

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische
Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Fluoreszenzoptische Bildgebung in der Aufdeckung von
Hautveränderungen bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis**

-

**Fluorescence optical imaging in detecting skin
inflammation in psoriasis and psoriasis arthritis**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Angelique Schmidt

aus Ludwigsfelde

Datum der Promotion: 17. September 2021

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	3
2	Abstracts.....	5
2.1	Abstract (deutsche Version).....	5
2.2	Abstract (englische Version).....	6
3	Forschungsstand der Psoriasis-Arthritis.....	8
4	Vertiefende Methodik.....	11
4.1	Überblick über die Bildgebung in der Rheumatologie.....	11
4.2	Fluoreszenzoptische Bildgebung.....	12
4.3	Studiendesign und Einschluss der Patienten.....	14
4.4	Klassische, standardisierte Auswertung des FOI.....	15
4.5	Erkennung und Bewertung von subklinischen Entzündungen der Dermis.....	16
4.6	Mustererkennung mit Hilfe der subklinischen Hautanreicherungen.....	19
4.7	Statistische Auswertung.....	21
5	Ergebnisse.....	21
5.1	Assoziation zu kardiovaskulären Risikofaktoren.....	24
5.2	Interreader Übereinstimmung.....	24
6	Diskussion und weiterführende Fragen.....	25
6.1	Limitationen.....	28
6.2	Zusammenfassung.....	29
7	Literaturverzeichnis.....	30
8	Eidesstattliche Versicherung.....	35
9	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation.....	36
9.1	Studienplanung.....	36
9.2	Datenerhebung.....	36
9.3	Auswertung der Daten.....	37
9.4	Verfassen der Publikation.....	38
9.5	Schlussbemerkung zur Anteilerklärung.....	39
10	Journal Summary List.....	40
11	Publikation.....	42
11.1	Schmidt A, Glimm AM, Haugen IK, Hoff P, Schmittat G, Burmester GR, Klotsche J, Ohrndorf S. Detection of subclinical skin manifestation in patients with psoriasis and psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging. <i>Arthritis Res Ther</i> 22, 192 (2020).....	42
12	Lebenslauf.....	52
13	Publikationsliste.....	54
13.1	Ausgewählte Publikation.....	54
13.2	Abstracts, Poster und Präsentationen.....	54
14	Danksagung.....	55

1 Abkürzungsverzeichnis

Anti-CCP	Anti-cyclische citrullinierte Peptide
bDMARD	biological disease-modifying anti-rheumatic drug
BMI	Body mass index
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CCD	charge-coupled-device
CI	Konfidenzintervall
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (“chronic obstructive pulmonary disease”)
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug
CV	kardiovaskulär
CVD	kardiovaskuläre Erkrankung
DAPSA	Disease Activity in Psoriatic Arthritis
DAS28	Disease Activity Score28
d.h.	das heißt
DIP	distales Interphalangeal-Gelenk
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
EULAR	European League Against Rheumatism
FDG-PET/CT	[18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography / computed tomography
FOI	Fluoreszenzoptische Bildgebung (“fluorescence optical imaging”)
FOIAS	FOI activity score
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRAPPA-OMERACT	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis/Outcome Measures in Rheumatology
HDL / LDL	high-density lipoprotein / low-density lipoprotein
HLA	Humanes Leukozytenantigen
ICG	Indocyaningrün
IL-17A	Interleukin 17A

IMT	Intima-Media-Dicke
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
MCP	Metacarpophalangeal-Gelenk
MDA	minimale Krankheitsaktivität
MRT	Magnetresonanztomographie
MSUS	muskuloskelettaler Ultraschall
OA	Osteoarthrose/-arthritis
o.g.	oben genannt
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PD	Privatdozent*in
PsA	Psoriasis Arthritis
Pso	Psoriasis vulgaris
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
SD	Standardabweichung
Sek.	Sekunden
SJC	swollen joint count
s.u.	siehe unten
T2T	treat-to-target
TIA	Transiente Ischämische Attacke
TJC	tender joint count
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
u.g.	unten genannt
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

2 Abstracts

2.1 Abstract (deutsche Version)

Einleitung: Fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI) ist eine neue Bildgebungstechnik, die die Visualisierung einer gestörten Mikrozirkulation in den Händen ermöglicht. Die entzündliche Hautbeteiligung bei Psoriasis vulgaris (Pso), bei der auch eine pathologische Gefäßbeteiligung angenommen wird, wurde bisher nicht durch FOI untersucht. Ziel der vorliegenden Studie ist es, an den Händen von Pso- und Psoriasis-Arthritis (PsA)-Patienten – verglichen mit Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und Gesunden – eine subklinische Hautinflammation mittels FOI zu detektieren und die Befunde mit bestehenden kardiovaskulären (CV) Risikofaktoren zu korrelieren.

Methoden: Die FOI-Scans von Patienten mit PsA/Pso ohne sichtbare Psoriasis-Läsionen an den Händen, sowie RA und Gesunden, wurden retrospektiv analysiert. Angelehnt am 'fluorescence optical imaging activity score' (FOIAS) (Werner et al., 2012; Werner et al., 2013) wurde eine standardisierte Auswertung festgelegt, um die Intensität der Anreicherung durch einen semi-quantitativen (Grad 0-3) Score zu beschreiben. Analysiert wurde das erste Drittel der FOI-Sequenz (0-120 Sek.). Um als potenzielle subdermale Hautbeteiligung bewertet zu werden, musste eine FOI-Anreicherung im Bereich des Handrückens ohne Beziehung zu einem darunterliegenden Gelenk oder Blutgefäß lokalisiert sein, da diese so sehr wahrscheinlich in der (Sub)Dermis lokalisiert war. Darüber hinaus haben wir die FOI-Muster weiter charakterisiert und die Scans in die Gruppen PsA/Pso, RA und Gesunde eingeteilt. Diese Einteilung wurde mit der finalen klinischen Diagnose des behandelnden Arztes verglichen. Zusätzlich wurden die CV Risikofaktoren (z.B. Adipositas, Raucherstatus, Hypertonie) erfasst und mit den FOI-Befunden korreliert.

Ergebnisse: Es wurden FOI-Scans von Patienten mit PsA/Pso (n=80), RA (n=78) und gesunde Kontrollen (n=25) eingeschlossen. Signifikant mehr PsA/Pso-Patienten (PsA/Pso: 72,5%, RA: 20,5%, Gesunde: 28,0%; $p < 0,001$) zeigten im Bereich des Handrückens eine subklinische Hautanreicherung. Durch die Analyse des Anreicherungsmusters wurden 58 von 80 Patienten korrekt als PsA/Pso (72,5%), 60 von 78 als RA (76,9%) und 17 von 25 als gesund (68,0%; p -Wert $< 0,001$) kategorisiert. Wir konnten einen Einfluss des Körpergewichts (kg) ($p < 0,001$, OR 1,04, CI 1,02; 1,06) auf die Ergebnisse zeigen; eine weitere Korrelation mit CV Risikofaktoren wurde nicht festgestellt.

Schlussfolgerung: Wir konnten unsere Primärhypothese bestätigen und zeigen, dass es möglich ist, bei PsA/Pso-Patienten subklinische, (sub)dermale Inflammation der Haut mittels FOI zu visualisieren. Zusätzlich wurden mit der neu entwickelten Methode PsA/Pso- und RA-Patienten weitgehend korrekt kategorisiert. Obwohl keine Korrelation zwischen subdermalen Hautanreicherungen und CV Risikofaktoren existierte, fanden wir einen wichtigen Einfluss des Körpergewichts auf die FOI-Ergebnisse. FOI könnte somit ein neues, hilfreiches Instrument zur Untersuchung der Mikrozirkulation bei rheumatischen Erkrankungen mit Hautbeteiligung sein.

2.2 Abstract (englische Version)

Background: Fluorescence optical imaging (FOI) as new imaging technique enables visualization of pathological microcirculation in both hands caused by inflammation. Psoriatic skin inflammation which may also lead to altered vessels has not yet been examined via FOI.

Objectives: The aim of this study was to investigate potential subclinical skin inflammation in both hands of patients with psoriasis (Pso) and psoriatic arthritis (PsA) compared with rheumatoid arthritis (RA) and healthy individuals by FOI and to correlate the results with cardiovascular risk factors, since a connection to psoriatic skin involvement is assumed.

Methods: FOI scans of patients with PsA/Pso (n=80), RA (n=78) and healthy subjects (n=25) were examined retrospectively to detect subclinical skin enhancement in both hands without showing apparent psoriatic lesions. To describe the degree of enhancement, a standardized definition was set via a semi-quantitative (grade 0-3) score according to the 'fluorescence optical imaging activity score' (FOIAS) (Werner et al., 2012; Werner et al., 2013). We analysed the first 120 seconds of the FOI exam. To be scored as potential subdermal skin enhancement, it had to be localized on the back of the hands without relationship to an underlying joint or blood vessel since the enhancement was then presumably localized in the (sub)dermis. Using the enhancement patterns, we further sorted the scans into the groups PsA/Pso, RA and healthy controls to compare them with the final physician's diagnosis. Additionally, cardiovascular risk factors (e.g. obesity, smoking status, hypertension) were gathered and correlated to imaging findings.

Results: We included FOI scans of patients with PsA/Pso (n=80), RA (n=78) and healthy controls (n=25). Significantly more PsA/Pso patients showed subclinical skin

enhancements on the back of their hands (PsA/Pso: 72.5%, RA: 20.5%, healthy controls: 28.0%; $p < 0.001$). Using the enhancement patterns, we categorized 58 of 80 patients correctly as PsA/Pso (72.5%), 60 out of 78 as RA (76.9%) and seventeen out of 25 as healthy (68.0%; p -value < 0.001). An influence of the body weight (kg) ($p < 0.001$, OR 1.04, CI 1.02; 1.06) was shown; no further correlation with cardiovascular risk factors was detected.

Conclusion: We could proof our primary hypothesis that it is possible to visualize subclinical subdermal skin inflammation in PsA/Pso patients using FOI. Furthermore, using our new method, we categorized PsA/Pso and RA patients correctly. Although there was no correlation between cardiovascular risk factors and subdermal skin enhancement, we found an interesting influence of the body weight on our FOI results. FOI may be a helpful novel tool to study microcirculation in rheumatic diseases with skin involvement.

3 Forschungsstand der Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis vulgaris (Pso) weist eine weltweite Prävalenz von 6-7% auf (Chandran & Raychaudhuri, 2010). Von diesen Patienten entwickeln 8-30% eine Psoriasis-Arthritis (PsA) (Ogdie et al., 2013). Das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt etwa 1,3:1 (Mrowietz & Reich, 2009) und das mittlere Erkrankungsalter der PsA liegt zwischen 35 und 55 Jahren (Deutsche Rheuma-Liga, 2020).

Die psoriatischen Hauterscheinungen können den arthritischen Beschwerden um viele Jahre vorausgehen, aber auch den Gelenkbeschwerden nachfolgen. Die Symptome sind äußerst heterogen. So zeigen die meisten PsA-Patienten eine asymmetrische Oligoarthritis, die mit Schmerzen, Schwellungen und Morgensteifigkeit der betroffenen Gelenke (häufig mit Kniegelenksbefall) einhergeht. Bei dem sog. Transversalbefall sind die distalen Interphalangealgelenke (DIP) von Händen und Füßen involviert. Darüber hinaus ist der Befall eines gesamten Strahls im Rahmen einer sog. Daktylitis möglich (Altmeyer, 2018). Bei etwa 40% der Patienten findet sich neben den beschriebenen peripheren Gelenkmanifestationen eine Spondylarthritis mit Sakroiliitis (Mrowietz & Reich, 2009). Auch extraartikuläre Manifestationen wie Enthesiopathien, Keratokonjunktivitis oder Uveitis anterior sowie eine unspezifische Kolitis sind möglich (Altmeyer, 2018).

Der Verlauf der PsA kann ebenso wie die Symptomatik stark variieren. Unterschieden werden 5 Verlaufsformen nach Moll und Wright (Moll & Wright, 1973), von denen die häufigste Verlaufsform die o.g. asymmetrische Oligoarthritis mit HLA-B27-Assoziation darstellt. Die mutilierende ossäre Destruktion der Phalangen mit Ausbildung von sogenannten „Teleskopfingern“ stellt die seltenste und schwerste Form der Erkrankung dar (Moll & Wright, 1973; Altmeyer, 2018).

Zusätzlich zu den eigentlichen Symptomen weisen PsA-Patienten eine hohe Rate an Komorbiditäten vor allem im kardiovaskulären Bereich auf. Es ist bekannt, dass die PsA mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Atzeni et al., 2011; Ogdie et al., 2015; Polachek, Touma, Anderson, & Eder, 2017). So sind laut einer aktuellen Metaanalyse kardiovaskuläre Ereignisse (CV) bei Patienten mit PsA um bis zu 43% im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht (Polachek et al., 2017). Diese Erhöhung der Mortalität steht im Zusammenhang mit der Schwere (Mallbris et al., 2004) und der Dauer der Erkrankung (Armstrong, Harskamp, Ledo, Rogers, & Armstrong, 2012; Li et al., 2012). *Armstrong et al.* sahen nicht nur einen Zusammenhang zwischen Pso und koronarer Herzkrankheit (KHK) - unabhängig von

anderen CV-Risikofaktoren - sondern stellten fest, dass Patienten mit einer Krankheitsdauer von mehr als acht Jahren eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit einer KHK im Vergleich zu Patienten mit geringerer Krankheitsdauer aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse für Pso und PsA wurden von *Li et al.* in einer groß angelegten Kohortenstudie US-amerikanischer Frauen präsentiert (Li et al., 2012). Passend dazu beschrieben *Gonzalez-Juanatey et al.* eine erhöhte Intima-Media-Dicke (IMT) der Carotis communis bei Patienten mit gesicherter PsA im Vergleich zur Kontrollgruppe, obwohl beide Gruppen keine bekannten klassischen CV-Risikofaktoren oder eine kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) in der Vorgeschichte aufwiesen (Gonzalez-Juanatey, Llorca, Amigo-Diaz, et al., 2007). Ähnliche Ergebnisse legte die gleiche Arbeitsgruppe für die Prävalenz der endothelialen Dysfunktion im Sinne einer erniedrigten post-okklusiven Flussgeschwindigkeit („post-occlusive flow-mediated vasodilatation“) der Arteria brachialis bei Patienten mit PsA dar (Gonzalez-Juanatey, Llorca, Miranda-Fillooy, et al., 2007).

Zusätzlich zeigen PsA-Patienten eine erhöhte Prävalenz von CV-Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie (Gladman, Farewell, Wong, & Husted, 1998; Shbeeb, Uramoto, Gibson, O'Fallon, & Gabriel, 2000), Diabetes mellitus (Shbeeb et al., 2000; Mallbris et al., 2004), Hyperlipidämie (Wong, Gladman, Husted, Long, & Farewell, 1997; Shbeeb et al., 2000) und dem metabolischen Syndrom (Han et al., 2006; Raychaudhuri et al., 2010; Sharma, Gopalakrishnan, Kumar, Vijayvergiya, & Dogra, 2013; Pehlevan et al., 2014; Ozkan et al., 2017). Beispielsweise fanden *Özkan et al.* eine signifikant erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Patienten mit PsA im Vergleich zu Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA), obwohl beide Krankheiten teils vergleichbare Pathomechanismen aufweisen (Coates, FitzGerald, Helliwell, & Paul, 2016). Erklärungsansätze für diese Phänomene wurden bereits in diversen Studien mit jeweils unterschiedlichen Ausgangspunkten analysiert. Von besonderem Interesse sind hierbei Studien, die über verschiedene inflammatorische Prozesse einen Link zwischen der Hautinflammation und inflammatorischer Modulatoren wie T-Zellen, T-Helferzellen (Spah, 2008; Nestle, Kaplan, & Barker, 2009; Armstrong, Voyles, Armstrong, Fuller, & Rutledge, 2011a, 2011b; Wang et al., 2012), TNF-alpha, Interleukin (IL)-6 (Arican, Aral, Sasmaz, & Ciragil, 2005) oder IL-17 (Arican et al., 2005; Karbach et al., 2014) getriggerte CVDs herstellen.

Karbach et al. zeigten anhand von Knock-in Mausmodellen einen Zusammenhang von dermal produziertem IL-17A und systemischer vaskulärer Dysfunktion. Zusätzlich

beschrieben sie den Knock-on Effekt von IL-17A auf neutrophile Granulozyten. Diese invadieren in Gefäßwände und sorgen damit für oxidativen Stress, Inflammation und arterielle Hypertonie (Karbach et al., 2014). Auch *Wang et al.* zeigten anhand von Mausmodellen, dass allein die psoriasiforme Hautinflammation ausreicht, um nach einem Jahr eine Aortenwurzelentzündung auszulösen. Diese zeichnete sich durch vermehrte Infiltration von B- und T-Zellen aus und wurde laut *Wang et al.* durch erhöhte Serumwerte von „vascular endothelial growth factor (VEGF)“, IL-17A, IL-12, TNF-alpha und weitere Entzündungsmediatoren angekündigt. Des Weiteren wiesen *Wang et al.* nach, dass die Knock-in-Mäuse deutlich schneller induzierte Thrombosen im Vergleich zur Kontrollgruppe ausbilden (Wang et al., 2012).

Neben diesen Studien zur Pathophysiologie wurde bereits gezeigt, dass Patienten mit PsA eine an der Arteria radialis gemessene, signifikant erhöhte arterielle Steifheit im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen und diese mit der Dauer der Gelenkbeteiligung korreliert (Costa et al., 2012). Ebenfalls wurde in vorigen Untersuchungen die subklinische Inflammation der Gefäße, Gelenke und Leber via [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT) bildmorphologisch bei Pso Patienten dargestellt (Mehta et al., 2011). Zusammenfassend wurde demnach ein Zusammenhang zwischen erhöhtem IL-17A-Spiegel im Serum von Psoriasis-induzierten Mäusen und der Schwere der Pso dargestellt (Yilmaz, Cicek, Coskun, Yegin, & Alpsoy, 2012; El-Moaty Zaher, El-Komy, Hegazy, Mohamed El Khashab, & Ahmed, 2013). Somit wurden zwar entzündete Gefäße und erhöhte Spiegel von Mediatoren zwischen Haut- und Gefäßinflammation identifiziert, nach unserem Wissen wurde bisher allerdings noch nie versucht, die vorhandene subklinische Hautentzündung bildmorphologisch darzustellen.

Die Darstellung derer sollte theoretisch möglich sein, da *Detmar et al.* bereits 1994 anhand von Hautbiopsien von Psoriasis-Patienten beschrieben haben, dass VEGF in der (Epi)-Dermis von Psoriasis-Patienten sowohl in klinisch auffälliger als auch unauffälliger Haut vermehrt von basalen Keratinozyten exprimiert wird (Detmar et al., 1994). Dies wird laut *Detmar et al.* durch TNF-alpha stimuliert, welches wie bereits erläutert (s.o.), ebenfalls vermehrt in psoriatischer Haut zu finden ist (Arican et al., 2005). Die gleiche Arbeitsgruppe zeigte kurze Zeit später (1998) anhand von genveränderten Mausmodellen, dass VEGF zu einer signifikant vermehrten Ausbildung von gewundenen, hyperpermeablen Kapillaren innerhalb der Dermis führt. So fiel auf, dass während der in-vivo Fluoreszenzmikroskopie deutlich schneller

Fluorescein Isothiocyanat-Dextran in den perikapillären Bereich gelangte als bei den Mäusen ohne VEGF-Überexpression (Detmar et al., 1998).

Ausgehend von dieser Theorie wollten wir mittels der fluoreszenzoptischen Bildgebung (FOI) zeigen, dass subklinische Hautinflammation der Dermis mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode bildmorphologisch darstellbar ist.

4 Vertiefende Methodik

4.1 Überblick über die Bildgebung in der Rheumatologie

Die Bildgebung gehört in der Rheumatologie zum Standard in der Diagnostik. Nach Einführung der konventionellen Röntgentechnik Ende des 19. Jahrhunderts fand diese Eingang in die rheumatologische Diagnostik und ist auch heute noch ein wichtiger Pfeiler von Erst- und Verlaufsuntersuchungen (Witte, 2017). Besonders die kostengünstige und schnelle Durchführung und die allgemeine Verfügbarkeit von Röntgenuntersuchungen machen diese zu einem wertvollen Teil der Erstdiagnostik. Da mit dem Röntgenverfahren vor allem knöcherne Defekte, wie z.B. Erosionen aufgezeigt werden und diese erst etwa 6 Monate nach Krankheitsbeginn nachgewiesen werden können, ist insbesondere für die frühe Diagnostik der muskuloskelettale Ultraschall (MSUS, Arthrosonographie) besser geeignet (Backhaus, 2011). Hiermit können durch den hohen Weichteilkontrast insbesondere Weichteilschädigungen und -entzündungen wie die Synovitis oder die Entstehung von Pannus detektiert werden. Kombiniert man diese Methode mit der Dopplersonographie, lässt sich eine vermehrte Durchblutung als Zeichen einer akuten Inflammation nachweisen (Backhaus, 2011). Auch die muskuloskelettale Sonographie zeichnet sich durch ihre breite Verfügbarkeit aus, hat jedoch gegenüber dem Röntgen den großen Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung für die Patienten. Allerdings müssen hier die Untersucherabhängigkeit und der Zeitaufwand bedacht werden, welche gerade in der Verlaufsbeobachtung bei mehreren Untersuchern eine Rolle spielt.

Mehr Objektivität in der Beurteilung von entzündlichen Weichteilveränderungen, wie Synovitiden, bietet die MRT-Untersuchung. Diese zeichnet sich zudem durch einen hohen prädiktiven Wert von Knochenmarködemen und Synovitiden für spätere rheumatoide Erosionen aus (Stewart, Crabbe, & McQueen, 2004; Backhaus, 2011), ist allerdings im Gegensatz zu den beiden zuvor genannten Methoden bei Weitem nicht zeitnah und kostengünstig umzusetzen und deshalb trotz ihres Standes als

Goldstandard keine gängige Methode in der klinischen Routine, insbesondere im Hinblick auf Verlaufskontrollen.

Es ist offensichtlich, dass die genannten bildgebenden Verfahren in der Rheumatologie ihre Berechtigung sowie Vor- und Nachteile aufweisen. Wie kann hier eine weitere Bildgebungsmethode das Spektrum erweitern und von Vorteil für die Diagnostik von rheumatoider Arthritis und Psoriasisarthritis sein? Und wie genau funktioniert das Verfahren?

4.2 Fluoreszenzoptische Bildgebung

Das fluoreszenzoptische Bildgebungsverfahren (FOI) Xiralite® ist in der Rheumatologie ein relativ neues Diagnostikverfahren, das zur Visualisierung von Mikrozirkulationsstörungen in den Händen eingesetzt werden kann. Im Rahmen einer Entzündung werden über diverse Mediatoren eine erhöhte Vasodilatation und Kapillardurchlässigkeit in den betroffenen Bereichen ausgelöst. Des Weiteren treten im Rahmen von Entzündung Hypervaskularisationen auf und die Angiogenese wird angeregt. Dadurch sammelt sich der injizierte Farbstoff Indocyaningrün (ICG) in entzündeten Bereichen (z.B. in den Gelenken von Patienten mit RA oder PsA) an und führt zu einer Signalverstärkung in den beteiligten Arealen. Für die Untersuchung legen die Patienten ihre Hände mit leicht gespreizten Fingern auf eine vorgeformte Plattform innerhalb des Xiralite®-Gerätes. Zehn Sekunden nach Start der Messung wird den Patienten der fluoreszierende Farbstoff ICG in einer Dosierung von 0.1 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Über den Blutstrom verteilt sich das ICG in den Händen und wird über Licht mit einer Wellenlänge von 740nm und damit im nahen Infrarot-Bereich (NIR) angeregt. Eine charge-coupled-device (CCD)-Kamera misst die entstehende Fluoreszenz-Lichtemission, die über eine angeschlossene Software visuell dargestellt wird. Dabei wird über 6 Minuten jede Sekunde ein Bild aufgenommen (insgesamt 360 Bilder), um das An- und Abfluten des ICG in den Händen zu verfolgen (**Abbildung 1**).

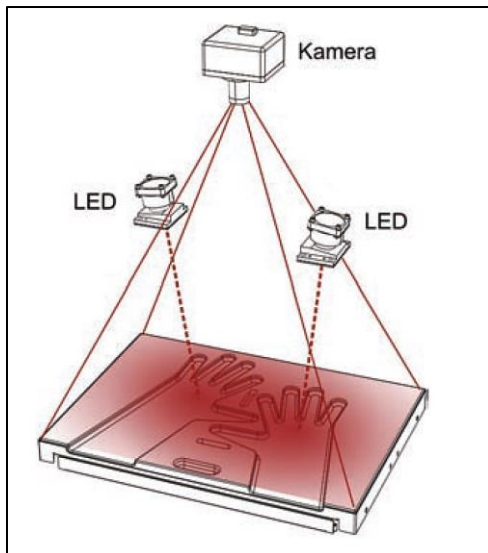


Abbildung 1: Schematische Darstellung des FOI-Untersuchungsaufbaus (Werner et al., 2012)

ICG ist ein wasserlöslicher Farbstoff, der intravenös an Albumin und Alpha-1-Lipoproteine gebunden wird. Da ICG nicht hepatisch metabolisiert, sondern unverändert mit der Galle ausgeschieden wird, stellt sich der Farbstoff als gut verträglich für die Patienten dar (Cherrick, Stein, Leevy, & Davidson, 1960; Benya, Quintana, & Brundage, 1989). ICG wird bereits seit den 60er Jahren in der ophthalmologischen und kardiologischen Diagnostik verwendet und nun vermehrt u.a. in der experimentellen rheumatologischen Diagnostik angewandt.

So zeigten *Fischer et al.* und *Werner et al.*, dass FOI bei Patienten mit Arthritis gut mit der klinischen Gelenkuntersuchung, sowie MRT- oder Ultraschallbefunden korreliert (Fischer et al., 2010; Werner et al., 2013). Auch *Hirano et al.* konnten in einer aktuellen Vergleichsstudie zeigen, dass FOI vergleichbare Untersuchungsergebnisse mit der Arthronographie und der MRT aufweist. Sie führten eine klinische Untersuchung, eine Arthronographie, eine FOI-Sequenz und eine MRT-Untersuchung als Vergleichs-Referenz durch. Im Gegensatz zu *Werner et al.* (Werner et al., 2013) verglichen sie die FOI- und Arthronographie-Ergebnisse derselben Patienten mit den MRT-Ergebnissen dieser und konnten so einen direkten Vergleich der Performance von FOI und Arthronographie mit der MRT als Goldstandard erzielen (Hirano et al., 2018).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass FOI in der Lage ist, Veränderungen der Gelenkentzündung während einer antirheumatischen Therapie sichtbar zu machen (Meier et al., 2014; Glimm et al., 2019) und dass es zusätzlich eine sog. subklinische Synovitis bei Patienten mit entzündlicher Arthritis visualisiert (Kisten et al., 2015). Es

wurde nicht nur in der Diagnostik und Überwachung von RA und anderen arthritischen Erkrankungen eingesetzt, sondern auch zum Nachweis einer gestörten Mikrozirkulation und zur Vorhersage von digitalen Ulzerationen bei systemischer Sklerose (SSc) (Friedrich et al., 2017; Friedrich et al., 2019; Friedrich et al., 2020;). Pfeil et al. setzten FOI darüber hinaus bei SSc-Patienten ein, um Entzündungen des Weichteilgewebes zu erkennen und die Wirksamkeit der Behandlung zu überwachen (Pfeil et al., 2015). Auch in der Darstellung von Gelenkbeteiligungen bei nicht entzündlichen Gelenkerkrankungen wie der Osteoarthritis (OA) wurde die FOI erfolgreich eingesetzt (Glimm et al., 2016; Maugesten et al., 2020) und sogar in der Untersuchung der juvenilen, idiopathischen Arthritis (JIA) bei Kindern wurde FOI aufgrund der guten Verträglichkeit und der Möglichkeit zur gewichtsadaptierten Applikation von ICG bereits angewendet (Beck et al., 2017).

4.3 Studiendesign und Einschluss der Patienten

Aus den dargelegten Vorüberlegungen und der Beobachtung eines veränderten ICG-Anflutungsverhaltens bei PsA-Patienten generierten wir unsere zwei Arbeitshypothesen: In unserer Primärhypothese gingen wir davon aus, dass es möglich sein müsse, subklinische, (sub)dermale Hautinflammation mittels FOI darzustellen. In der Sekundärhypothese mutmaßten wir, dass die dargestellte Hautinflammation eine Korrelation zu bestehenden CV-Risikofaktoren der Patienten hat.

Das Studiendesign wurde retrospektiv gewählt, um v.a. die Primärhypothese zunächst zu bestätigen. Wir entschieden uns bewusst dafür, mit diesem Pilotprojekt zunächst eine sichere Aussage zu generieren, um bei prospektiv rekrutierten Patienten im Falle des Widerlegens der Primärhypothese nicht unnötig „invasive“ Diagnostik im Sinne der ICG-Injektion durchzuführen.

Als Einschlusskriterien definierten wir das Vorhandensein mindestens eines FOI-Scans und – mit Ausnahme der gesunden Kontrollen – die von einem Rheumatologen und/oder Dermatologen gestellte Diagnose einer Pso, PsA oder RA. Als Ausschlusskriterien wurden psoriatische Läsionen oder andere oberflächliche, nicht-psoriatische Läsionen an den Händen definiert. Diese wurden für jeden Patienten durch eine Illustration in der Studienakte dokumentiert. Patienten, bei denen diese Illustrationen fehlten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Darüber hinaus waren eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/min, Hyperthyreose, Stillen,

Schwangerschaft und ein Alter unter 18 Jahren allgemeine Ausschlusskriterien für die Durchführung der FOI-Untersuchung und somit auch für unseren Patienteneinschluss. Anhand dieser Kriterien sichtete ich zunächst händisch die Akten aller Patienten, die im Rahmen der Studien ArthroMark, Rituximab, XPLORE und XCITING (128/13 EK, 127/13 EK, EA1/025/1, EA1/193/10, EA1/269/13) bereits FOI Scans erhalten hatten. Die teils unvollständigen Parameter vervollständigte ich durch Recherche nach Laborparametern im SAP oder berechnete beispielsweise den DAS28 oder PASI nachträglich selbst. Nach Abschluss der Patientenrekrutierung entwickelte ich gemeinsam mit PD Dr. med. Sarah Ohrndorf und Dr. med. Anne-Marie Glimm die Kriterien für die FOI-Auswertung.

An diesem Punkt des Projektes bestand noch die Idee, eine Kooperation mit Herrn Dr. Jörn Berger der Xiralite® GmbH einzugehen, um die geplante semiquantitative Auswertung unsererseits mit einer objektiven, technisch-basierten Auswertung zu ergänzen. Zu diesem Zweck traf ich mich im Sinne der Planung dieser technisch-basierten Auswertung einige Male mit Herrn Berger, um den Fortschritt und unsere Anforderungen an das Programm zu besprechen. Leider stellte sich die Idee im Laufe der Besprechungen mit Herrn Berger als technisch noch nicht durchführbar dar. Somit erstellte ich mit Hilfe von PD Dr. med. Sarah Ohrndorf einen Atlas inklusive Score-Bögen zur manuellen, semi-quantitativen Auswertung der FOI-Scans. Dafür orientierten wir uns zum Teil an einer etablierten und standardisierten Auswertungsmethode.

4.4 Klassische, standardisierte Auswertung des FOI

Zur gängigen standardisierten Auswertung der Gelenkbeteiligung bei RA wurde eine Einteilung der ICG-Verteilung in 3 Phasen unternommen und zusätzlich zur Bestimmung der ICG-Intensität in den genannten Vorstudien ein semiquantitativer Score, der *fluorescence optical imaging activity score* (FOIAS, 0-3) (Werner et al., 2012; Werner et al., 2013) entwickelt. Für die oben genannte phasenweise Auswertung werden die Bilder anhand des Signals in den Fingerbeeren in drei einzelne Phasen eingeteilt. Phase 1 stellt hierbei den Zeitraum von Beginn der Messung bis zur höchsten Signalintensität in den Fingerbeeren dar (Anflutungsphase). Mit Beginn der Abflutung des Farbstoffs von distal nach proximal startet Phase 2; hier persistiert noch Farbstoff in den Fingerbeeren, erkennbar an roten Signalen (Verteilungsphase). Phase 3 wird charakterisiert durch ein nahezu fehlendes Signal in den Fingerbeeren und

endet mit dem Ende der Messung (Abflutungsphase) (Werner et al., 2012; Werner et al., 2013; Glimm et al., 2016). Für jede dieser Phasen werden die Fluoreszenzsignale nach Intensität, Größe und Form bewertet und anhand des FOIAS in drei Aktivitätsgrade (0-3) eingeteilt (s.u.) Über diese Einteilung kann eine Aussage über Gelenke mit vermehrter Vaskularisation und damit über den Schweregrad der Entzündung getroffen werden.

4.5 Erkennung und Bewertung von subklinischen Entzündungen der Dermis

Um mögliche subklinische Hautveränderungen zu erkennen, haben wir einen modifizierten semi-quantitativen (0-3) Score entwickelt, welchen wir gemeinsam mit weiteren Auswertungskriterien (s.u.) in einem Atlas festhielten (Supplement Schmidt et al., 2020). Der Score konzentriert sich auf die erste Hälfte der Sequenz (0-120 Sek.), da die kutanen ICG-Akkumulationen in diesem Zeitraum hauptsächlich sichtbar sind. Nachdem ich alle Bilder im ersten Durchlauf mit weniger klar definierten Eingangskriterien ausgewertet hatte, stellten wir fest, dass die Auswertung zu viele falsch positive Ergebnisse erbrachte und somit zu unscharf war. Nach Festlegung der u.g. Kriterien wertete ich die gesamten Scans noch einmal randomisiert und verblindet aus.

Die Bewertung beinhaltet mehrere Kriterien, die vor Beginn der Auswertung erfüllt sein müssen:

- Mindestens 90% der jeweiligen Handfläche müssen im jeweiligen Zeitraum grün sein.
- Die Signalverstärkung, interpretiert als eine subklinische Hautanreicherung, muss auf dem Handrücken ohne direkten Bezug zu einem darunterliegenden Gelenk, einer Sehne oder einem Blutgefäß lokalisiert sein. So kann davon ausgegangen werden, dass die ICG-Anreicherung im Bereich der (Sub-)Dermis liegt, die wir visualisieren und analysieren wollen.
- Die Anreicherung muss mindestens gelb-rot in der Intensität sein, um als solche betrachtet zu werden.

Die Farbintensität wurde semi-quantitativ (0-3) nach dem FOIAS (Werner et al., 2012; Werner et al., 2013; Glimm et al., 2016) bewertet (siehe **Abbildung 2**):

- Grad 0 = keine Signalanreicherung
- Grad 1 = Anreicherung variiert von gelb bis rot und kann rot gesprenkelt mit gelben Flecken sein, rot deckt $\leq 50\%$ der signalverstärkten Fläche ab
- Grad 2 = Die Signalanreicherung zeigt eine starke rote Farbintensität und kann auch weiße Signale beinhalten, weiß deckt $\leq 50\%$ der signalverstärkten Fläche ab
- Grad 3 = die Signalanreicherung zeigt weiße Signale, die weiße Fläche deckt $>50\%$ der signalverstärkten Fläche ab

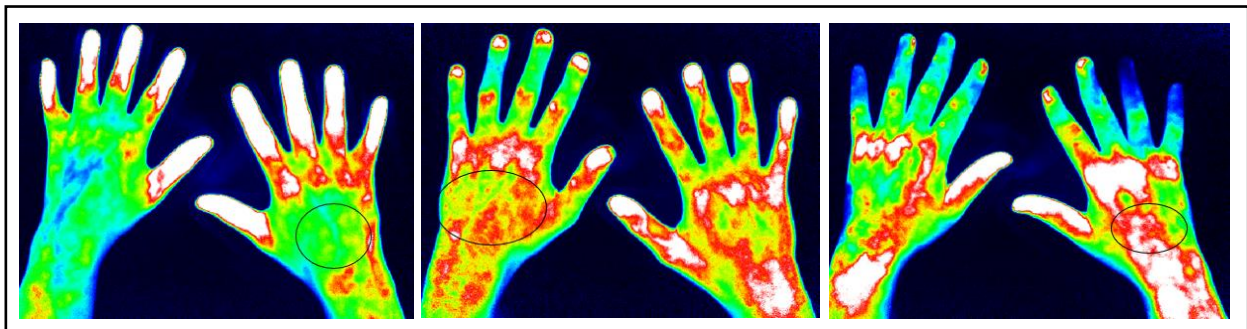


Abbildung 2: FOIAS modifiziert für subklinische Hautanreicherung. Links = Grad 1, Mitte = Grad 2, Rechts = Grad 3 (Schmidt et al., 2020).

Um sicherzustellen, dass die detektierte Hautanreicherung kein Blutgefäß zeigt, ist es möglich, die gleiche Sequenz mit dem XiraView 3.7 "Temperatur"-Filter zu lesen. Dies ist eine besonders effektive Art der Darstellung von Gefäßen und macht es somit möglich, das betreffende Gebiet auf Blutgefäße zu überprüfen und Fehlinterpretationen zu vermeiden (siehe **Abbildung 3**).

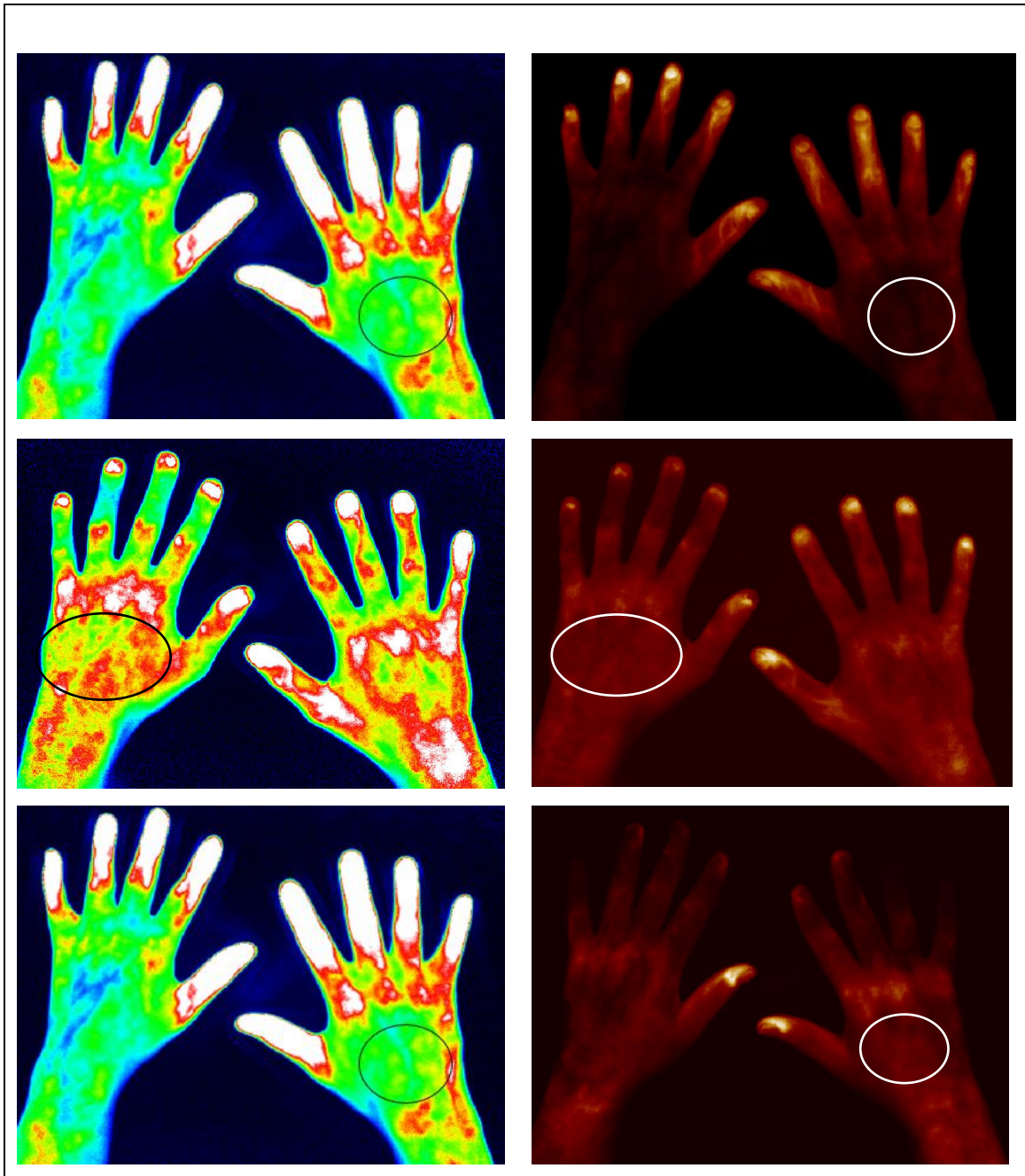


Abbildung 3: Kontrolle der suspekten Anreicherungen mit „Temperatur-Filter“ des XiraView 3.7 (Schmidt et al., 2020).

Für eine weitere Standardisierung der subklinischen Auswertung teilten wir den Handrücken in fünf Regionen auf, um die am häufigsten betroffene Region zu identifizieren. Diese Regionen wurden von uns wie folgt definiert (siehe **Abbildung 4**):

- **Region 1:** Direkt unter MCP2, neben MCP1, ohne eines von ihnen oder das Daumengrundgelenk zu berühren.
- **Region 2:** direkt unter MCP3 bis zur Mitte des Handrückens.
- **Region 3:** direkt unter MCP4 bis zur Mitte des Handrückens.

- **Region 4:** direkt unter MCP5 bis zur Mitte des Handrückens.
- **Bereich 5:** über dem Handgelenk bis zur Mitte des Handrückens

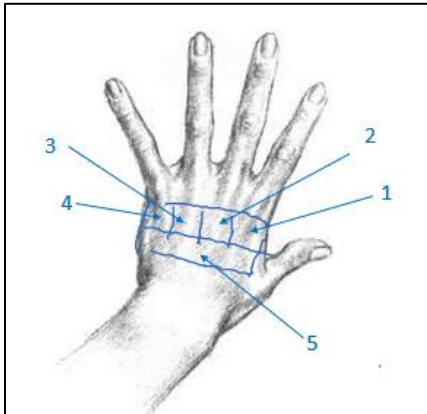


Abbildung 4: Vordefinierte Regionen möglicher subklinischer Hautanreicherung.

4.6 Mustererkennung mit Hilfe der subklinischen Hautanreicherungen

Anhand der genannten Auswertungskriterien erfolgte durch mich eine Sichtung der Patientenfälle und unter den unten dargelegten Kriterien eine verblindete FOI-Diagnosestellung (Pso bzw. PsA, RA, gesund). Grundlage dessen war das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer subklinischen ICG-Anreicherung auf dem Handrücken der Hand unter Berücksichtigung des Verstärkungsmusters in Projektion auf den Gelenkbereich (**Abbildung 5**):

- **Psoriasis vulgaris:** subklinische Hautanreicherung ohne weitere Signalverstärkung über den Gelenkbereichen
- **Psoriasis-Arthritis:** subklinische Hautanreicherung und weitere Signalverstärkungen über den Gelenkbereichen und/oder Sehnen in den Phasen 1-3 (nach FOIAS)
- **Rheumatoide Arthritis:** Keine subklinische Hautanreicherung, aber Signalverstärkung über den Gelenkbereichen und/oder Sehnen.
- **Gesund:** Keine subklinische Hautanreicherung und keine Signalverstärkungen über den Gelenkbereichen und/oder Sehnen.

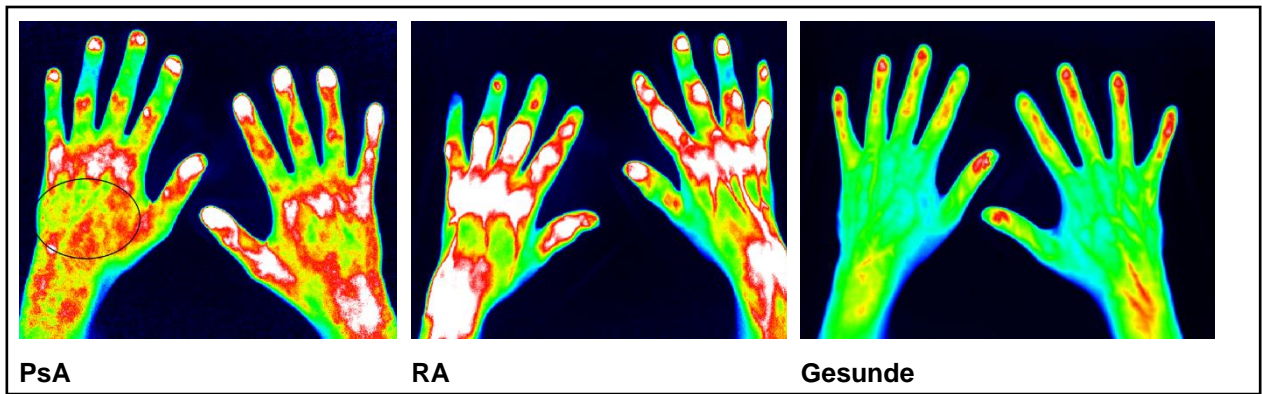


Abbildung 5: Gegenüberstellung der Anreicherungsmuster von PsA, RA und gesunden Kontrollen im FOI

Wie bereits beschrieben wurden die FOI-Scans randomisiert und verblindet und von mir nach den oben genannten Kriterien ausgewertet. Zusätzlich wertete PD Dr. med. Sarah Ohrndorf eine zufällige Stichprobe von 90 Fällen ebenfalls randomisiert und verblindet aus, um eine Aussage über die Interreader Reliabilität dieser Auswertungsmethode zwischen zwei Untersuchern treffen zu können. Für die statistische Auswertung verglich ich schließlich die FOI-positiven (d.h. Fälle mit definierter Hautanreicherung) und -negativen Fälle allgemein sowie die Gruppeneinteilungen (PsA/Pso, RA, gesund) mit den Diagnosen im letzten verfügbaren Arztbrief (siehe Bewertungsbogen **Abbildung 6**).

ID	"subclinical enhancement" (1=yes, 0=no)	diagnose FOI (1= Pso, 2=PsA, 3=RA, 4=healthy)	diagnose listed in patients file (1= Pso, 2=PsA, 3=RA, 4=healthy)	time period	enhancement most significant (s)	intensity (according to FOIAS: 1, 2, 3)	localisation (1=under joint MCP2, 2=under MCP3..., 5=above wrist)	notes

Abbildung 6: Entwickelter Bewertungsbogen für die Auswertung der FOI-Scans.

4.7 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung erarbeitete ich in Rücksprache mit PD Dr. med. Sarah Ohrndorf einen statistischen Analyseplan und besprach diesen mit unserem beteiligten Statistiker PD Dr. rer. nat. Jens Klotsche. Anschließend arbeitete ich die Daten für die Analysen auf. Soziodemographische und klinische Merkmale wurden durch Varianzanalyse für kontinuierlich verteilte Variablen oder einen Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen zwischen den drei Gruppen PsA/Pso, RA und gesunden Kontrollen durch mich verglichen und von PD Dr. rer. nat. Jens Klotsche überprüft. Die Übereinstimmung zwischen der Rate der FOI-positiven Fälle und der FOI-Diagnose eines Untersuchers mit der klinischen Diagnose wurde kontrolliert.

Auf der Grundlage des Goldstandards der klinischen Diagnose wurden die Raten der richtig positiven, richtig negativen, falsch positiven und falsch negativen FOI-Ergebnisse berechnet. Die klinischen und soziodemographischen Merkmale wurden zwischen den vier Gruppen durch ein multinominales logistisches Regressionsmodell mit der Referenzgruppe der als richtig positiv klassifizierten Patienten verglichen. Die Interreader-Reliabilität wurde über die o.g. Stichprobe von 90 zufällig ausgewählten und verblindeten Patienten zwischen den Bewertungen von mir und PD Dr. med. Sarah Ohrndorf untersucht. Zur Bewertung der Übereinstimmung berechnete ich die absoluten Übereinstimmungsraten und den Kappa-Koeffizient; diese wurden noch einmal vom Statistiker überprüft. Ein p-Wert von $\alpha < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

5 Ergebnisse

Die Patientenkohorte bestand insgesamt aus 183 Probanden, von den 80 Patienten eine bestätigte Pso/PsA-Diagnose, 78 eine bestätigte RA-Diagnose aufwiesen und 25 gesunde Kontrollen waren. Siebzig Prozent der PsA/Pso, 75,6 Prozent der RA und 64,0 Prozent der gesunden Kontrollen waren weiblich, die PsA/Pso und RA Patienten waren im Durchschnitt knapp 20 Jahre älter als die gesunden Probanden. Die durchschnittliche Krankheitsdauer differierte um 6,1 Jahre zwischen den PsA/Pso und den RA Patienten (durchschnittliche Krankheitsdauer bei PsA/Pso 8,5 Jahre (SD 10,8), RA 2,4 Jahre (SD 4,7)).

Achtundfünfzig von 80 (72,5%) PsA/Pso-Patienten zeigten eine definierte spezifische Hautanreicherung. Von den 78 RA-Patienten wiesen 16 (20,5%) Patienten ebenfalls

diese Anreicherungen auf, gleichfalls sieben (28,0%) der 25 gesunden Kontrollen. Somit wurden signifikant mehr FOI-positive Fälle bei PsA/Pso-Patienten gefunden ($p < 0,001$).

Achtundfünfzig der 80 PsA/Pso-Patienten (72,5%) wurden basierend auf den o.g. Anreicherungsmustern korrekt als PsA/Pso klassifiziert. Von 78 RA-Patienten wurden 60 (76,9%) als RA klassifiziert, und von 25 gesunden Kontrollen wurden siebzehn (68,0%) als gesund eingestuft, was zu einer Gesamtübereinstimmung von 74% ($\kappa=0,57$) führte.

Siehe **Tabelle 1** für Einzelheiten.

	PsA/Pso n=80		RA n=78		Gesund n=25		p-Wert
	N	%	N	%	N	%	
FOI positiv	58	72,5	16	20,5	7	28,0	<0,001
FOI Diagnose							
Pso / PsA	58	72,5	16	20,5	7	28,0	
RA	16	20,0	60	76,9	1	4,0	
Healthy	6	7,5	2	2,6	17	68,0	
Bei FOI-Positivität: FOIAS Grade							0,255
1	13	22,4	4	25,0	0	0,0	
2	42	72,4	9	56,3	6	85,7	
3	3	5,2	3	18,8	1	14,3	
Bei FOI-Positivität: Lokalisation							
Region 1 (unter MCP 2)	26	32,5	12	15,4	4	16,0	0,026
Region 2 (unter MCP 3)	28	35,0	5	6,4	6	24,0	<0,001
Region 3 (unter MCP 4)	8	10,0	7	9,0	4	16,0	0,598
Region 4 (unter MCP 5)	23	28,8	12	15,4	5	20,0	0,123
Region 5 (über dem Handgelenk)	39	48,8	10	12,8	4	16,0	<0,001

Tabelle 1: Übereinstimmung zwischen festgestellten Hautanreicherungen und ärztlicher Diagnose (Schmidt et al., 2020).

Um mögliche Einflüsse auf unsere FOI-Ergebnisse zu identifizieren, haben wir potenzielle Einflussfaktoren sowohl auf falsch positive als auch auf falsch negative Ergebnisse getestet. Falsch-positive Ergebnisse beziehen sich auf nachgewiesene Hautanreicherungen bei Patienten, die nach unserer Definition keine Anreicherungen zeigen sollten (d.h. RA-Patienten und gesunde Kontrollen).

Entsprechend sind falsch negative Ergebnisse als nicht vorhandene Hautanreicherungen bei PsA/Pso definiert, da unserer Hypothese nach alle PsA/Pso-Patienten subdermale Hautanreicherungen zeigen sollten.

In unserer Analyse war das Körpergewicht signifikant mit der korrekten Klassifizierung der Patienten durch FOI in Bezug auf die Diagnose des Arztes assoziiert. Patienten mit einem richtig negativen FOI-Befund (d.h. keine Hautanreicherung bei RA-Patienten oder gesunden Kontrollen) hatten ein signifikant niedrigeres Gewicht (OR 0,96, CI 0,94; 0,99, $p=0,003$) im Vergleich zu richtig positiv klassifizierten Pso/PsA-Patienten. Ebenso war die Wahrscheinlichkeit, einen falsch negativen FOI-Befund zu erhalten (d.h. keine Hautanreicherungen bei PsA/Pso-Patienten), auch mit einem geringeren Körpergewicht assoziiert (OR 0,95, CI 0,92; 0,99, $p=0,010$). Falsch-positive FOI-Befunde wurden wahrscheinlicher bei Patienten mit metabolischem Syndrom berichtet ($n=1$, 1,8% bei richtig positiven Befunden versus $n=3$, 18,8%, OR 12,7; CI 1,2; 131, $p=0,033$ falsch-positive Befunde). Insgesamt stieg also die Wahrscheinlichkeit, eine subdermale Hautanreicherung im FOI zu zeigen, mit einer Erhöhung des Körpergewichtes (siehe **Abbildung 7**)

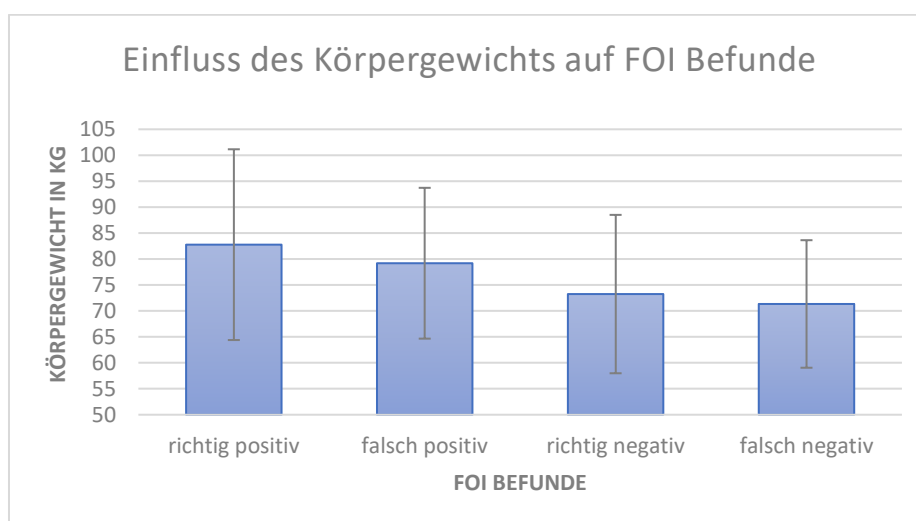


Abbildung 7: Einfluss des Körpergewichtes auf die FOI Befunde.

Die Gesamtbeurteilung der Patienten („Patient's Global Rating“, visuelle Analogskala 0-10) war bei Patienten, die als falsch positiv klassifiziert wurden (Mittelwert 6,7, SD 1,8, OR 1,45; KI 1,09; 1,94; $p=0,012$ versus Mittelwert 5,1, SD 2,2) signifikant höher als bei richtig positiv klassifizierten Patienten.

Zusätzlich neigten Patienten mit kurzer Krankheitsdauer dazu, falsch positive Ergebnisse zu zeigen (Mittelwert 1,9 Jahre). Mit jedem weiteren Jahr der Krankheitsdauer nahm die Wahrscheinlichkeit, ein falsch positives Signal zu zeigen, um 14% ab ($p=0,049$, OR 0,86, CI 0,75; 1,00). Patienten mit falsch negativen Ergebnissen zeigten tendenziell eine lange Krankheitsdauer (Mittelwert 9,3 Jahre). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,149$).

5.1 Assoziation zu kardiovaskulären Risikofaktoren

Um unsere sekundäre Hypothese zu testen, untersuchten wir Assoziationen von FOI-Befunden mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Wie bereits erwähnt, scheint das Körpergewicht einen Einfluss auf die FOI-Ergebnisse zu haben. Darüber hinaus korrelierte ein höheres Patients' Global Rating der Krankheitsaktivität (VAS 0-10) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, eine Hautanreicherung zu zeigen. In der Gesamtkohorte war diese Korrelation nicht signifikant ($p=0,665$, OR 1,03, CI 0,89; 1,02), in der Untergruppe der RA-Patienten jedoch signifikant vorhanden (OR 1,33, KI 1,00; 1,77, $p=0,047$).

Weitere signifikante Assoziationen zwischen anderen kardiovaskulären Risikofaktoren oder bereits bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen konnten nicht gezeigt werden.

5.2 Interreader Übereinstimmung

Die Interreader Reliabilität zwischen PD Dr. med. Sarah Ohrndorf und mir zeigte sich für die Stichprobe von 90 Scans ausreichend („fair“) ($\kappa=0,35$, absolute Übereinstimmung 59,6%). Bei der Erkennung von PsA/Pso- und RA-Patienten wurde jedoch eine deutlich höhere Übereinstimmung zwischen den Readern festgestellt. So hatten wir eine Übereinstimmung von 63,4% bei der Klassifizierung von PsA/Pso und eine Übereinstimmung von 65,4% bei der Klassifizierung von RA. Die Übereinstimmung bei der Klassifikation der gesunden Kontrollen war deutlich geringer, hier bestand nur eine Übereinstimmung von 41,2%.

Die Übereinstimmung von mir mit der tatsächlichen Diagnose im Arztbrief für die Gesamtkohorte von 183 Scans war mit $\kappa=0,57$ (absolute Übereinstimmung 73,8%) mittelmäßig („moderate“).

6 Diskussion und weiterführende Fragen

Die Bildgebung spielt in der Diagnostik der PsA eine zentrale Rolle. So steht der radiologische Nachweis gelenknaher Ossifikationen als einer der zentralen Punkte in den klassifizierenden CASPAR-Kriterien, die 2005 für die Klassifikation der PsA erstellt wurden (Helliwell & Taylor, 2005). Diese Kriterien besagen, dass mindestens drei der fünf folgenden Faktoren gegeben sein müssen: Evidenz für eine Psoriasis der Haut, eine bestehende Nagelpsoriasis, ein nicht nachweisbarer Rheumafaktor, eine bestehende oder anamnestisch eruierbare Daktylitis und der bereits genannte radiologische Nachweis gelenknaher Ossifikationen (Helliwell & Taylor, 2005). Für den Nachweis der beschriebenen Ossifikationen eignet sich v.a. das konventionelle Röntgen, welches gut das Nebeneinander von knochenzerstörenden und knochenbauenden Prozessen darstellen kann (Finzel & Englbrecht, 2011). Dies sind jedoch Veränderungen, die erst ab einer längeren Krankheitsdauer entstehen und entsprechend spät im Krankheitsverlauf im Röntgen abgebildet werden können. Demgegenüber besteht mit Hilfe z.B. der MRT die Möglichkeit, ossäre Veränderungen und entzündliche Veränderungen der Weichteile darzustellen, die bereits zu Beginn der Krankheit bestehen. Allerdings fallen hier, wie bereits im Methodenteil erläutert, die lange Untersuchungsdauer, die teils lange Wartezeit und der hohe Kostenfaktor auf. Die Arthrosonographie stellt aufgrund ihrer Verfügbarkeit eine alternative Bildgebungsmethode für diesen Zweck dar; sie gilt jedoch als untersucherabhängig und ist unter Umständen ein sehr zeitaufwändiges Verfahren.

In den zurückliegenden 10 Jahren wurde die FOI in der Anwendung bei unterschiedlichen rheumatisch-entzündlichen Gelenk- und Weichteilerkrankungen sowie bei nicht primär entzündlichen Gelenkerkrankungen (wie z.B. der Osteoarthritis) in der Diagnostik und im Therapiemonitoring untersucht. Darunter wurden zum Beispiel Studien zum Nachweis von entzündeten Gelenken bei RA durchgeführt (Fischer et al., 2010; Krohn et al., 2015; Hirano et al., 2018; Glimm et al., 2019; Ø Maugesten et al., 2020). Die nachfolgenden Studien konzentrierten sich auf die Untersuchung der OA mit unterschiedlichen Entzündungsmustern (Glimm et al., 2016) oder auf den Nachweis von verminderter Durchblutung bei systemischer

Sklerose (Friedrich et al., 2017; Friedrich et al., 2019; Friedrich et al., 2020)). Unserem Wissensstand nach zeigen wir erstmals, dass eine mögliche subklinische Entzündung der Haut bei PsA/Pso-Patienten mittels FOI darstellbar ist. Da bei Patienten mit PsA/Pso neben den bekannten Hautentzündungen auch eine erhöhte Rate an Gefäßinflammation (Thuermel et al., 2017) und arterieller Steifheit (Costa et al., 2012) nachgewiesen wurde, vermuteten wir, dass die ICG-basierte FOI unter Sichtbarmachung einer beeinträchtigten Mikrozirkulation ein wertvolles Mittel zur Visualisierung dieser Aspekte von PsA/Pso darstellt. Wird in Zukunft valide nachgewiesen, dass mittels FOI zuverlässig eine PsA erkennbar ist, wäre diese relativ neue Technik möglicherweise in der Frühdiagnostik der PsA eine gute Ergänzung zu anderen sensitiven Bildgebungsmethoden, wie z.B. der Arthrosonographie.

In unserer Analyse zeigten 72,5% der PsA/Pso-Patienten spezifische subklinische Hautanreicherungen, während nur 20,5% der RA-Patienten und 28,0% der gesunden Kontrollen vergleichbare Anreicherungsmuster aufwiesen. Somit hatten signifikant mehr Patienten, bei denen PsA oder Pso diagnostiziert wurde, subdermale Hautanreicherungen im FOI. Dies bestätigte unsere primäre Hypothese und zeigt, dass es möglich ist, subklinische Hautentzündungen über FOI sichtbar zu machen.

Es gab jedoch einige falsch positive (d.h. festgestellte Hautanreicherungen bei RA-Patienten und gesunden Kontrollen) und falsch negative (d.h. keine Hautanreicherungen bei PsA/Pso-Patienten) Befunde. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Krankheitsdauer ein Einflussfaktor für falsch positive Ergebnisse sein könnte. Es bestand ein Unterschied zwischen der Krankheitsdauer bei Patienten mit richtig positiven (Hautanreicherungen bei PsA/Pso-Patienten) und falsch positiven Befunden. Patienten mit falsch positiven Befunden zeigten eine mittlere Krankheitsdauer von 1,88 Jahren (SD 10,83), während die Krankheitsdauer bei Patienten mit richtig positiven Ergebnissen 8,16 Jahre betrug (SD 3,50, $p=0,049$). Offensichtlich gab es mehr falsch positive Ergebnisse bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer. Eine höhere Gefäßpermeabilität aufgrund einer Gefäßentzündung könnte daher bei einer akuten, neu aufgetretenen, entzündlichen arthritischen Erkrankung wie der RA vorliegen.

Ein weiterer Einflussfaktor war das Körpergewicht der Patienten. Mit jedem weiteren Kilogramm Körpergewicht sank die Wahrscheinlichkeit falsch negativer Ergebnisse (keine Anreicherungen bei PsA/Pso-Patienten). Das heißt, je übergewichtiger die Patienten waren, desto höher war die Chance, sie über FOI korrekt als PsA/Pso-Patienten zu klassifizieren. Mit jedem weiteren Kilogramm Körpergewicht sank jedoch

auch die Wahrscheinlichkeit für ein richtig negatives Ergebnis (RA-Patienten ohne Hautanreicherung) um 4%. Möglicherweise ist das Gewicht neben der Gefäß- und/oder Hautinflammation ein unabhängiger Einflussfaktor der subdermalen Hautanreicherungen, den wir aktuell noch nicht ausreichend erklären können. Dieses Phänomen müsste in größer angelegten, prospektiven Studien weitergehend untersucht werden.

Darüber hinaus haben wir bei dem Versuch, die richtigen Parameter unserer neuen Methode zu definieren, subjektiv viele falsch positive Ergebnisse insbesondere bei jungen, weiblichen, gesunden Kontrollen gefunden. Wir stellten die Hypothese auf, dass dies aufgrund eines vermuteten physiologisch unterschiedlichen Blutflusses in den Händen von Frauen der Fall sein könnte.

Unsere sekundäre Hypothese besagte, dass wir in der Lage sind, die FOI-Ergebnisse mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu korrelieren, da diese Risikofaktoren bekanntlich bei PsA/Pso-Patienten besonders hoch sind (Polachek et al., 2017). In unserer Studie hatte jedoch nur das Körpergewicht einen Einfluss auf die FOI-Ergebnisse; eine Korrelation zwischen subdermalen Hautanreicherungen und anderen CV Risikofaktoren bestand nicht. Allerdings wurde in den ursprünglichen Studien der Blutdruck nicht direkt vor und nach dem FOI-Scan gemessen und auch kein vollständiger metabolischer Status bei den Patienten erhoben. Insbesondere der Blutdruck könnte im Allgemeinen ein Einflussfaktor für FOI-Scans im Rahmen der Visualisierung der Mikrozirkulation sein, so dass dies in vielerlei Hinsicht interessant gewesen wäre. Darüber hinaus haben wir keine Nachbeobachtung durchgeführt, bei der sich möglicherweise weitere kardiovaskuläre Risiken oder Ereignisse, die in der Zwischenzeit aufgetreten sind, hätten zeigen können. Diese Aspekte sollten daher ebenfalls in größer angelegten, prospektiven Studien genauer untersucht werden.

Ein weiterer Punkt, den wir aufgrund des Status der Pilotstudie ebenfalls noch nicht untersuchen konnten, ist die Frage, inwieweit sich die FOI im Rahmen des Therapiemonitorings der PsA einsetzen ließe. Nachdem auch in der PsA-Therapie das Treat-to-Target-Prinzip (T2T-Therapie) verfolgt werden sollte (Tucker, Ye, & Coates, 2019), wäre FOI möglicherweise auch hierfür interessant. Die T2T-Therapie wurde ursprünglich als Behandlungsansatz für chronisch verlaufende Krankheiten, wie Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie entwickelt (Tucker et al., 2019). Hierbei wird bereits vor Beginn der Therapie ein Behandlungsziel festgelegt, anhand dessen

die Therapie ausgerichtet und bei Bedarf angepasst wird. Dieses Therapieregime wird zur Behandlung der RA bereits erfolgreich angewendet (Fransen, Moens, Speyer, & van Riel, 2005; Soubrier et al., 2011; Schipper et al., 2012; van Eijk et al., 2012) und nun auch vermehrt in der Behandlung der PsA aufgegriffen. Allerdings besteht hier die Problematik in der Varianz der klinischen Symptome und Verläufe der PsA. Es muss also diskutiert werden, welches Ziel sich in der Therapie der PsA sinnvoll setzen lässt und wie dieses gemessen werden kann. Befürworter der Remission als Therapieziel sind neben Patientenvertretungen die European League Against Rheumatism (EULAR) und die Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis/Outcome Measures in Rheumatology (GRAPPA-OMERACT) (Gossec et al., 2016; Smolen et al., 2018). Die Remission kann dabei u.a. mit dem DAPSA-Score (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) oder der MDA (minimal disease activity) beurteilt werden. Da speziell beim DAPSA die Hautbeteiligung der PsA nicht in den Score mit einfließt, stellten bereits zwei Studiengruppen fest, dass - trotz einer mittels DAPSA gemessenen Remission - weiterhin residuelle, kutane Krankheitszeichen bestehen (Lubrano, De Socio, & Perrotta, 2017; van Mens, van de Sande, van Kuijk, Baeten, & Coates, 2018). Ließe sich die FOI-Technik in der Detektion von subklinischer Hautbeteiligung in der Zukunft so weiter entwickeln, dass sie als ein valides Instrument zum Therapiemonitoring in Bezug auf kutane, entzündliche Residuen eingesetzt werden könnte, wäre dies in Ergänzung zu den bestehenden klinischen Scores aus unserer Sicht ein wertvoller weiterer Schritt in der T2T-Therapie bei der PsA.

6.1 Limitationen

Ich bin mir einiger Einschränkungen bezüglich des Studiendesigns bewusst. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns waren einige der Daten unvollständig. Daten von gesunden Kontrollen wurden in den verwendeten bereits bestehenden Studien nur in begrenztem Umfang erhoben. Darüber hinaus habe ich aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten, die einen FOI-Scan erhielten, alle Patienten eingeschlossen, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Daher konnten die Untergruppen nicht nach Alter, Geschlecht oder Krankheitsdauer gematcht werden, was die direkte Vergleichbarkeit der Subgruppen erschwert.

Zusätzlich wurde die Interreader Reliabilität analysiert, welche nur ausreichend war ($\kappa=0,35$, absolute Übereinstimmung 59,6%). Wie alle bildgebenden Verfahren ist die FOI abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Da diese Studie einen ersten

Schritt zum Nachweis einer potenziellen subklinischen Hautanreicherung darstellt, hatten wir keinerlei Erfahrung, als wir mit der Entwicklung dieser Methode begannen. Ich, die alle FOI-Scans (n=183) bewertete, erzielte eine höhere Übereinstimmung zwischen den FOI-Ergebnissen und der Diagnose des behandelnden Arztes ($\kappa=0,57$, absolute Übereinstimmung 73,8%) als PD Dr. med. Sarah Ohrndorf, welche nur etwa die Hälfte der Scans befundete. Wir sind zuversichtlich, dass die Interrater Reliabilität mit zunehmender Erfahrung, verbesserter Standardisierung und klarer definierten Einflussfaktoren zunehmen wird.

6.2 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, eine potenzielle subdermale, subklinische Hautentzündung bei PsA/Pso-Patienten mittels FOI nachzuweisen. Darüber hinaus waren wir in der Lage, PsA/Pso- und RA-Patienten korrekt zu kategorisieren. Obwohl wir keine Korrelation zwischen subdermaler Hautanreicherung und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren beschreiben konnten, konnten wir einen Einfluss des Körpergewichts nachweisen, der weiter untersucht werden sollte. Insgesamt könnte daher die FOI ein hilfreiches neues Instrument zur Untersuchung der Mikrozirkulation bei rheumatischen Erkrankungen mit Beteiligung der Haut sein.

7 Literaturverzeichnis

- Altmeyer, P. D. m. P. (2018). Psoriasis arthropathica. In J. Baur (Ed.), *Altmeyers Enzyklopädie*.
- Arıcan, O., Aral, M., Sasmaz, S., & Ciragil, P. (2005). Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*, 2005(5), 273-279. doi:10.1155/mi.2005.273
- Armstrong, A. W., Voyles, S. V., Armstrong, E. J., Fuller, E. N., & Rutledge, J. C. (2011a). Angiogenesis and oxidative stress: common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. *J Dermatol Sci*, 63(1), 1-9. doi:10.1016/j.jdermsci.2011.04.007
- Armstrong, A. W., Voyles, S. V., Armstrong, E. J., Fuller, E. N., & Rutledge, J. C. (2011b). A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol*, 20(7), 544-549. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01308.x
- Armstrong, A. W., Harskamp, C. T., Ledo, L., Rogers, J. H., & Armstrong, E. J. (2012). Coronary artery disease in patients with psoriasis referred for coronary angiography. *Am J Cardiol*, 109(7), 976-980. doi:10.1016/j.amjcard.2011.11.025
- Atzeni, F., Turiel, M., Boccassini, L., Sitia, S., Tomasoni, L., Battellino, M., Marchesoni, A., De Gennaro Colonna, V., & Sarzi-Puttini, P. (2011). Cardiovascular involvement in psoriatic arthritis. *Reumatismo*, 63(3), 148-154. doi:10.4081/reumatismo.2011.148
- Backhaus, M. (2011). Perspektiven rheumatologischer Bildung [Press release]. Retrieved from <https://www.rheuma-online.de/aktuelles/news/artikel/perspektiven-rheumatologischer-bild/>
- Beck, M. C., Glimm, A.-M., Ohrndorf, S., Minden, K., Trauzeddel, R., Werner, S. G., Horneff, G., Backhaus, M., Burmester, G. R., Kallinich, T., Girschick, H., & Klotsche, J. (2017). Fluorescence optical imaging in pediatric patients with inflammatory and non-inflammatory joint diseases: a comparative study with ultrasonography. *Arthritis Research & Therapy*, 19(1), 233. doi:10.1186/s13075-017-1440-8
- Benya, R., Quintana, J., & Brundage, B. (1989). Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 17(4), 231-233. doi:10.1002/ccd.1810170410
- Chandran, V., & Raychaudhuri, S. P. (2010). Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun*, 34(3), J314-321. doi:10.1016/j.jaut.2009.12.001
- Cherrick, G. R., Stein, S. W., Leevy, C. M., & Davidson, C. S. (1960). Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest*, 39, 592-600. doi:10.1172/jci104072
- Coates, L. C., FitzGerald, O., Helliwell, P. S., & Paul, C. (2016). Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum*, 46(3), 291-304. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.05.012
- Costa, L., Caso, F., D'Elia, L., Atteno, M., Peluso, R., Del Puente, A., Strazzullo, P., & Scarpa, R. (2012). Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol*, 31(4), 711-715. doi:10.1007/s10067-011-1892-1
- Detmar, M., Brown, L. F., Claffey, K. P., Yeo, K. T., Kocher, O., Jackman, R. W., Berse, B., & Dvorak, H. F. (1994). Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med*, 180(3), 1141-1146. doi:10.1084/jem.180.3.1141
- Detmar, M., Brown, L. F., Schon, M. P., Elicker, B. M., Velasco, P., Richard, L., Fukumura, D., Monsky, W., Claffey, K. P., & Jain, R. K. (1998). Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *J Invest Dermatol*, 111(1), 1-6. doi:10.1046/j.1523-1747.1998.00262.x
- El-Moaty Zaher, H. A., El-Komy, M. H. M., Hegazy, R. A., Mohamed El Khashab, H. A., & Ahmed, H. H. (2013). Assessment of interleukin-17 and vitamin D serum levels in psoriatic patients. *J Am Acad Dermatol*, 69(5), 840-842. doi:10.1016/j.jaad.2013.07.026
- Finzel, S., & Englbrecht, M. (2011). Psoriasisarthritis – eine bleibende Herausforderung für Rheumatologen und Patienten. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 70. doi:10.1007/s00393-011-0870-y
- Fischer, T., Ebert, B., Voigt, J., Macdonald, R., Schneider, U., Thomas, A., Hamm, B., & Hermann, K. G. (2010). Detection of rheumatoid arthritis using non-specific contrast

- enhanced fluorescence imaging. *Acad Radiol*, 17(3), 375-381.
doi:10.1016/j.acra.2009.09.016
- Fransen, J., Moens, H. B., Speyer, I., & van Riel, P. L. (2005). Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 64(9), 1294-1298.
doi:10.1136/ard.2004.030924
- Friedrich, S., Lüders, S., Glimm, A. M., Werner, S. G., Schmittat, G., Burmester, G. R., Backhaus, M., Riemekasten, G., & Ohrndorf, S. (2019). Association between baseline clinical and imaging findings and the development of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*, 21(1), 96. doi:10.1186/s13075-019-1875-1
- Friedrich, S., Lüders, S., Klotsche, J., Burmester, G. R., Riemekasten, G., & Ohrndorf, S. (2020). The first composite score predicting Digital Ulcers in systemic sclerosis patients using Clinical data, Imaging and Patient history-CIP-DUS. *Arthritis Res Ther*, 22(1), 144. doi:10.1186/s13075-020-02235-7
- Friedrich, S., Lüders, S., Werner, S. G., Glimm, A. M., Burmester, G. R., Riemekasten, G., Backhaus, M., & Ohrndorf, S. (2017). Disturbed microcirculation in the hands of patients with systemic sclerosis detected by fluorescence optical imaging: a pilot study. *Arthritis Res Ther*, 19(1), 87. doi:10.1186/s13075-017-1300-6
- Gladman, D. D., Farewell, V. T., Wong, K., & Husted, J. (1998). Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum*, 41(6), 1103-1110. doi:10.1002/1529-0131(199806)41:6<1103::Aid-art18>3.0.Co;2-n
- Glimm, A. M., Sprenger, L. I., Haugen, I. K., Mansmann, U., Hermann, S., Haupl, T., Hoff, P., Burmester, G. R., Backhaus, M., Le, L., & Ohrndorf, S. (2019). Fluorescence optical imaging for treatment monitoring in patients with early and active rheumatoid arthritis in a 1-year follow-up period. *Arthritis Res Ther*, 21(1), 209. doi:10.1186/s13075-019-1989-5
- Glimm, A. M., Werner, S. G., Burmester, G. R., Backhaus, M., & Ohrndorf, S. (2016). Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by ICG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis*, 75(3), 566-570. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207345
- Gonzalez-Juanatey, C., Llorca, J., Amigo-Diaz, E., Dierssen, T., Martin, J., & Gonzalez-Gay, M. A. (2007). High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*, 57(6), 1074-1080. doi:10.1002/art.22884
- Gonzalez-Juanatey, C., Llorca, J., Miranda-Filloy, J. A., Amigo-Diaz, E., Testa, A., Garcia-Porrúa, C., Martin, J., & Gonzalez-Gay, M. A. (2007). Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*, 57(2), 287-293. doi:10.1002/art.22530
- Gossec, L., Smolen, J. S., Ramiro, S., de Wit, M., Cutolo, M., Dougados, M., Emery, P., Landewé, R., Oliver, S., Aletaha, D., Betteridge, N., Braun, J., Burmester, G. R., Cañete, J. D., Damjanow, N., FitzGerald, O., Haglund, E., Helliwell, P., Kvien, T. K., Lories, R., Luger, T., Maccarone, M., Marzo-Ortega, H., McGonagle, D., McInnes, I. B., Olivieri, I., Pavelka, K., Schett, G., Sieper, J., van den Bosch, F., Veale, D. J., Wollenhaupt, J., Zink, A., & van der Heijde, D. (2016). European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*, 75(3), 499-510. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337
- Han, C., Robinson, D. W., Jr., Hackett, M. V., Paramore, L. C., Fraeman, K. H., & Bala, M. V. (2006). Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 33(11), 2167-2172. Retrieved from <http://www.jrheum.org/content/33/11/2167.long>
- Helliwell, P. S., & Taylor, W. J. (2005). Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64 Suppl 2(Suppl 2), ii3-ii8. doi:10.1136/ard.2004.032318
- Hirano, F., Yokoyama-Kokuryo, W., Yamazaki, H., Tsutsumino, M., Sakai, R., Satoh, S., Kimura, T., Naoko, T., Kohsaka, H., & Harigai, M. (2018). Comparison of fluorescence optical imaging, ultrasonography and clinical examination with magnetic resonance imaging as a

- reference in active rheumatoid arthritis patients. *Immunol Med*, 41(2), 75-81. doi:10.1080/13497413.2018.1481578
- Karbach, S., Croxford, A. L., Oelze, M., Schuler, R., Minwegen, D., Wegner, J., Koukes, L., Yogevev, N., Nikolaev, A., Reißig, S., Ullmann, A., Knorr, M., Waldner, M., Neurath, M. F., Li, H., Wu, Z., Brochhausen, C., Scheller, J., Rose-John, S., Piotrowski, C., Bechmann, I., Radsak, M., Wild, P., Daiber, A., von Stebut, E., Wenzel, P., Waisman, A., & Munzel, T. (2014). Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(12), 2658-2668. doi:10.1161/atvbaha.114.304108
- Kisten, Y., Gyori, N., Af Klint, E., Rezaei, H., Levitsky, A., Karlsson, A., & van Vollenhoven, R. (2015). Detection of clinically manifest and silent synovitis in the hands and wrists by fluorescence optical imaging. *RMD Open*, 1(1), e000106. doi:10.1136/rmdopen-2015-000106
- Krohn, M., Ohrndorf, S., Werner, S. G., Schicke, B., Burmester, G. R., Hamm, B., Backhaus, M., & Hermann, K. G. (2015). Near-infrared Fluorescence Optical Imaging in Early Rheumatoid Arthritis: A Comparison to Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography. *J Rheumatol*, 42(7), 1112-1118. doi:10.3899/jrheum.141244
- Li, W. Q., Han, J. L., Manson, J. E., Rimm, E. B., Rexrode, K. M., Curhan, G. C., & Qureshi, A. A. (2012). Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br J Dermatol*, 166(4), 811-818. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10774.x
- Lubrano, E., De Socio, A., & Perrotta, F. M. (2017). Comparison of Composite Indices Tailored for Psoriatic Arthritis Treated with csDMARD and bDMARD: A Cross-sectional Analysis of a Longitudinal Cohort. *J Rheumatol*, 44(8), 1159-1164. doi:10.3899/jrheum.170112
- Mallbris, L., Akre, O., Granath, F., Yin, L., Lindelof, B., Ekbom, A., & Stahle-Backdahl, M. (2004). Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*, 19(3), 225-230.
- Maugesten, Ø., Mathiessen, A., Hammer, H. B., Hestetun, S. V., Kvien, T. K., Uhlig, T., Ohrndorf, S., & Haugen, I. K. (2020). Validity and diagnostic performance of fluorescence optical imaging measuring synovitis in hand osteoarthritis: baseline results from the Nor-Hand cohort. *Arthritis Research & Therapy*, 22(1), 98. doi:10.1186/s13075-020-02185-0
- Maugesten, Ø., Ohrndorf, S., Glinatsi, D., Ammitzbøll-Danielsen, M., Kisten, Y., Østergaard, M., Terslev, L., Uhlig, T., Kvien, T. K., & Haugen, I. K. (2020). Evaluation of three scoring methods for Fluorescence Optical Imaging in erosive hand osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis and Cartilage Open*, 1(3), 100017. doi:https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2019.100017
- Mehta, N. N., Yu, Y., Saboury, B., Foroughi, N., Krishnamoorthy, P., Raper, A., Baer, A., Antigua, J., Van Voorhees, A. S., Torigian, D. A., Alavi, A., & Gelfand, J. M. (2011). Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol*, 147(9), 1031-1039. doi:10.1001/archdermatol.2011.119
- Meier, R., Thuermel, K., Noel, P. B., Moog, P., Sievert, M., Ahari, C., Nasirudin, R. A., Golovko, D., Haller, B., Ganter, C., Wildgruber, M., Schaeffeler, C., Waldt, S., & Rummeny, E. J. (2014). Synovitis in patients with early inflammatory arthritis monitored with quantitative analysis of dynamic contrast-enhanced optical imaging and MR imaging. *Radiology*, 270(1), 176-185. doi:10.1148/radiol.13130039
- Moll, J. M., & Wright, V. (1973). Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 3(1), 55-78. doi:10.1016/0049-0172(73)90035-8
- Mrowietz, U., & Reich, K. (2009). Psoriasis – neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie. *Dtsch Arztebl International*, 106(1-2), 11-19. doi:10.3238/arztebl.2009.0011
- Nestle, F. O., Kaplan, D. H., & Barker, J. (2009). Psoriasis. *N Engl J Med*, 361(5), 496-509. doi:10.1056/NEJMra0804595
- Ogdie, A., Langan, S., Love, T., Haynes, K., Shin, D., Seminara, N., Mehta, N. N., Troxel, A., Choi, H., & Gelfand, J. M. (2013). Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*, 52(3), 568-575. doi:10.1093/rheumatology/kes324
- Ogdie, A., Yu, Y., Haynes, K., Love, T. J., Maliha, S., Jiang, Y., Troxel, A. B., Hennessy, S., Kimmel, S. E., Margolis, D. J., Choi, H., Mehta, N. N., & Gelfand, J. M. (2015). Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid

- arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*, 74(2), 326-332. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205675
- Ozkan, S. G., Yazisiz, H., Behlul, A., Gokbelen, Y. A., Borlu, F., & Yazisiz, V. (2017). Prevalence of metabolic syndrome and degree of cardiovascular disease risk in patients with Psoriatic Arthritis. *Eur J Rheumatol*, 4(1), 40-45. doi:10.5152/eurjrheum.2017.16052
- Pehlevan, S., Yetkin, D. O., Bahadir, C., Goktay, F., Pehlevan, Y., Kayatas, K., & Ince, N. (2014). Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*, 12(1), 43-48. doi:10.1089/met.2013.0039
- Pfeil, A., Drummer, K. F., Bottcher, J., Jung, C., Oelzner, P., Renz, D. M., Franz, M., Hansch, A., & Wolf, G. (2015). The Application of Fluorescence Optical Imaging in Systemic Sclerosis. *Biomed Res Int*, 2015, 658710. doi:10.1155/2015/658710
- Polachek, A., Touma, Z., Anderson, M., & Eder, L. (2017). Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 69(1), 67-74. doi:10.1002/acr.22926
- Psoriasis-Arthritis. (2020). Retrieved from <https://www.rheumaliga.de/rheuma/krankheitsbilder/psoriasis-arthritis>
- Raychaudhuri, S. K., Chatterjee, S., Nguyen, C., Kaur, M., Jialal, I., & Raychaudhuri, S. P. (2010). Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*, 8(4), 331-334. doi:10.1089/met.2009.0124
- Schipper, L. G., Vermeer, M., Kuper, H. H., Hoekstra, M. O., Haagsma, C. J., Den Broeder, A. A., van Riel, P., Fransen, J., & van de Laar, M. A. (2012). A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis*, 71(6), 845-850. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200274
- Schmidt, A., Glimm, A. M., Haugen, I. K., Hoff, P., Schmittat, G., Burmester, G. R., Klotsche, J., & Ohrndorf, S. (2020). Detection of subclinical skin manifestation in patients with psoriasis and psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging. *Arthritis Research & Therapy*, 22(1), 192. doi:10.1186/s13075-020-02277-x
- Sharma, A., Gopalakrishnan, D., Kumar, R., Vijayvergiya, R., & Dogra, S. (2013). Metabolic syndrome in psoriatic arthritis patients: a cross-sectional study. *Int J Rheum Dis*, 16(6), 667-673. doi:10.1111/1756-185x.12134
- Shbeeb, M., Uramoto, K. M., Gibson, L. E., O'Fallon, W. M., & Gabriel, S. E. (2000). The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*, 27(5), 1247-1250.
- Smolen, J. S., Schols, M., Braun, J., Dougados, M., FitzGerald, O., Gladman, D. D., Kavanaugh, A., Landewé, R., Mease, P., Sieper, J., Stamm, T., de Wit, M., Aletaha, D., Baraliakos, X., Betteridge, N., van den Bosch, F., Coates, L. C., Emery, P., Gensler, L. S., Gossec, L., Helliwell, P., Jongkees, M., Kvien, T. K., Inman, R. D., McInnes, I. B., Maccarone, M., Machado, P. M., Molto, A., Ogdie, A., Poddubnyy, D., Ritchlin, C., Rudwaleit, M., Tanew, A., Thio, B., Veale, D., de Vlam, K., & van der Heijde, D. (2018). Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*, 77(1), 3-17. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211734
- Soubrier, M., Lukas, C., Sibilia, J., Fautrel, B., Roux, F., Gossec, L., Patternotte, S., & Dougados, M. (2011). Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*, 70(4), 611-615. doi:10.1136/ard.2010.137695
- Spah, F. (2008). Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol*, 159 Suppl 2, 10-17. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08780.x
- Stewart, N. R., Crabbe, J. P., & McQueen, F. M. (2004). Magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis: demonstration of progression between 1 and 6 years. *Skeletal Radiol*, 33(12), 704-711. doi:10.1007/s00256-004-0839-x
- Thuermel, K., Neumann, J., Jungmann, P. M., Schaffeler, C., Waldt, S., Heinze, A., Beckmann, A., Hauser, C., Hasenau, A. L., Wildgruber, M., Clotten, S., Sievert, M., Haller, B., Woertler, K., Harasser, N., Rummeny E. J., & Meier, R. (2017). Fluorescence optical imaging and 3T-MRI for detection of synovitis in patients with rheumatoid arthritis in

- comparison to a composite standard of reference. *Eur J Radiol*, 90, 6-13.
doi:10.1016/j.ejrad.2017.02.016
- Tucker, L. J., Ye, W., & Coates, L. C. (2019). Neue Ansätze beim Management der Psoriasis-Arthritis: Können wir zielgerichtet behandeln? *Karger Kompass Autoimmun*, 1(1), 8-16.
doi:10.1159/000501350
- van Eijk, I. C., Nielen, M. M., van der Horst-Bruinsma, I., Tjihuis, G. J., Boers, M., Dijkmans, B. A., & van Schaardenburg, D. (2012). Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*, 51(4), 686-694. doi:10.1093/rheumatology/ker355
- van Mens, L. J. J., van de Sande, M. G. H., van Kuijk, A. W. R., Baeten, D., & Coates, L. C. (2018). Ideal target for psoriatic arthritis? Comparison of remission and low disease activity states in a real-life cohort. *Ann Rheum Dis*, 77(2), 251-257.
doi:10.1136/annrheumdis-2017-211998
- Wang, Y., Gao, H., Loyd, C. M., Fu, W., Diaconu, D., Liu, S., Cooper, K. D., McCormick, T. S., Simon, D. I., & Ward, N. L. (2012). Chronic skin-specific inflammation promotes vascular inflammation and thrombosis. *J Invest Dermatol*, 132(8), 2067-2075.
doi:10.1038/jid.2012.112
- Werner, S. G., Langer, H. E., Ohrndorf, S., Bahner, M., Schott, P., Schwenke, C., Schirner, M., Bastian, H., Lind-Albrecht, G., Kurtz, B., Burmester, G. R., & Backhaus, M. (2012). Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology. *Ann Rheum Dis*, 71(4), 504-510. doi:10.1136/annrheumdis-2010-148288
- Werner, S. G., Langer, H. E., Schott, P., Bahner, M., Schwenke, C., Lind-Albrecht, G., Spiecker, F., Kurtz, B., Burmester, G. R., & Backhaus, M. (2013). Indocyanine green-enhanced fluorescence optical imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*, 65(12), 3036-3044.
doi:10.1002/art.38175
- Witte, T. (2017). Bildgebung in der Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 76(7), 564-565.
doi:10.1007/s00393-017-0353-x
- Wong, K., Gladman, D. D., Husted, J., Long, J. A., & Farewell, V. T. (1997). Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum*, 40(10), 1868-1872. doi:10.1002/art.1780401021
- Yilmaz, S. B., Cicek, N., Coskun, M., Yegin, O., & Alpsoy, E. (2012). Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 304(6), 465-469.
doi:10.1007/s00403-012-1229-1

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Angelique Schmidt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Fluoreszenzoptische Bildgebung in der Aufdeckung von Hautveränderungen bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis - Fluorescence optical imaging in detecting skin inflammation in psoriasis and psoriasis arthritis“ 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/innen 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; 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.“

Datum

Unterschrift

9 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Angelique Schmidt hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Schmidt A, Glimm AM, Hoff P, Schmittat G, Burmester GR, Klotsche J³, Ohrndorf S, *Detection of subclinical skin manifestation in patients with psoriasis and psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging*, Arthritis Research & Therapy, 2020

9.1 Studienplanung

Die Idee zu dieser Studie entstand durch die Beobachtung des Studienteams, welches für die AG Imaging der Klinik der Rheumatologie und klinischen Immunologie, Charité Campus Mitte, im Rahmen der laufenden Projekte die FOI-Scans durchführte und bei Psoriasis vulgaris bzw. Psoriasis-Arthritis-Patienten ein auffälliges Anflutungsmuster im Scan beobachtete. Nachdem ich mich um diese Zeit bei Frau PD Dr. Sarah Ohrndorf (Erstbetreuerin) um eine Hausarbeit bewarb, bot sie mir nach Fertigstellung dieser ein Promotionsthema zum genannten Projekt an.

In einem ersten Schritt las ich mich in die vorhandene Literatur ein und entwickelte selbstständig die Tabelle zur retrospektiven Datenerhebung inklusive der Ein- und Ausschlusskriterien für die jeweiligen Patientenkohorten.

Zusätzlich wurde ich von Gabriela Schmittat, PD Dr. Sarah Ohrndorf und Dr. Anne-Marie Glimm (Zweitbetreuerin) in verschiedenen Aspekten der fluoreszenzoptischen Bildgebung geschult, um später die FOI-Scans eigenverantwortlich auswerten zu können. Anschließend erstellte ich mit Hilfe meiner Betreuerin Kriterien für die Auswertung. Aus diesen erarbeitete ich selbstständig einen Atlas inklusive Score-Bögen zur manuellen, semi-quantitativen Auswertung der FOI-Scans, welcher als supplementary file 2 im Supplement der Publikation zu finden ist.

9.2 Datenerhebung

Da die FOI-Messung in der rheumatologischen Ambulanz der Charité bisher nur für experimentelle Zwecke verwendet wird, griff ich für die retrospektive Datenerhebung auf verschiedene, bereits vorhandene Studien zurück. Die entsprechenden Studienordner durchsuchte ich selbstständig händisch nach Patienten, die in die definierten Ein- und Ausschlusskriterien passten und ergänzte diese noch um eine Suche im SAP nach evtl. vorhandenen Blutwerten und Nebendiagnosen, welche in

den Akten nicht erfasst waren. Außerdem komplettierte ich die teils nur unvollständig vorhandenen Daten durch die Berechnung von u.a. dem DAS28 und PASI. Die von mir akquirierten Daten finden sich als soziodemographische und klinische Charakteristika in Tabelle 1 auf Seite 5 der Publikation und in den Tabellen S1 und S2 im Supplement der Publikation. Im Rahmen der Datenerhebung erstellte ich das Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung, welches als Supplement S1 der Publikation zu finden ist.

Anschließend wertete ich von den 188 eingeschlossenen Fällen die FOI-Scans allein nach der zuvor von uns neu definierten Methode aus (Dauer etwa 10min pro Fall). Nach einer ersten Auswertung stellte sich heraus, dass die definierten Kriterien nicht eng genug gefasst waren und zu vielen falsch positiven Fällen führten. Dementsprechend überarbeiteten wir die Auswertungskriterien erneut. Nach diesen von mir auf den Seiten 3 und 4 beschriebenen Auswertungsschritten bewertete ich die 188 Fälle erneut selbstständig. Diese zweite Auswertung durch mich ergab die in Tabelle 2 dargestellten FOI-Ergebnisse auf Seite 6 der Publikation. Für die Bildbeispiele 1 und 2 auf den Seiten 3 und 4 und das Bildbeispiel S2 im Supplement suchte ich passende Scan-Sequenzen aus den Fällen heraus und erstellte anschließend die abgebildeten Grafiken.

Zeitgleich wertete meine Erstbetreuerin eine randomisierte Stichprobe von 90 Fällen nach den finalen Kriterien aus, um eine Aussage über die Interrater-Reliabilität treffen zu können.

9.3 Auswertung der Daten

Die durchgeführte finale, verblindete Auswertung führte ich mit den erhobenen Patientendaten in der Exceltabelle zusammen und bereitete sie für die statistische Auswertung vor. Mit dem Programm SPSS führte ich zunächst eine erste Auswertung der Interrater-Reliabilität und der deskriptiven Statistik im Hinblick auf die Demographie des Patientenkollektivs durch. Einen Teil dieser Ergebnisse stellen der Absatz „Association between FOI results and diagnosis“ auf Seite 5 und der Absatz „Interreader Agreement“ auf Seite 6 der Publikation dar. Für die Verfassung der Publikation stellte PD Dr. med. Sarah Ohrndorf den Kontakt zu PD Dr. rer. nat. Jens Klotsche, Statistiker am Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin (DRFZ), her. Für die Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. Klotsche erstellte ich einen statistischen Analyseplan und besprach das weitere Vorgehen mit ihm. Im Folgenden überprüfte

Herr PD Dr. Klotsche die bereits erfolgte Analyse meinerseits und unterstützte mich bei der komplexeren, weiterführenden Auswertung der Daten, beispielsweise bei der Analyse der Einflussfaktoren auf falsch-positive/falsch-negative FOI Ergebnisse.

9.4 Verfassen der Publikation

Bereits vor Auswertung der Daten begann ich die Literaturrecherche und verfasste allein den Einleitungs- und Methodenteil der Publikation. Nach Beendigung der statistischen Analysen interpretierte ich die statistischen Ergebnisse, fügte sie in den Kontext meiner Literaturrecherche ein und verfasste eigenverantwortlich den Ergebnis- und nach weiterer selbstständiger Recherche zur PsA-Therapie den Diskussionsteil sowie die Zusammenfassung der Publikation. Schon während des Verfassens der Publikation unterstützen mich meine Erstbetreuerin PD Dr. Sarah Ohrndorf und meine Zweitbetreuerin Dr. Anne-Marie Glimm mit Vorschlägen zu Gliederung, sprachlicher Umsetzung und Kürzungsmöglichkeiten. Jegliche Korrekturen der Mitautoren bis zur finalen Version setzte ich selbstständig um.

Parallel zu diesem Prozess erarbeitete ich mit der Unterstützung meiner Erst- und Zweitbetreuerin einen Abstract zur Einreichung beim EULAR (European League Against Rheumatism) und eine weitere, deutsche Version zur Einreichung bei dem Kongress der DGRh (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.). Beide Abstracts wurden als Vortrag (EULAR) bzw. als Poster mit Vortrag für die Posterwalk-Session (DGRh) angenommen (siehe Publikationsliste). Für diese beiden Präsentationen erarbeitete ich selbstständig die jeweiligen Folien der Powerpoint-Präsentation sowie das Poster.

Nach der Einreichung des Papers bei Arthritis Research & Therapy, bearbeitete ich die Kommentare der Gutachter und arbeitete das Paper entsprechend um. Nachdem uns zugesagt wurde, dass das Paper in der finalen Version akzeptiert wurde, übernahm ich eigenverantwortlich das endgültige eProofing. Einige Wochen später wurde der Artikel schließlich im Open Access Format von Arthritis Research & Therapy publiziert.

9.5 Schlussbemerkung zur Anteilserklärung

Mit unserer Unterschrift erklären die Erstbetreuerin PD. Dr. med. Sarah Ohrndorf und die Doktorandin Angelique Schmidt die Richtigkeit und Vollständigkeit der Anteilserklärung.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

10 Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"RHEUMATOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 31 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Rheumatology	7,761	18.545	0.021650
2	ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES	44,754	14.299	0.082820
3	Arthritis & Rheumatology	10,169	9.002	0.046120
4	RHEUMATOLOGY	19,897	5.149	0.029990
5	SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM	6,124	5.072	0.011650
6	Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease	817	5.045	0.002060
7	OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE	16,264	4.879	0.027140
8	ARTHRITIS CARE & RESEARCH	16,725	4.530	0.024540
9	ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY	16,287	4.148	0.028820
10	CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY	4,866	3.851	0.008140
11	Current Rheumatology Reports	2,855	3.645	0.005610
12	JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	23,342	3.634	0.022670
13	RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA	2,234	3.527	0.003600
14	JOINT BONE SPINE	3,601	3.278	0.005480
15	CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY	8,671	3.238	0.012830
16	BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY	3,614	3.016	0.005500
17	LUPUS	7,708	2.924	0.009100
18	SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	3,238	2.706	0.003880
19	Pediatric Rheumatology	1,290	2.673	0.003320
20	CLINICAL RHEUMATOLOGY	8,011	2.293	0.014140

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL	6,529	2.200	0.009990
22	BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS	9,916	2.002	0.021440
23	Modern Rheumatology	3,046	1.973	0.005600
24	International Journal of Rheumatic Diseases	2,276	1.938	0.005410
25	JCR-JOURNAL OF CLINICAL RHEUMATOLOGY	1,674	1.897	0.002470
26	Revista Brasileira De Reumatologia	946	1.163	0.001490
27	ZEITSCHRIFT FUR RHEUMATOLOGIE	842	0.901	0.000970
28	Acta Reumatologica Portuguesa	432	0.776	0.000630
29	AKTUELLE RHEUMATOLOGIE	62	0.289	0.000030
30	Archives of Rheumatology	81	0.274	0.000160
31	Advances in Rheumatology	0	Not Available	0.000000

Copyright © 2019 Clarivate Analytics

11 Publikation

- 11.1 Schmidt A, Glimm AM, Haugen IK, Hoff P, Schmittat G, Burmester GR, Klotsche J, Ohrndorf S. Detection of subclinical skin manifestation in patients with psoriasis and psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging. *Arthritis Res Ther* 22, 192 (2020).**

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Detection of subclinical skin manifestation in patients with psoriasis and psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging



A. Schmidt¹, A. M. Glimm¹, I. K. Haugen², P. Hoff¹, G. Schmittat¹, G. R. Burmester¹, J. Klotsche^{3,4} and S. Ohrndorf^{1*}

Abstract

Objectives: To investigate the frequency of subclinical skin inflammation in both hands by fluorescence optical imaging (FOI) in patients with psoriasis/psoriatic arthritis (Pso/PsA) vs. rheumatoid arthritis (RA) and healthy individuals, and to correlate these findings with cardiovascular (CV) risk factors.

Patients and methods: The FOI scans were analyzed retrospectively to detect clinically invisible skin enhancement (0–3 scale) in both hands without relationship to underlying joints or blood vessels. We further characterized the FOI patterns and sorted the scans into groups based on the assumed diagnosis (Pso/PsA, RA, and healthy controls), which was compared with the physician's diagnosis. Furthermore, the associations between CV risk factors and imaging findings were investigated by regression analyses.

Results: We included FOI scans of patients with Pso/PsA ($n = 80$), RA ($n = 78$), and healthy controls ($n = 25$). Subclinical skin enhancement on the back of their hands was more common in Pso/PsA (72.5%) than in RA patients (20.5%) and healthy individuals (28.0%) ($p < 0.001$). Based on the FOI pattern, the majority of patients with Pso/PsA (72.5%), RA (76.9%), and healthy controls (68.0%) were classified correctly using the physician-based diagnosis as reference (overall agreement of 74%, kappa = 0.57). No CV risk factors except body weight (kg) were associated with subclinical skin enhancement (OR 1.04, 95% CI 1.02–1.06; $p < 0.001$).

Conclusion: Subclinical subdermal skin inflammation was common in Pso/PsA patients using FOI. Based on the FOI pattern, most patients with Pso/PsA and were classified with the correct diagnosis. We demonstrated an important influence of the body weight on our FOI results. FOI may be a helpful novel tool to study microcirculation in rheumatic diseases with skin involvement.

Keywords: Psoriasis vulgaris, Psoriatic arthritis, Skin inflammation, Fluorescence optical imaging, Cardiovascular risk factors

* Correspondence: sarah.ohrndorf@charite.de

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Introduction

Psoriasis vulgaris (Pso) has a worldwide prevalence of 6–7% [1]. About 8–30% of patients with Pso develop psoriatic arthritis (PsA) [2], which are associated with increased cardiovascular morbidity and mortality [3–5]. Cardiovascular events (CV) in patients with PsA are increased up to 43% compared to the general population [5]. The increase in mortality seems to be associated with severity of PsA [6] and disease duration [7, 8]. Furthermore, PsA patients reveal an increased prevalence of CV risk factors such as hypertension [9, 10], diabetes mellitus [6, 10], hyperlipidemia [10, 11], and the full metabolic syndrome [12–16]. Accordingly, a significantly increased prevalence of metabolic syndrome in patients with PsA compared to rheumatoid arthritis (RA) patients was demonstrated recently [12], although comparable inflammatory pathways can be seen in both diseases [17].

Approaches to explain these phenomena have already been explored in various studies with a different focus. Of particular interest are studies that link inflammatory pathways between skin inflammation and CV disease-triggering inflammatory modulators such as T cells, T-helper cells [18–22], tumor-necrosis-factor alpha (TNF-alpha), and interleukin (IL)-6 or IL-17 [23, 24]. Karbach et al. showed an association between dermal IL-17A and systemic vascular dysfunction [23]. Wang et al. also presented that psoriatic skin inflammation alone could predict aortic root inflammation after 1 year of observation [22]. In addition to these *in vitro* studies and those using mouse models, it has been shown that patients with PsA have a significantly elevated arterial stiffness compared to healthy controls and that arterial stiffness correlates with the duration of joint involvement [25]. Elevated IL-17 levels in the serum of Pso-induced mice have already been measured and a link between elevated serum levels and the severity of Pso was presented [26, 27]. Thus, inflamed vessels and elevated levels of mediators connecting them with skin inflammation were represented, but to our knowledge, there has never been an attempt to visualize the existing subclinical skin inflammation. Fluorescence optical imaging (FOI) was recently introduced as an additional imaging technique in the diagnostics of systemic inflammatory joint diseases, visualizing disturbed microcirculation in both hands. Inflammation causes increased vasodilation and capillary permeability in the affected areas. As a result, the injected fluorescence dye will accumulate in inflamed areas and leads to a signal enhancement in the involved joints. Werner et al. and Fischer et al. showed that FOI correlates well with clinical examination, MRI, or ultrasound findings in patients with arthritis [28, 29]. Furthermore, it has been shown that FOI is able to visualize changes in joint inflammation during anti-rheumatic therapy [30, 31] and that it can even detect subclinical synovitis in patients with inflammatory arthritis [32]. It was not only used in diagnostics

and monitoring of RA and other arthritic diseases, but also for the detection of a disturbed microcirculation and prediction of digital ulcers in systemic sclerosis (SSc) [33, 34]. Pfeil et al. used FOI in SSc patients to detect inflammation of the soft tissue and monitor the effectiveness of treatment [35]. To our knowledge, no previous study has used FOI to visualize psoriatic skin inflammation accompanying PsA.

Therefore, our aim was to explore the frequency and patterns of subclinical skin inflammation in both hands in patients with Pso/PsA by FOI in comparison with RA and healthy individuals and to correlate these findings with CV risk factors or events.

Patients and methods

Included patient cohorts

Eighty patients diagnosed with Pso/PsA, 80 patients diagnosed with RA, and 28 healthy controls were selected from different cohort studies. We included patients with a definite diagnosis of Pso (diagnosed by a dermatologist), PsA (diagnosed by a dermatologist and a rheumatologist), or RA (diagnosed by a rheumatologist) and at least one FOI examination.

Exclusion criteria were observed psoriatic lesions or other obvious non-psoriatic wounds on the hands, which were documented for each patient via illustration. Patients who were missing these illustrations were excluded. Furthermore, a glomerular filtration rate (GFR) below 60 ml/min, hyperthyroidism, breastfeeding, pregnancy, and age below 18 years were general exclusion criteria to perform the FOI examination (see Additional file 1 for the flow chart concerning the patient recruitment).

Ethical committees in Germany gave the required ethical approvals for the respective studies (128/13 EK, 127/13 EK, EA1/025/1, EA1/193/10, EA1/269/13). All patients from the different studies were originally recruited in the department of rheumatology (i.e., outpatient clinic and day unit) of the Charité – Universitätsmedizin Berlin. All included patients got written and oral information about the study and signed the informed consent.

FOI method and examination

Ten seconds after start of the examination, the fluorescent dye Indocyanine green (ICG) is intravenously administered (0.1 mg/kg of the body weight). After stimulation of the dye by light of the near-infrared spectrum, a special charge-coupled-device (CCD) camera detects occurring light emission and presents it visually as enhancements in both hands. During the 6 min of examination, one image per second is recorded adding up to a cluster of 360 pictures in total. To assess the examination, there are different methods described. The most common method to analyze joint inflammation on FOI scans is the *Berlin method*, which classifies the image sequence into three phases. Depending on the signal in the fingertips, the

signals in each phase are evaluated regarding intensity, size, and shape and are classified into three grades (0–3) according to the semi-quantitative FOI Activity Score (FOIAS) [29, 36–38]. Using this assessment, joints showing hypervascularization can be detected and, thus, the activity of inflammation can be estimated.

Detecting subclinical skin enhancement

In order to detect potential subclinical skin enhancement, we developed a new semi-quantitative (0–3) score to describe the degree of the skin enhancement. The score concentrates on the first part of the image sequence (0–120 s) since we noticed that the enhancements were only visible in this time frame.

The FOI scans were randomized and blinded and then evaluated according to our defined criteria using example images in an atlas as reference (Supplementary File). The images were scored by one reader (AS). In order to analyze the interrater reliability, a second reader (SO) scored a sample of 90 randomized and blinded cases.

These defined criteria had to be fulfilled before evaluation:

- At least 90% of the respective hand must be green flooded in the respective time frame
- The enhancement suspicious of subclinical skin enhancement was assumed to be localized on the back of the hand without any relationship to a joint, or blood vessel.
- The enhancement had to be at least yellow with red spots in intensity to be considered as such.

The color intensity was evaluated semi-quantitatively (grade 0–3) similar to the FOIAS (Fig. 1):

0 = no signal enhancement

1 = enhancement varies from yellow to red and can reach red with yellow spots, red covers $\leq 50\%$ of the enhanced/affected joint area

2 = the signal intensity shows strong red color intensity and can also include white signals, and white covers $\leq 50\%$ of the enhanced/affected joint area

3 = the signal intensity shows white color intensity, and white covers $> 50\%$ of the enhanced/affected joint area

To ensure that the detected skin enhancement did not show a flooding vessel, it was recommended to read the same sequence with the XiraView 3.7 “Temperature” filter. This is a particularly effective way of displaying vessels and it is possible to check the area in question for them. (Examples in Supplementary Figure S2).

In order to describe where the lesions were most frequently found, the back of the hand was divided into five regions (Figure in Additional file 2 FOI Atlas):

Region 1: below the 2nd metacarpal joint (MCP2) and next to MCP1, not touching any of them or the thumb base joint

Region 2: below MCP3 down to the middle of the back of the hand

Region 3: below MCP4 down to the middle of the back of the hand

Region 4: below MCP5 down to the middle of the back of the hand

Region 5: above the wrist joints up to the middle of the back of the hand

An FOI-based diagnosis was made based on the subclinical skin enhancement on the dorsum of the hand and enhancement of joints and tendons (Fig. 2):

Pso/PsA: subclinical skin enhancement and (in case of PsA) further enhancements above the joints (according to FOIAS)

RA: No subclinical skin enhancement (but enhancement above the joints according to FOIAS)

Healthy control: No subclinical skin enhancement (and no further enhancements above the joints according to FOIAS)

We further characterized the FOI patterns and sorted the scans into groups based on the assumed diagnosis

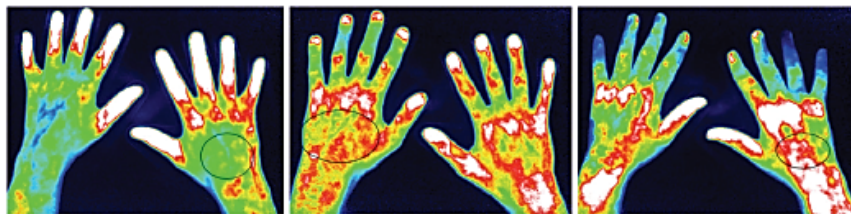
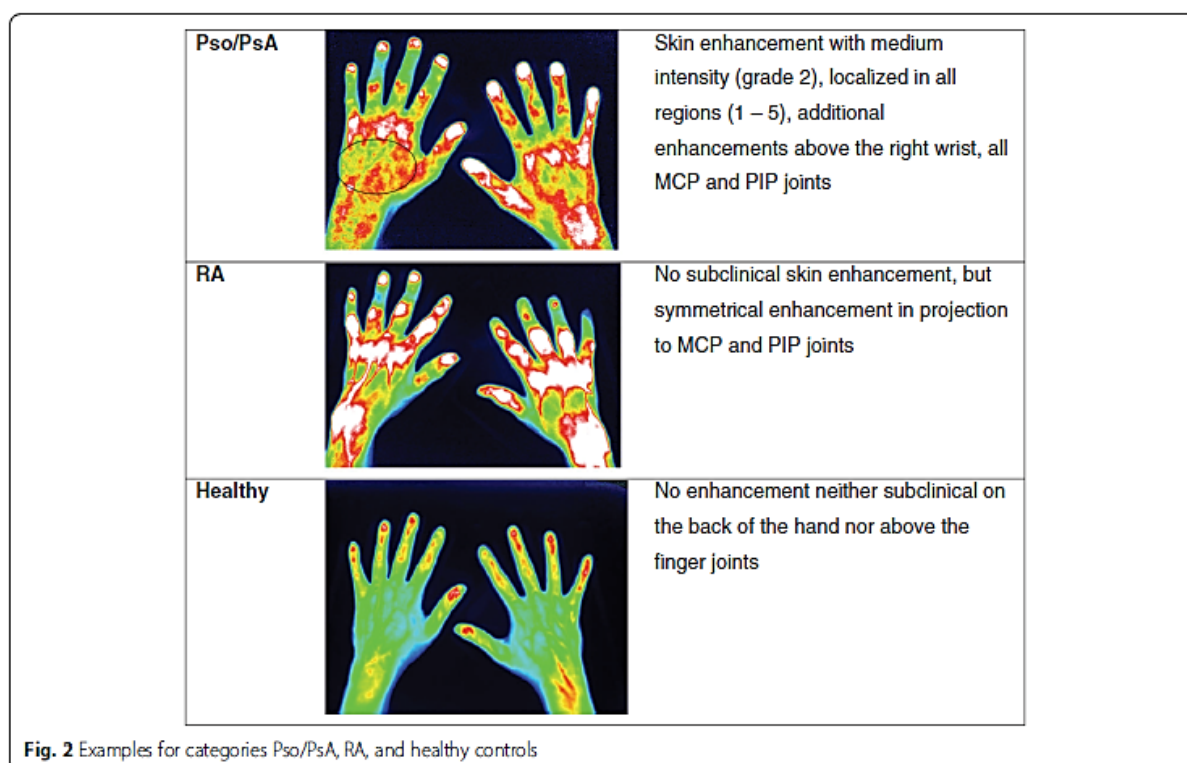


Fig. 1 FOIAS modified for subclinical skin enhancement. Left = grade 1, middle = grade 2, right = grade 3. The marked areas on the back of the hand show areas with subclinical enhancement detected by FOI. Left picture: The enhancement is mostly yellow on green ground classified as grade 1. Middle picture: The enhancement is red with minimal white signals in it classified as grade 2. Right picture: The enhancement in the marked area shows more white than red signals which represents grade 3



(Pso/PsA, RA, and healthy controls), which was compared with the physician's diagnosis. The physician's diagnosis was extracted as the final diagnosis in the last available physician's letter.

To identify possible influences on our FOI findings, we tested potential influencing factors (e.g., CV risk factors, sex, disease duration) for both false positive and false negative results. False positive results refer to detected skin enhancement in patients who, according to our definition, should not show any skin enhancement (i.e., RA patients and healthy controls). Accordingly, false negative results are non-existing skin enhancements in Pso/PsA, since we hypothesized that all Pso/PsA patients should show subdermal skin enhancements.

Furthermore, we investigated potential association between CV factors and imaging findings. CV risk factors such as hypertension, metabolic syndrome, or smoking status were recorded and correlated to the imaging results.

Statistical analysis

Sociodemographic and clinical characteristics were compared by analysis of variance for continuously distributed variables or a chi-square test for categorical variables between the three groups Pso/PsA, RA, and healthy controls. The concordance between the rate of FOI positive cases and the FOI diagnosis by one reader with the clinical diagnosis was determined. Based on the gold standard of

the clinical diagnosis, the rates of true positive, true negative, false positive, and false negative FOI results were calculated. Multinomial logistic regression analyses were conducted to model the association between the four groups true positive, true negative, false positive, and false negative with clinical and sociodemographic characteristic as predictor variables. The reference group was set to positive classified patients in the multinomial logistic regression model. In addition, the association of clinical and sociodemographic variables with the outcome FOI enhancement was estimated by means of binary logistic regression model. The interreader agreement was investigated in 90 randomly selected and blinded patients between the ratings of the two readers AS and SO. Absolute agreement rates and the kappa coefficient were calculated to evaluate agreement. A p value of <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were conducted with the statistical software STATA 12.1 (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP).

Results

Demographic and clinical characteristics

Demographic and clinical details of patient cohorts are shown in Table 1.

The female predominance was larger in the patient groups than among the healthy controls. Similarly, the

RA and Pso/PsA patients were older than the healthy controls.

The CRP levels were higher in the RA group than in the Pso/PsA group. Similarly, the RA patients had higher disease activity scores than the Pso/PsA subgroup. Concerning the medication, more RA than Pso/PsA patients received conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARD) and glucocorticoids, whereas more Pso/PsA than RA patients received biological DMARD (bDMARD) (Supplementary Table S1). These data were not obtained in the healthy subgroup.

Regarding the history of cardiovascular risk factors or diseases, there were no significant differences between patients with Pso/PsA and RA (Supplementary Table S2).

Association between FOI results and diagnosis

The frequency of FOI-defined skin enhancement was considerably higher in patients with Pso/PsA than in patients with RA or healthy controls (Table 2).

The FOI-based diagnoses were compared with the physician's diagnoses. Fifty-eight of the 80 Pso/PsA patients (72.5%) were correctly classified as Pso/PsA. Of 78 RA patients, 60 (76.9%) were classified as RA, and of 25 healthy controls, seventeen (68.0%) were classified as

healthy resulting in an overall agreement of 74% ($\kappa = 0.57$). Subdermal skin enhancement was mostly detected in region 1 and in region 5 (Table 2).

Influences on false negative/false positive results

Correlates of false negative and false positive findings were analyzed in patients with Pso/PsA and RA only; healthy controls were excluded from this analysis due to non-available parameters. Body weight was significantly associated with the correct classification of patients by FOI with respect to the physician's diagnosis. Patients with a true negative FOI finding (i.e., no skin enhancement in RA patients) had a significantly lower weight (OR 0.96, CI 0.94; 0.99, $p = 0.003$) as compared to true positive classified patients. Likewise, the likelihood of receiving a false negative FOI finding (i.e., no skin accumulations in Pso/PsA patients) was also associated with a lower body weight (OR 0.95, CI 0.92; 0.99, $p = 0.010$). False positive FOI findings were more likely reported for patients with metabolic syndrome ($n = 1$, 1.8% among true positive findings versus $n = 3$, 18.8%, OR 12.7; CI 1.2; 131, $p = 0.033$ false positive findings). Patient global assessment was significantly higher for patients who were classified as false positive (mean 6.7, SD 1.8, OR

Table 1 Sociodemographic and clinical characteristics

	Pso/PsA <i>n</i> = 80		RA <i>n</i> = 78		Healthy <i>n</i> = 25	
Sex, <i>n</i> (%)						
Female	56	70.0	59	75.6	16	64.0
Age in years, mean (SD)	48.5 (12.32)		52.7 (13.23)		29.0 (10.13)	
BMI in kg/m², mean (SD)	27.6 (5.9)		26.1 (4.7)			
Disease duration in years, mean (SD)	8.5 (10.8)		2.4 (4.7)			
Anti-CCP, mean (SD)	12.6 (13.4)		298.8 (401.7)			
Anti-CCP ≥ 20 U/ml, <i>n</i> (%)	9	11.8	48	63.2		
RF (IgA) in U/ml, mean (SD)	6.9 (7.2)		98.1 (163.0)			
IgA ≥ 20 U/ml, <i>n</i> (%)	3	3.9	34	44.7		
RF (IgM) in U/ml, mean (SD)	4.2 (4.5)		87.0 (146.1)			
IgM ≥ 20 U/ml, <i>n</i> (%)	3	3.9	34	44.7		
CRP in mg/l, mean (SD)	3.9 (5.5)		13.2 (16.9)			
ESR in mm/h, mean (SD)	17.2 (11.1)		34.8 (23.3)			
HLA-B27 positive, <i>n</i> (%)	2	15.4	0	0.0		
DAS28, mean (SD) (range 0–10)	3.1 (1.4)		5.1 (1.3)			
TJC-28, mean (SD) (range 0–28)	5.1 (4.5)		8.7 (6.9)			
SJC-28, mean (SD) (range 0–28)	1.7 (2.4)		5.1 (4.3)			
Physicians' global (VAS), mean (SD) (range 0–100)	2.9 (2.0)		4.7 (1.6)			
PASI, mean (SD)	2.9 (3.2)					
Body surface area, mean (SD)	8.5 (9.6)					
Patient's global (VAS), mean (SD) (range 0–100)	5.0 (2.2)		5.7 (2.1)			

Table 2 Agreement between detected skin enhancements and physician's diagnosis

	Pso/PsA		RA		Healthy		p value
	n = 80		n = 78		n = 25		
	N	%	N	%	N	%	
FOI positive	58	72.5	16	20.5	7	28.0	< 0.001
FOI Diagnosis							
Pso / PsA	58	72.5	16	20.5	7	28.0	
RA	16	20.0	60	76.9	1	4.0	
Healthy	6	7.5	2	2.6	17	68.0	
If FOI positive: FOIAS grades							0.255
1	13	22.4	4	25.0	0	0.0	
2	42	72.4	9	56.3	6	85.7	
3	3	5.2	3	18.8	1	14.3	
If FOI positive (n = 81): localization							
Region 1	26	32.5	12	15.4	4	16.0	0.026
Region 2	28	35.0	5	6.4	6	24.0	< 0.001
Region 3	8	10.0	7	9.0	4	16.0	0.598
Region 4	23	28.8	12	15.4	5	20.0	0.123
Region 5	39	48.8	10	12.8	4	16.0	< 0.001

1.45; CI 1.09; 1.94; $p = 0.012$ versus mean 5.1, SD 2.2) compared to truly positive classified patients.

In addition, patients with false positive results tended to show a short disease duration (mean 1.9 years). With each more year of disease duration, the probability to show a false positive signal decreased by 14% ($p = 0.049$, OR 0.86, CI 0.75; 1.00). Patients with false negative results tended to show a long disease duration (mean 9.3 years). However, the difference was not significant ($p = 0.149$).

Association to CV risk factors

To test our secondary hypothesis in patients with Pso/PsA and RA, we additionally investigated potential associations of FOI findings with CV risk factors. As mentioned before, the body weight appeared to have an influence on the FOI results. Furthermore, a higher Patients Global Rating correlated with a higher probability of showing skin enhancement. In the overall cohort, this correlation was not significant ($p = 0.665$, OR 1.03, CI 0.89; 1.02). In the subgroup of RA patients, however, this association was significant (OR 1.33, CI 1.00; 1.77, $p = 0.047$).

Except BMI, further associations with FOI findings were not found for other CV risk factors or pre-existing cardiovascular diseases (data not shown).

Interreader agreement

The interreader reliability for the overall sample concerning the diagnosis was fair ($\kappa = 0.35$, absolute agreement 59.6%). However, a significantly higher interreader agreement was found in the detection of Pso/PsA and RA patients. Thus, both readers had an agreement of 63.4% in the classification of Pso/PsA and an agreement of 65.4% in the classification of RA. The correspondence in the classification of healthy controls was significantly lower, only 41.2% agreement.

The agreement of reader 1 with the actual diagnosis in the physician's report for the overall cohort was moderate with $\kappa = 0.57$ (absolute agreement 73.8%).

Discussion

FOI has been used for various questions and diseases in rheumatology. For example, investigation was performed in the detection of inflamed joints in RA [28, 30, 39–41]. Following studies concentrated on the examination of OA with different inflammatory patterns [36] or decreased blood flow in systemic sclerosis [33, 34]. To our knowledge, we are the first group to investigate potential subclinical inflammation of the skin in Pso/PsA patients. Since skin inflammation, increased rate of vessel inflammation [42], and arterial stiffness [25] has been shown in patients with Pso/PsA, we hypothesized that ICG-based FOI would be a valuable method to visualize impaired microcirculation in Pso/PsA [37].

In our analysis, 72.5% of Pso/PsA patients showed subclinical skin enhancements, whereas only 20.5% of RA patients and 28.0% of healthy controls exhibited comparable enhancement patterns. Thus, significantly more patients diagnosed with PsA or Pso presented subdermal skin enhancements in FOI. This confirmed our primary hypothesis and shows that it is possible to visualize subclinical skin inflammation by FOI.

However, there were some false positive (i.e., detected skin enhancements in RA patients and healthy controls) and false negative (i.e., no enhancements in Pso/PsA patients) findings. We hypothesized that the disease duration could be one influencing factor to false positive results. There was a difference between the disease duration in patients with true positive (skin enhancements in Pso/PsA patients) and false positive findings. There was a shorter disease duration in those patients with false positive results. A higher vessel permeability due to vessel inflammation could therefore be present in acute, newly appeared inflammatory arthritic disease such as RA.

Another influencing factor was the patient's body weight. With increasing body weight, more enhancement was found leading to higher chance of correct classification of Pso/PsA patients, but also higher chance of misclassification of RA and healthy controls. Overweight

and obesity are associated with a systemic low-grade inflammation, which might have influenced our results.

Our secondary hypothesis was that we are able to correlate the FOI results with cardiovascular risk factors since these risk factors are well known to be specifically high in Pso/PsA patients [5, 9–16]. However, in our study, only the body weight had an influence on the FOI results. In this respect, we did not measure the blood pressure directly before and after the FOI scan and did not do a full metabolic status on the patients. Moreover, we did not do a follow-up, in which possible further cardiovascular risks or events, that occurred in the meantime, might have turned up. Also, this was a retrospective study and the results need to be investigated in a prospective, larger setting.

Nevertheless, we could show that FOI might be an interesting tool to study skin involvement in rheumatic diseases. Moreover, if further validated, it might be a complementary diagnostic tool to recognize an early undifferentiated arthritis as a beginning psoriasis arthritis. But it could not only be interesting in diagnostics, but also in therapy monitoring. Due to the fact that therapy monitoring according to the Treat-to-Target (T2T) strategy becomes more of interest in Pso/PsA therapy, there is an increasing need for objective monitoring tools, especially since targeted remission assessed by the DAPSA can still show a residual cutaneous inflammation [43, 44]. Our new method of visualizing subdermal skin inflammation may in future become a valuable addition to the DAPSA in monitoring “real” psoriatic skin remission.

Limitations

We are aware of some limitations concerning our study design. Due to the retrospective design of the study, some of the data were incomplete. Data from healthy controls were collected only to a limited extent. In addition, because of the limited number of patients that received an FOI scan, we included all patients that met our inclusion and exclusion criteria. Therefore, our subgroups could not be matched by age, sex, or disease duration, which makes direct comparability of the subgroups difficult.

Additionally, the interreader reliability was fair. Like all imaging techniques, FOI is dependent on the experience of the reader. Since this study represents a first step into the detection of potential skin enhancement, there was no experience when we started to develop this method. Reader 1 (AS) who scored all FOI scans achieved a higher agreement between FOI results and physician’s diagnosis than Reader 2 (SO) achieved between her FOI results and the ones of Reader 1. We are confident that the interrater reliability would increase

with increasing experience and better-defined influencing factors.

Conclusion

In conclusion, it was possible to detect potential subdermal skin inflammation in Pso/PsA patients by FOI. Using FOI, we were able to categorize the majority of Pso/PsA and RA patients correctly according to the physician-based diagnosis. Although we could not describe a correlation between subdermal skin enhancement and cardiovascular risk factors, we found an influence of the body weight, which should be further investigated. Thus, FOI may be a helpful novel tool to study microcirculation in rheumatic diseases with skin involvement.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02277-x>.

Additional file 1: Figure S1. Flow-Chart: Patient recruitment. **Figure S2.** Subdermal skin enhancement read in “Temperature mode”. **Table S1.** Current medication. **Table S2.** Cardiovascular risk factors.
Additional file 2: FOI Atlas_subclinical skin enhancement.

Abbreviations

Anti-CCP: Anti-cyclic citrullinated peptide; bDMARD: Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs; BMI: Body mass index; CCD: Charge-coupled-device; CHD: Coronary heart disease; CI: Confidence interval; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; csDMARD: Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; CV: Cardiovascular events; CVD: Cardiovascular disease; DAS28: Disease activity score; e.g.: Exempli gratia, Latin for “for example”; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; FDG-PET/CT: [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography; FOI: Fluorescence optical imaging; FOIAS: FOI activity score; GFR: Glomerular filtration rate; HDL / LDL: High-density lipoprotein / low-density lipoprotein; i.e.: “id est”; ICG: Indocyanine green; IL-17A: Interleukin-17A; MCP: Medio-carpo-pharyngeal (joint); OR: Odds ratio; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriatic arthritis; Pso: Psoriasis vulgaris; RA: Rheumatoid arthritis; RF: Rheumatoid factor; SD: Standard deviation; SJC: Swollen joint count; T2T: Treat-to-target; TIA: Transient ischemic attack; TJC: Tender joint count; TNF- α : Tumor-necrosis-factor alpha

Acknowledgements

Not applicable.

Authors’ contributions

All authors participated in the preparation of the manuscript. AS contributed to the study design, data acquisition and analysis, and drafting of the manuscript. AMG contributed to the study design, data acquisition and analysis, and drafting of the manuscript. IKH contributed to the study design and drafting of the manuscript. PH contributed to the study design and drafting of the manuscript. GS contributed to the study design, data acquisition, and drafting of the manuscript. GRB contributed to the study design, data analysis, and drafting of the manuscript. JK contributed to the study design, data analysis, and drafting of the manuscript. SO contributed to the study design, data acquisition and analysis, and drafting of the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Funding

Open access funding provided by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

Ethical committees in Germany gave the required ethical approvals for the respective studies (128/13 EK, 127/13 EK, EA1/025/1, EA1/193/10, EA1/269/13). Signed informed consent to participate was obtained from all patients.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. ²Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Diakonveien 12, 0370 Oslo, Norway. ³Deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ) Berlin, A Leibniz Institute, Berlin, Germany. ⁴Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

Received: 28 May 2020 Accepted: 26 July 2020

Published online: 18 August 2020

References

- Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun.* 2010;34(3):314–21.
- Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford, England).* 2013;52(3):568–75.
- Atzeni F, Turiel M, Boccassini L, Sitia S, Tomasoni L, Battellino M, et al. Cardiovascular involvement in psoriatic arthritis. *Reumatismo.* 2011;63(3):148–54.
- Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):326–32.
- Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 2017;69(1):67–74.
- Mallbris L, Ake O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekblom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(3):225–30.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Ledo L, Rogers JH, Armstrong EJ. Coronary artery disease in patients with psoriasis referred for coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2012;109(7):976–80.
- Li WQ, Han JL, Manson JE, Rimm EB, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):811–8.
- Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum.* 1998;41(6):1103–10.
- Shibeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991. *J Rheumatol.* 2000;27(5):1247–50.
- Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1868–72.
- Ozkan SG, Yazisiz H, Behlül A, Gokbelen YA, Borlu F, Yazisiz V. Prevalence of metabolic syndrome and degree of cardiovascular disease risk in patients with psoriatic arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):40–5.
- Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2167–72.
- Pehlevan S, Yetkin DO, Bahadır C, Goktay F, Pehlevan Y, Kayatas K, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(1):43–8.
- Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, Kaur M, Jialal I, Raychaudhuri SP. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8(4):331–4.
- Sharma A, Gopalakrishnan D, Kumar R, Vijayvergiya R, Dogra S. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis patients: a cross-sectional study. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(6):667–73.
- Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):291–304.
- Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. Angiogenesis and oxidative stress: common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. *J Dermatol Sci.* 2011;63(1):1–9.
- Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol.* 2011;20(7):544–9.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496–509.
- Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol.* 2008;159(Suppl 2):10–7.
- Wang Y, Gao H, Loyd CM, Fu W, Diaconu D, Liu S, et al. Chronic skin-specific inflammation promotes vascular inflammation and thrombosis. *J Invest Dermatol.* 2012;132(8):2067–75.
- Karbach S, Croxford AL, Oelze M, Schuler R, Minwegen D, Wegner J, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(12):2658–68.
- Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediat Inflamm.* 2005;2005(5):273–9.
- Costa L, Caso F, D'Elia L, Atteno M, Peluso R, Del Puente A, et al. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol.* 2012;31(4):711–5.
- El-Moaty Zaher HA, El-Komy MHM, Hegazy RA, Mohamed El Khashab HA, Ahmed HH. Assessment of interleukin-17 and vitamin D serum levels in psoriatic patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):840–842.
- Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(6):465–9.
- Fischer T, Ebert B, Voigt J, Macdonald R, Schneider U, Thomas A, et al. Detection of rheumatoid arthritis using non-specific contrast enhanced fluorescence imaging. *Acad Radiol.* 2010;17(3):375–81.
- Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S, Bahner M, Schott P, Schwenke C, et al. Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):504–10.
- Glimm AM, Sprenger LJ, Haugen IK, Mansmann U, Hermann S, Haupt T, et al. Fluorescence optical imaging for treatment monitoring in patients with early and active rheumatoid arthritis in a 1-year follow-up period. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):209.
- Meier R, Thuermer K, Noel PB, Moog P, Sievert M, Ahari C, et al. 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.
- Kisten G, Gyori N, Af Klint E, Rezaei H, Levitsky A, Karlsson A, et al. Detection of clinically manifest and silent synovitis in the hands and wrists by fluorescence optical imaging. *RMD Open.* 2015;1(1):e000106.
- Friedrich S, Luders S, Glimm AM, Werner SG, Schmittat G, Burmester GR, et al. Association between baseline clinical and imaging findings and the development of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):96.
- Friedrich S, Luders S, Werner SG, Glimm AM, Burmester GR, Riemekasten G, et al. Disturbed microcirculation in the hands of patients with systemic sclerosis detected by fluorescence optical imaging: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):87.
- Pfeil A, Drummer KF, Bottcher J, Jung C, Oelzner P, Renz DM, et al. The application of fluorescence optical imaging in systemic sclerosis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:658710.
- Glimm AM, 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. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):566–70.
37. Werner SG, Langer HE, Schott P, Bahner M, Schwenke C, Lind-Albrecht G, et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence optical imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3036–44.
 38. Maugesten Ø, Ohmndorf S, Glinatsi D, Ammitzball-Danielsen M, Kisten Y, Østergaard M, et al. Evaluation of three scoring methods for fluorescence optical imaging in erosive hand osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage Open.* 2020;1(3):100017.
 39. Hirano F, Yokoyama-Kokuryo W, Yamazaki H, Tsutsumino M, Sakai R, Satoh S, et al. Comparison of fluorescence optical imaging, ultrasonography and clinical examination with magnetic resonance imaging as a reference in active rheumatoid arthritis patients. *Immunol Med.* 2018;41(2):75–81.
 40. Krohn M, Ohmndorf S, Werner SG, Schicke B, Burmester GR, Hamm B, et al. Near-infrared fluorescence optical imaging in early rheumatoid arthritis: a comparison to magnetic resonance imaging and ultrasonography. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1112–8.
 41. Thuermel K, Neumann J, Jungmann PM, Schaffeler C, Waldt S, Heirze A, et al. Fluorescence optical imaging and 3T-MRI for detection of synovitis in patients with rheumatoid arthritis in comparison to a composite standard of reference. *Eur J Radiol.* 2017;90:6–13.
 42. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol.* 2011;147(9):1031–9.
 43. Lubrano E, De Socio A, Perrotta FM. Comparison of composite indices tailored for psoriatic arthritis treated with csDMARD and bDMARD: a cross-sectional analysis of a longitudinal cohort. *J Rheumatol.* 2017. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170112>.
 44. van Mens LJJ, van de Sande MGH, van Kuijk AWR, Baeten D, Coates LC. Ideal target for psoriatic arthritis? Comparison of remission and low disease activity states in a real-life cohort. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):251.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



12 Lebenslauf

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

13 Publikationsliste

13.1 Ausgewählte Publikation

[1] **Schmidt A**, Glimm AM, Haugen IK, Hoff P, Schmittat G, Burmester GR, Klotsche J, Ohrndorf S. **Detection of subclinical skin manifestation in patients with psoriasis and psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging.**

- Status: publiziert bei „Arthritis Research & Therapy“ (*Arthritis Res Ther* **22**, 192 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02277-x>), Impact Factor (2019) 4,103

13.2 Abstracts, Poster und Präsentationen

[OP0311] **Schmidt A**, Glimm AM, Haugen IK, Hoff P, Schmittat G, Burmester GR, Klotsche J, Ohrndorf S. OP0311 Detection of subclinical skin manifestation in patients with psoriasis and psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:192-193. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1627

[OP0311] **Schmidt A**, Glimm AM, Haugen IK, Hoff P, Schmittat G, Burmester GR, Klotsche J, Ohrndorf S. Detection of subclinical skin manifestation in patients with psoriasis and psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging. EULAR 2020, Frankfurt am Main (virtuell); 20200603-20200606; Abstracts session.

- Abstract eingereicht beim European League Against Rheumatism (EULAR) 2020, zum Vortrag angenommen; Vortragende: **Angelique Schmidt**

[DI.15] **Schmidt A**, Glimm AM, Haugen IK, Hoff P, Schmittat G, Burmester GR, Klotsche J, Ohrndorf S. Detektion von subklinischer Hautmanifestation bei Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis mittels fluoreszenzoptischer Bildgebung. DGRh 2020, München (virtuell); 20200909-20200912; ePosterwalk LIVE-Session - Diagnostik & Bildgebung.

- Abstract eingereicht beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2020, zum Poster inklusive Posterwalk ausgewählt; Vortragende: **Angelique Schmidt**

14 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, ohne deren Zuspruch und Vertrauen diese Dissertation nicht entstanden wäre.

Als erstes möchte ich meiner Erstbetreuerin PD Dr. med. Sarah Ohrndorf danken. Ohne dich, liebe Sarah, hätte ich aus unserer Anfangsidee nicht das machen können, was es letztlich wurde. Danke für deine unendliche Geduld bei all meinen Fragen, die ich als Neuling in der Wissenschaft hatte. Danke für das Lob und die Begeisterung, die du selbst für dieses Thema ausgestrahlt hast und danke für deine kontinuierliche Motivation, wenn ich selbst einmal nicht so optimistisch war. Ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können.

Auch meiner Zweitbetreuerin Dr. med. Anne-Marie Glimm gilt mein herzlichster Dank für all die hilfreichen Korrektur- und Gliederungsvorschläge und deine Inspiration für die Vorträge, liebe Anne. Auch du warst immer da, wenn ich dich brauchte und auch dir kann ich dafür nicht genug danken.

Ebenfalls danken möchte ich im Besonderen PD Dr. rer. nat. Jens Klotsche. Danke für deine große Geduld und deine Bereitschaft, dich in all unseren statistischen Besprechungen in unser Thema hinein zu denken.

Des Weiteren möchte ich dem ganzen Team der AG Imaging sowie der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinischen Immunologie, allen voran unserer Studienschwester Gabriela Schmittat, danken. Du hast mich mit so viel Freundlichkeit an all die nötigen Programme herangeführt und mir die ursprünglichen Studien, auf die ich zurückgegriffen habe, erklärt. Das hat mir gerade in der Anfangsphase sehr geholfen.

Zu Guter Letzt gilt mein Dank all meinen Lieben. Ohne meine Freunde und insbesondere meine Eltern, ihre Liebe und den stetigen Zuspruch wäre es mir nicht möglich gewesen, dieses Projekt in dieser Form durchzuführen. Ich danke euch von Herzen, dass ihr immer an meiner Seite seid.