/SJC (≥ 1 Fingergelenk)	79/227		8/33	

**Legende:** X: Mittelwert; SD: Standardabweichung; DAS28: Disease Activity Score 28; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; SJ: swollen joints; TJ: tender joints

**Anmerkung:** Bei 14 PsA Patienten und 3 RA Patienten war kein entsprechender Gelenkstatus vorhanden und dementsprechend keine DAS28 Berechnung möglich. RA Patienten mit klinischen Elementen einer PsA wurden aus der Berechnung ausgeschlossen.

**Tabelle 2: Häufigkeitsanalyse extraartikulärer Morphologien**

	Psoriasisarthritis		Seropositive anti-CCP positive rheumatoide Arthritis	
	Extraartikuläres Merkmal/Xiralite (≥1 Xiralite/Patient)	Extraartikuläres Merkmal/Patient (= 1 Xiralite/Patient)	Extraartikuläres Merkmal/Xiralite (≥1Xiralite/Patient)	Extraartikuläres Merkmal/Patient (= 1 Xiralite/Patient)
Extraartikuläres Muster	231/241 (96%)	178/187 (95%)	31/36 (86%)	26/31 (84%)
Nagel	48/241 (20%)	47/187 (25%)	1/36 (3%)	1/31 (3%)
Green Nail	44/241 (18 %)	42/187 (22 %)	1/36 (3%)	1/ 31 (3%)
Cold Nail	9/241 (4%)	9/187 (5 %)	0/36 (0%)	0/31 (0%)
Hot Nail	7/241 (3%)	7/187 (4 %)	0/36 (0%)	0/31 (0%)
Nagelfalz	168/241 (70%)	136/187 (73%)	19/36 (53%)	16/31 (52%)
Enthesitis	148/241 (61%)	117/187 (63 %)	11/36 (31%)	10/31 (32%)
Bischofsstab	97/241 (40 %)	82/187 (44 %)	13/36 (36%)	12/31 (39%)
Mittelphalanx	200/241 (83%)	152/187 (81%)	27/36 (75%)	23/31 (74%)
Pyramide	104/241 (43 %)	85/187 (45 %)	15/36 (42%)	15/31 (48%)
Sanduhr	86/241 (36 %)	66 / 187 (35 %)	10/36 (28%)	10/31 (32%)
Tonne	132/241 (55 %)	95/187 (51 %)	4/36 (11%)	4/31 (13%)
Streifen	152/241 (63 %)	117/187 (63%)	24/36 (67%)	19/31 (61%)
Grundphalanx	166/241 (69%)	124/187 (66%)	23 / 36 (64%)	21 / 31 (68%)
Streifen	89/241 (37%)	71/187 (38%)	21/36 (58%)	19/31 (61%)
Tonne	137/241 (57%)	100/187 (53%)	11/36 (31%)	11/31 (35%)
Handrücken	97/241 (40%)	82/187 (44%)	3/36 (8%)	3/31 (10%)
Archipel	61/241 (25 %)	51/187 (27%)	1/36 (3%)	1/31 (3%)
Insel	52/241 (22 %)	44/187 (24 %)	2/36 (6%)	2/31 (6%)
Landkarte	5/241 (2%)	4/187 (2 %)	0/36 (0%)	0/31 (0%)

Gebiete verminderter Perfusion/ Abweichung vom Phasenablauf	56/241 (23 %)	45/187 (24 %)	4/36 (11%)	4/31 (13%)
--	---------------	---------------	------------	------------

**Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität extraartikulärer Morphologien bei der PsA**

	Sensitivität (≥1 Xiralite/Patient)	Spezifität (≥1 Xiralite/Patient)	Sensitivität (=1 Xiralite/Patient)	Spezifität (= 1 Xiralite/Patient)
Extraartikuläres Muster	96%	14%	95%	16%
Nagel	20%	97%	25%	97%
Green Nail	18 %	97%	22 %	97%
Cold Nail	4%	100%	5 %	100%
Hot Nail	3%	100%	4 %	100%
Nagelfalz	70%	47%	73%	48%
Enthesitis	61%	69%	63 %	68%
Bischofsstab	40 %	64%	44 %	61%
Mittelphalanx	83%	25%	81%	26%
Pyramide	43 %	58%	45 %	52%
Sanduhr	36 %	72%	35 %	68%
Tonne	55 %	89%	51 %	87%
Streifen	63%	33%	63%	39%
Grundphalanx	69%	36%	66%	32%
Streifen	37%	42%	38%	39%
Tonne	57%	69%	53%	65%
Handrücken	40%	92%	44%	90%
Archipel	25 %	97%	27%	97%
Insel	22 %	94%	24 %	94%

Landkarte	2%	100%	2 %	100%
Gebiete verminderter Perfusion/ Abweichung vom Phasenablauf	23 %	89%	24 %	87%

## 10.2 Folgestudie

**Tabelle 4: Klinische Daten der Patientenkohorten (Folgestudie)**

	(♂/♀)	Alter		Krankheitsdauer	
	Anzahl	Mittelwert (X) ± SD;	Median (Range)	Mittelwert (X) ± SD;	Median (Range)
Gesamtkohorte	203(52/151)	56 ± 11	56(20-79)	55 ± 75	30 (0-528)

**Legende:** X: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Gesamtkohorte: Psoriasisarthritis, seropositive Arthritis, seronegative Arthritis, undifferenzierte Arthritis, undifferenzierte Spondylarthritis, andere rheumatische Diagnosen (Kollagenosen, Vaskulitiden, infektreaktive Arthritiden, enteropathische Arthritiden, Fingerpolyarthrosen)

**Tabelle 5: Häufigkeitsanalyse des Green Nail bei verschiedenen entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern**

	PVM	P1	P2	P3	Gesamt
Psoriasisarthritis	3/54 (6%)	13/54 (24%)	4/54 (7%)	0/54 (0%)	15/54 (28%)
Rheumatoide Arthritis (seropositiv)	0/27 (0%)	2/27 (7%)	0/27 (0%)	0/27 (0%)	2/27 (7%)
Rheumatoide Arthritis (seronegativ)	3/59 (5%)	8/59 (14%)	5/59 (8%)	0/59 (0%)	9/59 (15%)
Undifferenzierte Arthritis	0/15 (0%)	2/15 (13%)	1/15 (7%)	0/15 (0%)	3/15 (20%)
Undifferenzierte Spondylarthritis	0/16 (0%)	2/16 (13%)	0/16 (0%)	0/16 (0%)	2/16 (13%)
Andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen	1/32 (3%)	3/32 (9%)	1/32 (3%)	0/32 (0%)	4/32 (13%)
Gesamtkohorte	7/203 (3%)	30/203 (15%)	11/203 (5%)	0/203 (0%)	35/203 (17%)

**Tabelle 6 : Sensitivität und Spezifität des „Green Nail“ bei der PsA**

	PVM		P1		P2		P3		Gesamt	
	Sensitivität	Spezifität								
PsA	6%	97%	24%	89%	7%	95%	0%	100%	28%	87%

**Legende:** Berechnungen von Sensitivität und Spezifität erfolgte bei der PsA-Kohorte (n=54) in Relation zur Kontrollkohorte, bestehend aus RA+,RA-,uA,uSpA, andere rheumatische Erkrankungen (n=149)

## 11 Literaturverzeichnis

1. Wiemann O, Werner SG, Langer HE, Backhaus M, Chatelain R. The "green nail" phenomenon in ICG-enhanced fluorescence optical imaging - a potential tool for the differential diagnosis of psoriatic arthritis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2019;17(2):138-47.
2. Chatelain R, Wiemann O, Werner SG, Langer HE. ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung: ein neues diagnostisches Verfahren zur Früherkennung und Therapiekontrolle bei Psoriasis-Arthritis. *Akt Dermatol*. 2016;42(10):398-405.
3. Wiemann O, Werner SG, Röver H, Lind-Albrecht G, Mettler S, Backhaus M, Langer HE. The extraarticular patterns of ICG-enhanced fluorescence optical imaging in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(Suppl2):80
4. Wiemann O, Werner SG, Röver H, Lind-Albrecht G, Mettler S, Backhaus M, Langer HE. Sensitivity and specificity of the "Green Nail" sign in fluorescence optical imaging in psoriatic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2014 (zitiert 21.05.2015);66 (Suppl):931.<https://acrabstracts.org>.
5. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JWJ, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JMW, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PLCM, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013.
6. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, FitzGerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewé R, Luger T, Mease P, Olivieri I, Reveille J, Ritchlin C, Rudwaleit M, Schoels M, Sieper J, de Wit M, Baraliakos X, Betteridge N, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Deodhar A, Elewaut D, Gossec L, Jongkees M, MacCarone M, Redlich K, van den Bosch F, Wei JC-C, Winthrop K, van der Heijde D. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):6-16.
7. Caperon A, Helliwell PS. Remission in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2012;89:19-21.
8. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, Yazici H. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(1):34-45.
9. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423-41.
10. Seo MR, Baek HL, Yoon HH, Ryu HJ, Choi HJ, Baek HJ, Ko KP. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. *Clinical rheumatology*. 2015;34(8):1397-405.
11. Braun J, Sieper J. Early diagnosis of spondyloarthritis. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2006;2(10):536-45.
12. Ronneberger M, Schett G. Pathophysiology of spondyloarthritis. *Current rheumatology reports*. 2011;13(5):416-20.
13. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1995;9(2):319-29.
14. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(suppl 2):ii3-ii8.

15. Gladman D, Antoni C, Mease P, Clegg D, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(Suppl 2):ii14-ii7.
16. Taylor WJ. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2002;14(2):98-103.
17. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis—‘DIP or not DIP revisited’. *Rheumatology*. 2003;42(12):1469-76.
18. Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(7):1417-21.
19. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Fry L. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *The British journal of dermatology*. 2007;156(2):258-62.
20. Mallbris L, Ritchlin CT, Stahle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Current rheumatology reports*. 2006;8(5):355-63.
21. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2004;34(3):585-92.
22. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama*. 2006;296(14):1735-41.
23. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(12):2152-4.
24. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2665-73.
25. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2009;83:28-9.
26. Ritchlin C. Psoriatic disease[mdash]from skin to bone. *Nat Clin Pract Rheum*. 2007;3(12):698-706.
27. FitzGerald O, Dougados M. Psoriatic arthritis: One or more diseases? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20(3):435-50.
28. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):188-90.
29. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, Van Voorhees AS, Elmets CA, Leonardi CL, Beutner KR, Bhushan R, Menter A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):851-64.
30. Landells I, MacCallum C, Khraishi M. The role of the dermatologist in identification and treatment of the early stages of psoriatic arthritis. *Skin therapy letter*. 2008;13(4):4-7.
31. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke W-H, de Vlam K, Fiorentino D, FitzGerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(9):1387-94.
32. Gorter S, van der Heijde DMFM, van der Linden S, Houben H, Rethans J-J, Scherpbier AJJA, van der Vleuten CPM. Psoriatic arthritis: performance of rheumatologists in daily practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(3):219-24.

33. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *British journal of rheumatology*. 1994;33(9):834-9.
34. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis--a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology*. 2007;46(2):253-6.
35. Aydin SZ, Castillo-Gallego C, Ash ZR, Marzo-Ortega H, Emery P, Wakefield RJ, Wittmann M, McGonagle D. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2012;225(3):231-5.
36. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2014;171(5):1123-8.
37. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AAC, Neumaier W, Monticelo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014;89(2):312-7.
38. Aydin SZ, Ash Z, Del Galdo F, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, Emery P, McGonagle D. Optical Coherence Tomography: A New Tool to Assess Nail Disease in Psoriasis? *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2011;222(4):311-3.
39. Hermann KG, Ohrndorf S, Werner SG, Finzel S, Backhaus M. [Imaging modalities in psoriatic arthritis]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2013;72(8):771-8.
40. Sankowski AJ, Lebkowska UM, Cwikla J, Walecka I, Walecki J. 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. *Polish journal of radiology / Polish Medical Society of Radiology*. 2013;78(1):18-29.
41. Backhaus M, Schmidt WA, Mellerowicz H, Bohl-Buhler M, Banzer D, Braun J, Sattler H, Hauer RW. [Technique and diagnostic value of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology. Part 6: ultrasonography of the wrist/hand]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2002;61(6):674-87.
42. Naredo E, Moller I, de Miguel E, Batlle-Gualda E, Acebes C, Brito E, Mayordomo L, Moragues C, Uson J, de Agustin JJ, Martinez A, Rejon E, Rodriguez A, Dauden E. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology*. 2011;50(10):1838-48.
43. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, Sattler H, Albrecht K, Kaufmann J, Becker K, Sorensen H, Meier L, Burmester GR, Schmidt WA. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(9):1194-201.
44. Spadaro A, Lubrano E. Psoriatic arthritis: imaging techniques. *Reumatismo*. 2012;64(2):99-106.
45. Rau R, Wasserberg S, Backhaus M, Braun J, Edelmann E, Kellner H, Ostendorf B, Rudwaleit M, Sandrock D, Schalm J, Scherer A, Schmidt W. [Imaging methods in rheumatology: imaging in psoriasis arthritis (PsA)]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2006;65(2):159-67.
46. Olivieri I, Barozzi L, Pierro A, De Matteis M, Padula A, Pavlica P. Toe dactylitis in patients with spondyloarthritis: assessment by magnetic resonance imaging. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(5):926-30.
47. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Scarano E, Padula A, Niccoli L, Ciancio G, Barozzi L. Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondylarthritis. No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(11):2964-7.

48. Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S, Bahner M, Schott P, Schwenke C, Schirner M, Bastian H, Lind-Albrecht G, Kurtz B, Burmester GR, Backhaus M. Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(4):504-10.
49. Werner SG, Langer HE, Schott P, Bahner M, Schwenke C, Lind-Albrecht G, Spiecker F, Kurtz B, Burmester GR, Backhaus M. Indocyanine green-enhanced fluorescence optical imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(12):3036-44.
50. Werner SG. Dissertation: Implementierung, Standardisierung und Evaluierung einer neuen ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebungstechnologie mit dem Xiralite-Verfahren zur Entzündungsdiagnostik bei rheumatischen Krankheitsbildern [Dissertation]. Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2012 (zitiert 2014-2019). Available from: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/12192?show=full>.
51. Slakter JS, Yannuzzi LA, Guyer DR, Sorenson JA, Orlock DA. Indocyanine-green angiography. *Current opinion in ophthalmology*. 1995;6(3):25-32.
52. Regillo CD. The present role of indocyanine green angiography in ophthalmology. *Current opinion in ophthalmology*. 1999;10(3):189-96.
53. Andersson SE, Lexmuller K, Ekstrom GM. Physiological characterization of mBSA antigen induced arthritis in the rat. I. Vascular leakiness and pannus growth. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(9):1772-7.
54. Kennedy A, Ng CT, Biniecka M, Saber T, Taylor C, O'Sullivan J, Veale DJ, Fearon U. Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(3):711-21.
55. Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis*. 2008;11(2):109-19.
56. Sakka SG. Assessing liver function. *Current opinion in critical care*. 2007;13(2):207-14.
57. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *The Journal of clinical investigation*. 1960;39:592-600.
58. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Krupsky S, Orlock DA, Puliafito CA. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*. 1994;101(3):529-33.
59. Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1989;17(4):231-3.
60. Gompels LL, Lim NH, Vincent T, Paleolog EM. In vivo optical imaging in arthritis--an enlightening future? *Rheumatology*. 2010;49(8):1436-46.
61. Fischer T, Gemeinhardt I, Wagner S, Stieglitz DV, Schnorr J, Hermann KG, Ebert B, Petzelt D, Macdonald R, Licha K, Schirner M, Krenn V, Kamradt T, Taupitz M. Assessment of unspecific near-infrared dyes in laser-induced fluorescence imaging of experimental arthritis. *Academic radiology*. 2006;13(1):4-13.
62. Meier R, Krug C, Golovko D, Boddington S, Piontek G, Rudelius M, Sutton EJ, Baur-Melnyk A, Jones EF, Daldrup-Link HE. Indocyanine green-enhanced imaging of antigen-induced arthritis with an integrated optical imaging/radiography system. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(8):2322-7.
63. Fischer T, Ebert B, Voigt J, Macdonald R, Schneider U, Thomas A, Hamm B, Hermann KG. Detection of rheumatoid arthritis using non-specific contrast enhanced fluorescence imaging. *Academic radiology*. 2010;17(3):375-81.
64. Ebert B, Berger J, Voigt J, Macdonald R, Fischer T, Hermann K-G, Licha K, Schirner M, editors. *Early Detection of Rheumatoid Arthritis in Humans by Fluorescence Imaging*. Biomedical Optics; 2008 2008/03/16; St. Petersburg, Florida: Optical Society of America.

65. xiralite.com [Internet]. Xiralite GmbH (zitiert:15.12.2017). Verfügbar auf: <https://xiralite.com>.
66. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, Cañete JD, Boots AM, Veys EM, De Keyser F. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthritis more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(3):R569-R80.
67. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, Canete JD, Boots AM, Veys EM, De Keyser F. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthritis more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(3):R569-80.
68. Veale DJ, Fearon U. What makes psoriatic and rheumatoid arthritis so different? *RMD Open*. 2015;1(1):e000025.
69. Grover C, Reddy BSN, Uma Chaturvedi K. Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *British Journal of Dermatology*. 2005;153(6):1153-8.
70. Mordovtsev VN, Albanova VI. Morphology of skin microvasculature in psoriasis. *The American Journal of dermatopathology*. 1989;11(1):33-42.
71. Goodfield M, Macdonald Hull S, Holland D, Roberts G, Wood E, Reid S, Cunliffe W. Investigations of the 'active' edge of plaque psoriasis: vascular proliferation precedes changes in epidermal keratin. *British Journal of Dermatology*. 1994;131(6):808-13.
72. Gutierrez M, Wortsman X, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Grassi W. High-Frequency Sonography in the Evaluation of Psoriasis: Nail and Skin Involvement. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2009;28(11):1569-74.
73. Bull RH, Bates DO, Mortimer PS. Intravital video-capillaroscopy for the study of the microcirculation in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1992;126(5):436-45.
74. Soscia E, Sirignano C, Catalano O, Atteno M, Costa L, Caso F, Peluso R, Bruner V, Aquino MM, Del Puente A, Salvatore M, Scarpa R. New Developments in Magnetic Resonance Imaging of the Nail Unit. *The Journal of rheumatology*. 2012;89:49-53.
75. Sandobal C, Carbo E, Iribas J, Roverano S, Paira S. Ultrasound nail imaging on patients with psoriasis and psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis and control subjects. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2014;20(1):21-4.
76. Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Ultrasonography reveals nail thickening in patients with chronic plaque psoriasis. *Archives of dermatological research*. 2012;304(9):727-32.
77. Iorizzo M, Dahdah M, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy of the hyponychium in nail bed psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 58(4):714-5.
78. Dogra A, Arora AK. Nail Psoriasis: The Journey So Far. *Indian journal of dermatology*. 2014;59(4):319-33.
79. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(11):3023-30.
80. Bhushan M, Moore T, Herrick AL, Griffiths CE. Nailfold video capillaroscopy in psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2000;142(6):1171-6.
81. Graceffa D, Amorosi B, Maiani E, Bonifati C, Chimenti MS, Perricone R, Di Carlo A. Capillaroscopy in Psoriatic and Rheumatoid Arthritis: A Useful Tool for Differential Diagnosis. *Arthritis*. 2013;2013:5.
82. Ribeiro CF, Siqueira EBD, Holler AP, Fabrício L, Skare TL. Periungual capillaroscopy in psoriasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2012;87:550-3.
83. Husein El-Ahmed H, Garrido-Pareja F, Ruiz-Carrascosa JC, Naranjo-Sintes R. Vessel resistance to blood flow in the nailfold in patients with psoriasis: a prospective case-control echo Doppler-based study. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(1):54-8.

84. Glimm A-M, Werner SG, Burmester GR, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015.
85. Meier R, Thuermel K, Noel PB, Moog P, Sievert M, Ahari C, Nasirudin RA, Golovko D, Haller B, Ganter C, Wildgruber M, Schaeffeler C, Waldt S, Rummeny EJ. Synovitis in patients with early inflammatory arthritis monitored with quantitative analysis of dynamic contrast-enhanced optical imaging and MR imaging. *Radiology*. 2014;270(1):176-85.
86. Meier R, Thuermel K, Moog P, Noel PB, Ahari C, Sievert M, Dorn F, Waldt S, Schaeffeler C, Golovko D, Haller B, Ganter C, Weckbach S, Woertler K, Rummeny EJ. Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(8):2489-98.
87. Ohrndorf S, Krohn M, Werner SG, Bahner M, Schirner M, Reiche BE, Schneider S, Braum L, Burmester GR, Hamm B, Hermann K-G, Backhaus M. AB1298 Comparison of ICG-enhanced optical imaging to low-field MRI and musculoskeletal ultrasound in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;71(Suppl 3):712.
88. Koehm M, Rossmannith T, Langer H-E, Backhaus M, Kaesser U, Kneitz C, Wassenberg S, Burkhardt H, Behrens F. 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*. 2015;74(Suppl 2):868-9.
89. Schafer VS, Hartung W, Hoffstetter P, Berger J, Stroszczyński C, Müller M, Fleck M, Ehrenstein B. Quantitative assessment of synovitis in patients with rheumatoid arthritis using fluorescence optical imaging. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(5):R124.
90. Tugwell P, Boers M. Developing consensus on preliminary core efficacy endpoints for rheumatoid arthritis clinical trials. OMERACT Committee. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(3):555-6.
91. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Gottlieb AB, Krueger GG, Nash P, Ritchlin CT, Taylor W, Adebajo A, Braun J, Cauli A, Carneiro S, Choy E, Dijkmans B, Espinoza L, van der Heijde D, Husni E, Lubrano E, McGonagle D, Qureshi A, Soriano ER, Zochling J. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(5):1167-70.
92. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(1):34-40.
93. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke W, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(9):1387-94.
94. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1973;3(1):55-78.
95. Moll JM. Psoriatic spondylitis: clinical radiological and familial aspects. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1974;67(1):46-50.
96. van den Berg R, van Gaalen F, van der Helm-van Mil A, Huizinga T, van der Heijde D. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(8):1366-9.

97. Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, Emery P, Veale DJ. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(7):1481-4.
98. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(2):331-8.
99. Hern S, Stanton AW, Mellor R, Levick JR, Mortimer PS. Control of cutaneous blood vessels in psoriatic plaques. *The Journal of investigative dermatology*. 1999;113(1):127-32.
100. S. Friedrich SR, S. Werner et al. The Detection of Microcirculation disturbances in both hand of patients with systemic sclerosis using fluorescence optical imaging. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl2):1137.
101. Friedrich S, Luders S, Werner SG, Glimm AM, Burmester GR, Riemekasten G, Backhaus M, Ohrndorf S. Disturbed microcirculation in the hands of patients with systemic sclerosis detected by fluorescence optical imaging: a pilot study. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):87.
102. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porrua C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(2):287-93.
103. Sharma A, Reddy MH, Sharma K, Dogra S, Vijayvergiya R. Study of endothelial dysfunction in patients of psoriatic arthritis by flow mediated and nitroglycerine mediated dilatation of brachial artery. *International journal of rheumatic diseases*. 2016;19(3):300-4.
104. Bakewell CJ, Olivieri I, Aydin SZ, DeJaco C, Ikeda K, Gutierrez M, Terslev L, Thiele R, D'Agostino MA, Kaeley GS. Ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of psoriatic dactylitis: status and perspectives. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(12):1951-7.
105. Faustini F, Simon D, Oliveira I, Kleyer A, Haschka J, Englbrecht M, Cavalcante AR, Kraus S, Tabosa TP, Figueiredo C, Hueber AJ, Kocijan R, Cavallaro A, Schett G, Sticherling M, Rech J. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016.
106. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, Van den Bosch F, Kruithof E, Van Damme N, Verbruggen G, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(12):945-53.
107. Goodfield M, Hull SM, Holland D, Roberts G, Wood E, Reid S, Cunliffe W. Investigations of the 'active' edge of plaque psoriasis: vascular proliferation precedes changes in epidermal keratin. *The British journal of dermatology*. 1994;131(6):808-13.
108. Coates LC, FitzGerald O, Gladman DD, McHugh N, Mease P, Strand V, Helliwell PS. Reduced joint counts misclassify patients with oligoarticular psoriatic arthritis and miss significant numbers of patients with active disease. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(6):1504-9.

## 12 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Oliver Wiemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung (Xiralite) bei Psoriasis-Arthritis: Klassifikation extraartikulärer Befunde und klinische Bedeutung“/ „ICG-enhanced fluorescent optical imaging (Xiralite) in psoriatic arthritis: Classification of extra-articular findings and their clinical significance“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Unterschrift des Doktoranden

## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Abstracts/Veröffentlichungen:**

Oliver Wiemann hatte folgenden Anteil an den unten aufgeführten Veröffentlichungen/Abstracts

### **Veröffentlichungen:**

Wiemann O, Werner SG, Langer HE, Backhaus M, Chatelain R.

The "green nail" phenomenon in ICG-enhanced fluorescence optical imaging - a potential tool for the differential diagnosis of psoriatic arthritis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG.* 2019;17(2):138-47

Beitrag im Einzelnen: systematische morphologische Analyse, Erstellung standardisiertes Auswertungsschema zum extraartikulären Gelenkbefall, Häufigkeitsanalyse extraartikulärer Muster, Studiendesign, Datenakquise, Datenanalyse, Dateninterpretation, Erstellung des Manuskripts, statistische Auswertung

Chatelain R, Wiemann O, Werner SG, Langer HE.

ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung: ein neues diagnostisches Verfahren zur Früherkennung und Therapiekontrolle bei Psoriasis-Arthritis. *Zeitschrift der Aktuellen Dermatologie,* 2016;42(10):398-405.

Beitrag im Einzelnen: Morphologische Analyse extraartikulärer Muster bei der Psoriasis/Psoriasisarthritis, Datenanalyse extraartikulärer Muster bei der Psoriasisarthritis, Dateninterpretation extraartikulärer Muster bei der Psoriasisarthritis/Psoriasis, Erstellung des Manuskripts

### **Abstracts/Vorträge:**

Wiemann O , Werner SG, Röver H, Lind-Albrecht G, Mettler S, Backhaus M, Langer HE, „The extraarticular patterns of ICG-enhanced-fluorescence optical imaging in Psoriatic Arthritis“, *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2014;73(Suppl2):S80, Abstractband des Europäischen Rheumatologenkongresses (EULAR), Oral Presentation

Beitrag im Einzelnen: systematische morphologische Analyse, Erstellung standardisiertes Auswertungsschema zum extraartikulären Gelenkbefall, Häufigkeitsanalyse extraartikulärer Muster, Studiendesign, Datenakquise, Datenanalyse, Dateninterpretation, Erstellung des Abstracts, statistische Auswertung, Präsentation

Wiemann O, Werner SG, Röver H, Lind-Albrecht H, Mettler S, Backhaus M, Langer HE, „Sensitivity and Specificity of the “Green Nail” Sign in Fluorescence Optical Imaging in Psoriatic Arthritis“. Arthritis and Rheumatism. 2014;66(Suppl): S93, Abstractband des Amerikanischen Rheumatologenkongresses (ACR), Poster Präsentation

Beitrag im Einzelnen: Studiendesign, Datenanalyse, Dateninterpretation, Erstellung des Abstracts, statistische Auswertung, Präsentation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

## **13 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 14 Publikationsliste

### Veröffentlichungen:

Wiemann O, Werner SG, Langer HE, Backhaus M, Chatelain R.

The "green nail" phenomenon in ICG-enhanced fluorescence optical imaging - a potential tool for the differential diagnosis of psoriatic arthritis. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG. 2019;17(2):138-47

Chatelain R, Wiemann O, Werner SG, Langer HE.

ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung: ein neues diagnostisches Verfahren zur Früherkennung und Therapiekontrolle bei Psoriasis-Arthritis. Zeitschrift der Aktuellen Dermatologie, 2016;42(10):398-405.

### Abstracts/Vorträge:

Wiemann O , Werner SG, Röver H, Lind-Albrecht G, Mettler S, Backhaus M, Langer HE, „The extraarticular patterns of ICG-enhanced-fluorescence optical imaging in Psoriatic Arthritis“, Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73(Suppl2):S80, Abstractband des Europäischen Rheumatologenkongresses (EULAR), Oral Presentation

Wiemann O, Werner SG, Röver H, Lind-Albrecht H, Mettler S, Backhaus M, Langer HE, „Sensitivity and Specificity of the “Green Nail” Sign in Fluorescence Optical Imaging in Psoriatic Arthritis“. Arthritis and Rheumatism. 2014;66(Suppl): S93, Abstractband des Amerikanischen Rheumatologenkongresses (ACR), Poster Präsentation

## **15 Danksagung**

Im Besonderen möchte ich mich bei Herrn PD Dr.med. Hans-Eckhardt Langer bedanken ohne dessen thematische Anregung und immerwährende Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Ebenso gilt ein ganz besonderer Dank Frau Prof. Dr.med. Marina Backhaus für Ihren fachlichen Einsatz und für ihre zielführende Hilfestellung bei jeglichen Fragestellungen.

Ich möchte mich an dieser Stelle auch besonders bei meiner Frau Alejandra bedanken, die mir immer den Rücken freigehalten hat und immer an mich geglaubt hat.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mir zu jederzeit mit Rat, Geduld und Verständnis zur Seite gestanden haben.

Danke möchte ich auch Philipp sagen für seine Beratung und Unterstützung.

Weiterhin gilt ein besonderer Dank: Frau Dr.med. G. Lind-Albrecht, Frau Dr.med. S. Werner und Herrn PD Dr.med. Chatelain.