

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

DISSERTATION

**Detektion einer frühen Psoriasis-Arthritis durch
fluoreszenzoptische Bildgebung im Vergleich zum
muskuloskelettalen Ultraschall –
eine Verlaufsuntersuchung**

-

**Follow-up comparison of fluorescence optical imaging with
musculoskeletal ultrasound for early detection of psoriatic arthritis**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Büttner

aus Ludwigsfelde

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis, Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Zusammenfassung	6
- Abstract deutsch	
- Abstract englisch	
1. Einleitung	8
1.1. Klinisches Bild der Psoriasisarthritis	8
1.2. Forschungsstand der bildgebenden Diagnostik für Psoriasisarthritis	9
1.2.1. Arthrosonographie (B-Mode und power Doppler Ultraschall)	9
1.2.2. Fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI)	11
1.2.3. Zielstellung der Arbeit	13
2. Methodik	15
2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	15
2.2. Klinische Untersuchung	16
2.3. Arthrosonographie	16
2.4. Standardisierte Auswertung der FOI	17
2.5. Statistische Auswertung	18
3. Ergebnisse	19
3.1. Demographische Daten	19
3.2. Vergleich von klinischer Untersuchung (CE), Arthrosonographie (US) und FOI für die 3 Gruppen	21
3.3. Zusammenhang zwischen neu betroffenen Gelenken im FOI und US bei Patienten der Gruppe I	24
3.4. Unterschiede zwischen neu betroffenen Gelenken im FOI und US	25
3.5. Übereinstimmungsraten von FOI mit US und CE für die 3 Gruppen	25
3.6. Sensitivität und Spezifität von FOI mit US als Referenzmethode für die 3 Gruppen	26
4. Diskussion	27
4.1. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse sowie deren Einbettung in den aktuellen Forschungsstand	27
4.2. Limitationen der Studie	32
4.3. Implikationen für die Praxis und Schlussfolgerung	33
Literaturverzeichnis	34
Eidesstaatliche Versicherung	40
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	41
Auszug aus der Journal Summary List	45
Druckexemplar der Publikation	54
Lebenslauf	63
Komplette Publikationsliste	65
Danksagung	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Demografische und klinische Daten der Studienpopulation
Tabelle 2	Prävalenz von Gelenken mit pathologischen Befunden
Tabelle 3	Muster der Gelenkbeteiligung bezogen auf alle Untersuchungsmethoden (Klinische Untersuchung (CE), Arthrosonographie (US), Fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI))
Tabelle 4	Übereinstimmungsraten von FOI und greyscale US (GSUS als Referenzstandard) vs. CE sowie FOI und GSUS (CE als Referenzstandard) für Baseline und Follow-up Untersuchung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung des XIRALITE-Systems (Werner et al., 2012)
Abbildung 2	FOI in Gruppe I (Büttner et al., 2022)

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
bDMARDs	Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
BL	Baseline (-Daten/-Studie)
BMI	Body Mass Index
BSA	Body surface area
CASPAR	CIASsification criteria for Psoriatic Arthritis
CE	Klinische Untersuchung
csDMARDs	Conventional synthetical Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DAS28	Disease activity score of 28 joints
DIP	Distales Interphalangealgelenk der Finger II-V
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
EULAR	European alliance for associations for Rheumatology
FOI	Fluorescence optical imaging/Fluoreszenzoptische Bildgebung
FOIAS	Fluorescence optical imaging activity score
FU	Follow-up-Studie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GS(US)	Ultraschall im greyscale mode/Graustufen-Ultraschall
ICG	Indocyaningrün
MCP	Metacarpophalangealgelenk der Finger I-V
MRT	Magnetresonanztomographie
MSUS	Muskuloskelettaler Ultraschall
MTX	Methotrexat
NAPSI	Nail psoriasis severity index
OA	Osteoarthritis
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
PASI	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
PD	Privatdozent:in
PD(US)	Power Doppler, power Doppler-Ultraschall
PIP	Proximales Interphalangealgelenk der Finger II-V
PsA	Psoriasisarthritis
PsO	Psoriasis

PVM	PrimaVistaMode in der FOI
p1	Phase 1 in der FOI
p2	Phase 2 in der FOI
p3	Phase 3 in der FOI
RA	Rheumatoide Arthritis
SJC	Swollen joint count/Summe der geschwollenen Gelenke
TJC	Tender joint count/Summe der druckschmerzhaften Gelenke
VAS	Visuelle Analogskala

Zusammenfassung

Abstract deutsch

Einleitung: Bis zu 30% aller Patienten mit Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris, PsO) entwickeln eine Psoriasis-Arthritis (PsA) (Zachariae H et al., 2003). Die PsA ist durch einen destruktiven und progredienten Verlauf gekennzeichnet, der zu schweren Gelenkschäden und funktioneller Beeinträchtigung führen kann. Die Frühdiagnose ist daher entscheidend für den Krankheitsverlauf, ist aber aufgrund der heterogenen PsA-Manifestation und dem Mangel an krankheitsspezifischen Biomarkern erschwert. Ziel der vorliegenden Follow-up Studie ist es, den Stellenwert des FOI-Verfahrens für die Frühdiagnose herauszuarbeiten und dessen mögliche Anwendung als Screening-Instrument für PsO Patienten mit dem Risiko für die Entwicklung einer PsA zu untersuchen.

Methoden: Es erfolgte eine Nachuntersuchung von Patienten, die in der Studie von Erdmann-Keding et al. eingeschlossen worden waren. Es wurden die FOI-Scans beider Hände in standardisierter Weise mit drei vordefinierten Phasen (p1-p3) und dem PrimaVisteMode (PVM) ausgewertet. Diese Ergebnisse wurden mit der Arthrosonographie (in Graustufen (GS)/Power Doppler (PD) Mode) der klinisch dominanten Hand (Handgelenk, MCP, PIP, DIP 2-5) von dorsal und palmar verglichen; diese diente als Referenzmethode. Zusätzlich erfolgte eine klinische Evaluation aller Patienten mit Bestimmung von DAS28, NAPSI und PASI.

Ergebnisse: Von den 60 in der BL-Studie untersuchten Patienten, konnten 30 Patienten nachuntersucht werden. Diese wurden in 3 Gruppen eingeteilt: Nach der BL-Studie gesicherte PsA (n=10, Gruppe 1), weiterhin verdächtige PsA (n=6, Gruppe 2) und unverändert gesicherte PsA (n=14, Gruppe 3). Patienten mit Diagnosewechsel zu gesicherter PsA zeigten im FOI eine signifikant höhere Prävalenz von Gelenken mit pathologischem Enhancement ($p=0,046$) bei unverändertem Gelenkbefallsmuster mit dominanter Beteiligung der DIP-Gelenke. Patienten der Gruppe 1 zeigten dreimal häufiger Signalanreicherungen in p3 des FOI. Die mittels FOI (PVM, p2) und MSUS neu detektierten pathologischen Gelenke im Follow-up waren positiv mit dem Diagnosewechsel von ungesicherter zu gesicherter PsA assoziiert (FOI: AUC 0,78; MSUS: AUC 0,77).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der BL-Studie konnten durch diese Arbeit untermauert werden. Unsere Daten zeigen, dass mittels FOI eine Differenzierung

zwischen akuten und chronischen Krankheitsstadien der PsA möglich ist. Damit könnte sich die FOI als Screening-Methode zur Auswahl von Psoriasis-Patienten eignen, bei denen eine weitere rheumatologische Untersuchung indiziert ist.

Abstract englisch

Introduction: Up to 30% of all patients with plaque psoriasis (psoriasis vulgaris) develop psoriatic arthritis (PsA) (Zachariae H et al., 2003). PsA is characterized by a destructive and progressive course leading to severe joint damage and functional impairment. Therefore, an early diagnosis is crucial for disease outcome, but is hampered by its heterogeneous manifestation and lack of disease-specific biomarkers. The aim of the present follow-up study is to highlight the value of FOI for early PsA diagnosis and to investigate its potential as a screening tool for patients at risk for developing PsA.

Methods: A follow-up examination of patients included in the study by Erdmann-Keding et al. was performed. FOI scans of both hands were evaluated in a standardized manner with three predefined phases (p1-p3) and the PrimaVistaMode (PVM). These results were compared with MSUS in grayscale (GS) and power Doppler (PD) mode of the clinically dominant hand (wrist, MCP, PIP, DIP 2-5) from dorsal and palmar; MSUS served as a reference method. In addition, clinical evaluation of all patients was performed by DAS28, NAPSI and PASI.

Results: Of the 60 patients examined in the BL study, 30 patients were followed-up. These were divided into 3 groups: Diagnosed PsA after baseline assessment (n=10, group 1), PsA still suspected (n=6, group 2), and confirmed PsA (n=14, group 3). Patients with change of diagnosis to confirmed PsA showed a significantly increased prevalence of joints with pathological enhancement (p=0.046) in FOI and an unchanged joint involvement pattern with dominant involvement of DIP joints. Patients in group 1 were three times more common to show signal enhancement in p3 of the FOI. Newly detected pathological joints by FOI (PVM, p2) and MSUS were shown to be positively associated with the change in diagnosis from suspected to confirmed PsA during follow-up (FOI: AUC 0.78; MSUS: AUC 0.77).

Conclusion: The results of the BL study could be strengthened by this work. Our data show that FOI can be used to differentiate between acute and chronic disease stages. Thus, FOI is suitable as a screening method to select psoriasis patients in whom further rheumatologic investigation is indicated.

1 Einleitung

1.1. Klinisches Bild der Psoriasisarthritis

Die Psoriasisarthritis (PsA) ist eine chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung, die häufig mit Psoriasis einhergeht. Die PsA gehört zu den seronegativen Spondyloarthritiden und betrifft bis zu 30% der Patienten, die an Psoriasis vulgaris leiden (1,2).

Die PsA kann sich sowohl axial als auch peripher manifestieren, dabei können beide Formen allein oder auch nebeneinander auftreten (3). Peripher kann die PsA sowohl artikulär (Arthritis) als auch extraartikulär (Daktylitis, Enthesitis) klinisch apparent werden (4). Die Gelenkbeteiligung bei peripherer PsA ist sehr variabel mit möglichem Befall der kleinen Gelenke der Hände und Füße als auch größerer gewichttragender Gelenke und kann sich im Krankheitsverlauf verändern (4). Typisch für die PsA ist ein asymmetrisches Befallsmuster mit Beteiligung der distalen Interphalangealgelenke (DIP). Die PsA zeichnet sich durch eine große Heterogenität aus und kann sich an Händen und Füßen mit verschiedenen Verteilungsmustern präsentieren. Beschrieben sind eine symmetrische, der rheumatoiden Arthritis ähnlichen Polyarthritis, eine isolierte transversale DIP-Beteiligung und eine Beteiligung einzelner Digitalstrahlen (5).

Die Gelenkerkrankung ist durch eine systemische Entzündung und eine ausgedehnte Synovitis gekennzeichnet, die zu Erosionen des Gelenkknorpels und damit zur Zerstörung der Gelenke führt (6). Obwohl die PsA ursprünglich für eine relativ harmlose Erkrankung gehalten wurde, hat sich gezeigt, dass sie ebenso zerstörerisch und fortschreitend ist wie die rheumatoide Arthritis: Es wird angenommen, dass eine Verzögerung der Diagnose um 6 bis 12 Monate Auswirkungen auf die langfristigen Gelenkschäden und die funktionelle Beeinträchtigung hat (7,8).

Die fortschreitende Gelenkschädigung beginnt also schon früh im Krankheitsverlauf als Folge der aktiven Entzündung und führt bei bis zu 47% der Patienten im Median nach 2 Jahren zu radiologischen Schäden, die zu irreversiblen Funktionseinschränkungen führt (1). Etwa 20 % der Patienten entwickeln eine sehr destruktive Form der Arthritis (9).

1.2. Forschungsstand der bildgebenden Diagnostik für Psoriasisarthritis

Die Diagnosestellung der PsA ist eine Herausforderung, da es keine spezifischen serologischen Biomarker gibt und sie auf der Erkennung klinischer und bildgebender Merkmale beruht (10). Es gibt mehrere bildgebende Verfahren, die bei der diagnostischen Bewertung von Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA) eingesetzt werden.

Im Folgenden werden die in unserer Studie angewendeten bildgebenden Methoden (Arthrosonographie und fluoreszenzoptische Bildgebung) genauer beleuchtet (11). Darüber hinaus werden auch die MRT, CT, Röntgen und in untergeordneter Rolle auch die Skelettszintigraphie in der diagnostischen Bildgebung eingesetzt.

1.2.1 Arthrosonographie (B-Mode/GSUS, PD-Mode US)

Die Arthrosonographie ist eine sichere, schnell verfügbare und kostengünstige Methode zur Untersuchung artikulärer und extraartikulärer Pathologien bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und hat sich daher als wichtige Untersuchungsmethode etabliert (3,12).

Die zunehmende Rolle der muskuloskelettalen US-Untersuchung bei der Diagnose und Behandlung von PsA spiegelt sich in den EULAR-Empfehlungen von 2015 zum Einsatz der Bildgebung bei SpA wider (13). Sie kann entzündliche Veränderungen in Weichteilen wie Synovia, Sehnen und Gelenken sowie strukturelle Veränderungen der Knochenoberfläche (Erosionen) mit hoher Auflösung darstellen und bietet den Vorteil, ohne Kontrastmittel auszukommen und frei von ionisierender Strahlung zu sein (4). Um eine gewisse Variabilität dieser bedienerabhängigen Methode zu überwinden, wurde durch eine Arbeitsgruppe der EULAR (European alliance for associations for Rheumatology) ein standardisiertes Verfahren für die US-Bildaufnahmen in der Rheumatologie entwickelt (14). Charakteristische Merkmale der PsA wie Synovitis, Tenosynovitis und Enthesitis können mittels Arthrosonographie zuverlässig detektiert werden und spielen eine Schlüsselrolle bei der Behandlung der PsA (2). Mehrere Studien, die den Ultraschall mit anderen bildgebenden Verfahren wie MRT, Röntgen und Skelettszintigrafie verglichen, konnten die Validität von US zur Erkennung von Synovialisveränderungen bei der PsA bestätigen (15,16,17). Weiner et al. konnten eine gute diagnostische Sensitivität des US bei der Erkennung von Synovitis der Hände und Füße nachweisen (15). Eine weitere Studie von Wiell et al. konnte zeigen, dass der US bei der Beurteilung entzündlicher Veränderungen, insbesondere der

Synovitis, sensitiver als die klinische Untersuchung oder Röntgenaufnahme war (16). Auch Florescu et al. konnten in einer Studie an Patienten mit gesicherter PsA nachweisen, dass mittels US deutlich mehr Gelenke mit Synovialisproliferation detektiert wurden als mit der klinischen Untersuchung (18).

Da die Arthrosonographie wertvoll für die Detektion von Synovitis und Tenosynovitis ist, hat sie zu einem besseren Verständnis der Daktylitis beigetragen, welche einen charakteristischen Befund der PsA darstellt und bei 16-24% der PsA-Patienten vorkommt (3). Der zusätzliche Einsatz des power-Doppler-US ermöglicht die Darstellung der bei der Daktylitis typischerweise bestehenden Hyperperfusion im periartikulären und peritendinösen Gewebe (2). Eine Daktylitis geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Erosionen einher und könnte daher ein Marker für einen aggressiveren Krankheitsverlauf sein (20). Durch die power-Doppler-Sonographie ist eine Identifizierung von entzündetem Synovialgewebe und die Beurteilung der Vaskularität möglich. Die Beurteilung des Schweregrads der Synovitis kann für das Therapie-Monitoring bei PsA-Patienten hilfreich sein (21). De Agustin et al. konnten bei PsA-Patienten, welche eine Therapie mit Infliximab (TNF α -Inhibitor) erhielten, eine signifikante Reduktion der power-Doppler-Signale in den Gelenken und Hautveränderungen (Psoriasis Plaques) nachweisen (22). Darüber hinaus ist der power-Doppler-US auch für die Differentialdiagnostik der PsA nützlich. Marchesoni et al. verglichen PsA- und Fibromyalgie-Patienten und fanden heraus, dass PsA-Patienten eine höhere Entzündungsaktivität (positive PD-Signale) im Bereich der Entesen hatten als Fibromyalgie-Patienten (23).

Knochenerosionen sind ein Markenzeichen von Gelenkschäden bei PsA. Sowohl ein frühzeitiges Auftreten als auch eine Zunahme in Anzahl bzw. Größe sind hinweisend für einen aggressiveren Krankheitsverlauf (24). Der Ultraschall ist in der Detektion von oberflächlichen Erosionen ebenso sensitiv wie die CT, jedoch nicht allen Gelenkbereichen zugänglich (2,3,4).

Die Enthesitis ist häufig eine frühe Manifestation der PsA. Da die Entese im Bereich der Finger- und Zehenendglieder direkt mit dem Nagel verankert ist, geht der Enthesitis häufig eine Nagelbeteiligung voraus (25). Die Nagelpsoriasis hat womöglich einen prädiktiven Wert hinsichtlich der Entwicklung einer PsA, denn es konnte gezeigt werden, dass Psoriasis-Patienten mit Nagelbefall im Vergleich zu Psoriasis-Patienten ohne Nagelbeteiligung signifikant erhöhte Enthesiopathie-Scores in der Arthrosonographie aufwiesen (16). Ebenso lieferte eine Studie von Krajeweska et al.

Hinweise für einen Zusammenhang zwischen einer Nagelbettentzündung und der Entwicklung einer PsA. Dabei könnte die Beurteilung der Intensität der lokalen Entzündung als prognostischer Faktor die Entwicklung einer PsA herangezogen werden (27).

Die Arthrosonographie kann in der objektiven Beurteilung einer Restentzündung hilfreich sein, vor allem bei Patienten mit hohen schmerzbedingten klinischen Scores, aber geringen klinischen Anzeichen einer Entzündung (28). Zabotti et al. fanden bei Psoriasis-Patienten mit unspezifischen Gelenksymptomen signifikant häufiger Anzeichen einer Tenosynovitis in der Arthrosonographie als bei Patienten mit Psoriasis allein und postulierten daher eine potenzielle Bedeutung des Ultraschalls, Psoriasis-Patienten mit unspezifischen Gelenksymptomen zu identifizieren, bei denen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PsA besteht. Zudem kann das bei der Daktylitis vorkommende Weichteilödem neben seiner Bedeutung für die Differenzierung zur RA auch als Indikator für den Schweregrad der PsA dienen (29). Da die Hand zu den häufigsten Manifestationsorten der PsA gehört, empfehlen Zabotti et al. die arthrosonographische Bewertung dieser Strukturen als Routinestandard bei PsA-Patienten zu etablieren (30).

1.2.2. Fluoreszenzoptische Bildgebung

Das Verfahren der fluoreszenzoptischen Bildgebung (FOI, Xiralite®) wurde 2009 in der Europäischen Union und 2014 in den USA für den klinischen Einsatz zugelassen (31). Entzündliche Prozesse, die mit Vasodilatation, Hypervaskularisation und erhöhter Kapillarpermeabilität einhergehen und so zu einer gestörten Mikrozirkulation in den Gelenken der Hände führen, können mittels dieses Verfahrens dargestellt werden (31). Hierfür wird der Fluoreszenzfarbstoff Indocyaningrün (ICG) als Signalverstärker eingesetzt und Licht mit einer Wellenlänge von 740nm über Hochleistungs-,Light emitting diods‘ (LEDs) in das zu untersuchende Gewebe (Field of view, FOV) gesendet (32). ICG wird angeregt und emittiert anschließend Licht mit einer Wellenlänge zwischen 750nm und 950nm. Die vom Gewebe emittierten Fluoreszenzsignale werden von einer charge-coupled-device (CCD) Kamera aufgenommen und über eine angeschlossene Software visualisiert. Diese Signale entsprechen der Verteilung des ICGs. ICG reichert sich im entzündeten Gewebe in ähnlicher Weise wie Kontrastmittel kernspintomographischer Untersuchungen an (33). **(Abbildung 1)**

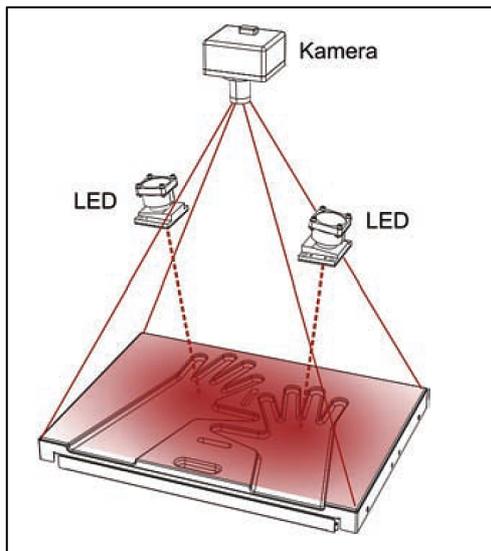


Abbildung 1. Schematische Darstellung des XIRALITE-Systems (Werner et al., 2012)

Für die Untersuchung wird ICG zehn Sekunden nach Beginn der Messung in einer Dosierung von 0,1mg/kg/Körpergewicht intravenös appliziert. Die Messung dauert insgesamt 6 Minuten, wobei pro Sekunde ein Bild generiert wird, sodass insgesamt 360 Bilder mit jeder Untersuchung entstehen. Mit diesem Verfahren können 30 Gelenke beider Hände (Handgelenk, MCP1-5-, PIP1-5- und DIP2-5-Gelenke) beurteilt werden. ICG ist bereits in vielen Bereichen, u.a. der Ophthalmologie, Kardiologie und Gastroenterologie etablierter Bestandteil der Diagnostik, da er sich als gut verträglicher Farbstoff erwiesen hat. Seit der Zulassung des Xiralite-Verfahrens 2009 wird die fluoreszenzoptische Bildgebung für den Einsatz in der rheumatologischen Diagnostik in diversen Studien untersucht.

FOI wurde mit der Magnetresonanztomographie (MRT), der Arthrosonographie im B-Bild (GSUS) und power Doppler-Modus (PDUS) sowie mit klinischen Befunden verglichen und es konnte gezeigt werden, dass sich FOI zum Nachweis von Gelenkentzündungen, insbesondere Synovitis, eignet (34,35,36,37).

Werner et al. verglichen FOI mit anderen Bildgebungsmodalitäten und zeigten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis und undifferenzierter Arthritis, dass FOI sensitiver als die klinische Untersuchung ist und gute Übereinstimmungsraten (>80%) mit der Arthrosonographie im power Doppler-Modus und der MRT erzielt (34,35). Krohn et al. validierte FOI im Vergleich zu MRT, GSUS und PDUS bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis und fand vor allem für PDUS und FOI sehr gute Übereinstimmungsraten, insbesondere für die MCP- und PIP-Gelenke (36). Auch für Patienten mit Osteoarthritis konnte gezeigt werden, dass FOI

in der Lage ist, eine aktive Entzündung nachzuweisen (37). Werner et al. und Krohn et al. konnten in ihren Studien zeigen, dass mittels FOI im Vergleich zur Arthrosonographie und MRT mehr pathologische Veränderungen detektiert werden konnten (34,36). Dies unterstreicht das Potential von FOI, sich für die Frühdiagnostik prä- bzw. subklinischer Entzündung zu eignen und als mögliche Screening-Methode zu etablieren (34). Speziell für die Psoriasisarthritis wurde eine Nagelpsoriasis bereits als Prädiktor für die Entwicklung einer PsA vorgeschlagen (38). Schmidt et al. konnten zeigen, dass mittels FOI eine potenzielle subdermale, subklinische Hautentzündung bei Patienten mit PsO und PsA nachweisbar ist. Darüber hinaus war es mittels FOI möglich, Patienten mit PsO/PsA und Rheumatoider Arthritis richtig zu kategorisieren, denn Patienten mit PsO/PsA wiesen, im Vergleich zu Patienten mit Rheumatoider Arthritis, signifikant mehr subdermale Hautveränderungen auf (39). In einer weiteren Studie von Wiemann et al. erwiesen sich fluoreszenzoptische Signale der Nagelregion als hochspezifisch für die Psoriasisarthritis (40). Sie etablierten das Phänomen des „green nail signs“, welches eine gestörte Mikrozirkulation des Nagelbetts repräsentieren soll.

Neben den bereits genannten Studien, die die Bedeutung des FOI für die Frühdiagnostik rheumatologischer Erkrankungen (u.a. für die PsA) untersuchten, verglichen Erdmann-Keding et al. die Arthrosonographie (MSUS) und FOI für den Nachweis von Gelenkentzündungen bei verdächtiger und bestätigter PsA (41). Sie konnten nachweisen, dass FOI sensitiver als MSUS für den Nachweis von Gelenkentzündungen in den PIP- und DIP-Gelenken ist und dass die verschiedenen Phasen des FOI eine aktive bzw. chronische Entzündung widerspiegeln.

1.2.3. Zielstellung der Arbeit

Der destruktive und progrediente Verlauf der Psoriasisarthritis erfordert eine frühzeitige Diagnosestellung, um langfristige Gelenkschäden und funktionelle Beeinträchtigungen durch eine frühe Therapieeinleitung zu verhindern. Noch entscheidender sind jedoch Methoden, die es ermöglichen, Patienten mit einem erhöhten Risiko, eine PsA zu entwickeln, zu identifizieren. Die Prävalenz nicht diagnostizierter PsA bei Patienten mit Psoriasis vulgaris liegt zwischen 10,1 und 15,5% (42). Dies legt nahe, dass ein sensitives Screeninginstrument erforderlich ist, welches Psoriasis-Patienten selektiert, bei denen eine weitere rheumatologische Abklärung indiziert ist.

Mithilfe der Arthrosonographie können zwar charakteristische Merkmale der PsA, wie Synovitis, Tenosynovitis und Enthesitis zuverlässig detektiert werden, allerdings ist sie eine untersucherabhängige Methode, welche einen erfahrenen Untersucher erfordert. Auch die MRT hat sich als nützliche und empfindliche Methode zur Visualisierung von Synovitis, Tenosynovitis, periartikulären Entzündungen, Knochenödemen und Erosionen erwiesen, allerdings ist diese bildgebende Methode teuer, zeitaufwendig, nicht überall verfügbar und durch die erforderliche Kontrastmittelanreicherung mit Gadolinium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion begrenzt einsetzbar (3,43,44). Das konventionelle Röntgen ist aufgrund seiner Verfügbarkeit und Kostengünstigkeit seit vielen Jahren Referenzstandard, jedoch ist diese Methode zur Beurteilung der Weichteile ungeeignet und kann sehr frühe/kleine Erosionen nicht detektieren (45). Damit ist diese Methode zur Frühdetektion der PsA ungeeignet. Die Bedeutung der CT für den klinischen Alltag ist durch die Verwendung ionisierender Strahlung und der limitierten Fähigkeit, Entzündungen darzustellen, eingeschränkt (2,4). Auch die Skelettszintigraphie wird durch den Bedarf an radioaktiven Isotopen und der mangelnden Spezifität dieser Untersuchungsmethode bei der PsA nur in Ausnahmefällen eingesetzt (2,21).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die neuartige Methode der fluoreszenzoptischen Bildgebung (FOI) hinsichtlich ihres Potentials für den Einsatz in der Frühdiagnostik bzw. als Screeninginstrument für die PsA zu untersuchen (11). Grundlage dieser Arbeit ist die Studie von Erdmann Keding et al., welche FOI und MSUS für den Nachweis von Gelenkentzündungen bei Patienten mit bestätigter und vermuteter PsA verglichen haben (41). Sie konnten zeigen, dass mittels FOI pathologisch aktive Gelenke im akuten bzw. chronischen Stadium einer PsA differenzierbar sind und FOI somit Patienten mit gesicherter und ungesicherter PsA unterscheiden kann.

Mit dieser Arbeit wurde dasselbe Patientenkollektiv dieser Studie nachuntersucht und ein besonderer Fokus auf die Patienten gelegt, die zwischen den beiden Studienpunkten einen Diagnosewechsel von ungesicherter zu gesicherter PsA vollzogen haben. Wir untersuchten die Signalverstärkung der verschiedenen Phasen des FOI, die jeweils eine akute oder chronische Entzündung repräsentieren, um das Potential der FOI für eine frühzeitige PsA-Diagnose weiter zu erforschen. Um die FOI hierfür zu validieren, wurden die Ergebnisse des FOI wie auch in der Studie von Erdmann-Keding et al. mit denen der Arthrosonographie verglichen (11).

2 Methodik

2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit wurde als Follow-up-Studie zu Erdmann-Keding et al. (41) konzipiert. Diese Studie schloss insgesamt 60 Patienten mit gesicherter (n=26) und ungesicherter/vermuteter PsA (n=34) ein und verglich die FOI mit der Arthrosonographie (MSUS) und der klinischen Untersuchung (CE). Im Zeitraum zwischen 03/2010 und 11/2011 wurden die für unsere Studie als Baseline-Daten zugrunde liegenden Daten erhoben (11,41). Um die oben genannte Fragestellung zu untersuchen, planten wir eine prospektive Studie, in der wir diese Patienten nachuntersuchten. Hierfür wurden die Patienten zwischen 05/2014 und 01/2015 erneut postalisch oder telefonisch kontaktiert, um an dieser Follow-up-Studie teilzunehmen. Die Studie wurde, wie auch die Baseline-Studie, in Zusammenarbeit zwischen den Abteilungen Dermatologie und Rheumatologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt und zuvor von der Ethikkommission genehmigt (EA1025/10). Für unsere Studie konnten 30 Patienten erneut rekrutiert und nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung untersucht werden. Da bei allen eingeschlossenen Patienten noch einmal eine FOI durchgeführt werden sollte, waren eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 60 ml/min, Hyperthyreose, Schwangerschaft oder Stillzeit allgemeine Ausschlusskriterien für einen erneuten Patienteneinschluss.

Es erfolgte eine Neu-Einteilung der Patienten in 3 Gruppen: Die Gruppe 1 umfasste Patienten mit zwischenzeitlichem Diagnosewechsel, d.h. bei diesen Patienten wurde im Zeitraum nach der Erstuntersuchung eine PsA diagnostiziert. Der Gruppe 2 wurden die Patienten zugeordnet, bei denen weiterhin der Verdacht auf PsA bestand und die Gruppe 3 enthielt Patienten, die bereits in der Baseline-Studie eine gesicherte PsA hatten. Die Diagnosestellung der PsA erfolgte durch den behandelnden Dermatologen/Rheumatologen auf Basis der Anamnese und klinischen Untersuchung vor dem Start unserer Nachuntersuchung. Um die von uns erhobenen Daten mit denen der Baseline-Studie vergleichbar zu machen, wurden bei den Patienten dieselben Untersuchungen wie bei Erdmann-Keding et al. durchgeführt. Diese umfassten eine klinische Untersuchung (CE), den MSUS in GS/PD-Modus der klinischen dominanten Hand (Handgelenk, MCP, PIP, DIP-Gelenke) sowie der FOI beider Hände.

2.2. Klinische Untersuchung

Für die klinische Untersuchung wurden die Gelenke beider Hände auf Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung untersucht. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wurde der Disease Activity Score 28 (DAS28) berechnet. DAS28-Werte von bis zu 2,6 galten als Remission, von 2,6 bis 3,2 als geringe Aktivität, von 3,2 bis 5,1 als moderate Aktivität und über 5,1 als schwere Aktivität. Die Indices BSA (Körperoberfläche), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) und PASI (Psoriasis Area Severity Index) wurden für die Beurteilung der Hautbeteiligung herangezogen.

Um die subjektive Einschätzung der Haut- und Gelenkbeschwerden sowie des Juckreizes der Patienten zu erfassen, wurde eine visuelle Analogskala (VAS 0-10mm) verwendet.

2.3. Arthrosonographie (MSUS)

Bei der muskuloskelettalen Ultraschalluntersuchung wurde die klinisch dominante Hand (hinsichtlich Schmerzen und/ oder Schwellungen) untersucht. Hierfür wurde ein hochauflösendes Ultraschallgerät (Esaote Mylab Twice, Genua; Italien) mit linearem Ultraschallkopf (10-18 MHz) verwendet. Für den PDUS wurden folgende Einstellungen gewählt: Pulswiederholungsfrequenz 0,75 kHz, Power-Doppler-Frequenz 11,1 MHz und Wandfilter 3. Anlehnend an die Baseline-Studie wurden das Handgelenk, die MCP2-5, die PIP2-5 und die DIP2-5 sowohl im GSUS- als auch im PDUS-Modus auf das Vorhandensein einer Synovitis, Tenosynovitis und Erosionen untersucht.

Diese Untersuchungen erfolgten in Anlehnung an die OMERACT-Definitionen und EULAR-Empfehlungen (46,47). Um den Nachteil des MSUS als untersucherabhängige Methode auszugleichen, wurden alle Patienten sowohl bei der Baseline-Studie als auch in unserer Follow-up-Studie von derselben Untersucherin (PD Dr. med. Sarah Ohrndorf) untersucht, die sich als Mitglied der EULAR-Fakultät für muskuloskelettalen Ultraschall durch eine langjährige Ultraschallerfahrung (16 Jahre) auszeichnet und EULAR-zertifizierte Lehrerin (Stufe II) ist.

Zur Beurteilung der Synovitis, Tenosynovitis und Erosion wurden semiquantitative Scores herangezogen. Die Synovitis wurde auf einer Skala 0-3 im B-Mode (0= keine Kapselanhebung/Synovitis; 1= minimale Kapselanhebung/Synovialproliferation; 2=mäßige Kapselanhebung/Synovialproliferation; 3=ausgeprägte Kapselanhebung/Synovialproliferation) und im PD-Mode (0 = kein Farbsignal; 1= 1–3 einzelne Farbsignale oder zwei einzelne Farbsignale und ein konfluierendes

Farbsignal; 2 = konfluierende Farbsignale, weniger als die Hälfte der intraartikulären Fläche; 3 = konfluierende Farbsignale, mehr als die Hälfte der intraartikulären Fläche) beurteilt (48,49). Die Tenosynovitis im B-Mode wurde auf einer Skala von 0-1 bewertet und oberflächliche Erosionen wurden nach Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein (0-1) bewertet. Für jeden Patienten wurde schließlich ein Summenscore für alle Gelenke berechnet.

2.4 Standardisierte Auswertung der FOI

Für die fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI) wurde das Xiralite X4 Gerät (Xiralite GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet. Die Bildauswertung erfolgt nach einem standardisierten Verfahren. Die Verteilung des Fluorophors (ICG) ändert sich im Laufe der Untersuchung, wobei zu Beginn ein starker Anstieg des Fluorophorsignals zu verzeichnen ist, der im Verlauf stetig wieder abnimmt. Die Konzentrationsänderung des Farbstoffs wird über eine sich ändernde Signalintensität visualisiert (33). Für die Bilddarstellung wird eine Farbkodierung, welche die korrespondierende ICG-Konzentration repräsentiert, genutzt: Die Farben blau und grün stellen ein Signalminimum dar, gelb steht für eine mittlere Signalintensität, rot für eine hohe und weiß für die maximale Signalintensität. Für die Bildauswertung werden zwei verschiedene Modi genutzt. Der erste Modus ist der sogenannte „Prima-Vista-Mode“, bei dem es sich um ein automatisch generiertes Summenbild der Bilder 1-240 handelt (Helligkeitsfenster 20.000-50.000 Einheiten). Der andere Modus ist der Filmmodus, der die einzelnen Bilder (1-240) als Film darstellt, mit drei vordefinierten Phasen basierend auf der Signalintensität in den Fingerbeeren (Phase 1-3) ausgewertet.

Die Phase 1 (Anflutungsphase) umfasst den Zeitraum zwischen dem Beginn der Messung, der Injektion von ICG bis zur höchsten Signalintensität in den Fingerbeeren. Sobald der Farbstoff von distal nach proximal abflutet, beginnt Phase 2 (Verteilungsphase). In dieser Phase persistiert der Farbstoff in hohen Signalintensitäten in den Fingerbeeren, was an den roten Farbsignalen zu erkennen ist. Die Phase 3 (Abflutungsphase) ist durch fehlende Signale in den Fingerbeeren gekennzeichnet und schließt die Messung ab (34,37,39).

Die Farbintensität wird über ein semi-quantitatives Einstufungssystem (FOI Activity Score; FOIAS) in drei Aktivitätsgrade (0-3) eingeteilt. In diesem System wird nicht nur die Intensität, sondern auch die Größe und die Form der Fluoreszenzsignale berücksichtigt (34,39). Die detaillierte Erhebung des FOIAS wurde von Glimm et al.

ausführlich beschrieben und diente als Grundlage für unsere Auswertung (37, supplementary data).

- **Grad 0** = 0% der Fläche der Gelenkregion betroffen/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** = 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 Signalanreicherung, die weiße Fläche deckt $> 50\%$ der signalverstärkten Fläche ab

Anhand dieses semiquantitativen Einstufungssystems erfolgt eine Beurteilung vermehrter Vaskularisation, welche Rückschlüsse auf die Gelenkaktivität zulässt. Die untersuchte Person ist ihre eigene Kontrolle: Ob eine Region als betroffen eingestuft wird, erfolgt im Vergleich zum umliegenden Gewebe oder der anderen Hand (33). Alle FOI-Scans wurden randomisiert und verblindet von mir, PD Dr. med. Sarah Ohrndorf und Dr. med. Anne-Marie Glimm ausgewertet (Konsensentscheidung). Um die FOI-Ergebnisse der Baseline- und Follow-up-Studie optimal vergleichbar zu machen, wurden die FOI-Daten der Baseline-Studie erneut nach o.g. Kriterien ausgewertet (11).

2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Statistiker PD Dr. rer. nat. Jens Klotsche, mit dem ich nach Rücksprache mit PD Dr. med. Sarah Ohrndorf den eigenständig entwickelten statistischen Analyseplan besprach. Anschließend bereitete ich die Daten entsprechend der geplanten Analysen auf. Diese wurden dann mit dem STATA 12 (StataCorp LLC, Texas; USA) durchgeführt. Die Gelenkbeteiligung wurde für die 3 Gruppen getrennt analysiert und erfolgte auf der Grundlage von klinischer Untersuchung (CE) und Arthrosonographie (GSUS/PDUS) sowie der fluoreszenzoptischen Bildgebung (FOI). Die Analyse der FOI-Ergebnisse wurde sowohl für die Baseline- als auch die Follow-up-Daten durchgeführt. In unserer Analyse werteten wir ein Gelenk als betroffen, wenn es mindestens als Grad 1 (Grad ≥ 1) eingestuft wurde. Die Arthrosonographie im B-Mode (GSUS) wurde als Referenzmethode herangezogen, um die Übereinstimmungsraten, Sensitivitäten und

Spezifitäten mit PDUS, geschwollenen Gelenken und FOI (PVM, Phase 1-3) zu berechnen. Mittels der absoluten Übereinstimmung (in %) und des Kappa-Koeffizienten wurden die Übereinstimmungsraten für FOI, GSUS und CE für die Baseline- und Follow-up Daten durch PD Dr. rer. nat. Jens Klotsche berechnet. Des Weiteren wurde über die Anwendung des Post-Hoc-Tests von Sidak bestimmt, ob es signifikante Unterschiede in der mittleren Anzahl der durch die Untersuchungsmethoden Arthrosonographie (GSUS) und fluoreszenzoptischer Bildgebung (FOI) detektieren Gelenke gab. In der weiteren Analyse wurde untersucht, ob ein Gelenk in unserer Follow-up-Studie neu betroffen, unverändert oder nicht mehr betroffen war. Die Assoziation von neu entdeckten betroffenen Gelenken mit der Änderung der Diagnose wurde durch Berechnung der AUC (Area Under the Curve) bewertet, um die Stärke der Assoziation zu beurteilen. Bei p-Werten $<0,05$ gingen wir in unseren Berechnungen von einer statistischen Signifikanz aus.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten

Insgesamt 30 Patienten (22 Frauen) der ursprünglich 2010/11 untersuchten Patienten (n=60, 42 Frauen) konnten für diese Follow-up-Studie erneut rekrutiert werden. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Follow-ups betrug 57,03 ($\pm 11,01$) Jahre.

Die erneut eingeschlossenen Patienten teilten wir in drei verschiedene Gruppen ein:

- Diagnostizierte PsA nach der Erstuntersuchung (Gruppe I, n=10)
- Weiterhin Verdacht auf PsA (Gruppe II, n=6)
- Diagnostizierte PsA vor BL (Gruppe III, n=14)

Zum Zeitpunkt des Follow-ups erhielten 83,3% aller Patienten eine systemische Therapie.

In Gruppe I erhielten 40% eine Biologika-Therapie, in Gruppe II 33% und in Gruppe III 50% der eingeschlossenen Patienten.

Insgesamt erhielten zum Zeitpunkt des Follow-ups 67% der Patienten mit weiterhin ungesicherter PsA eine Systemtherapie (csDMARDs und bDMARDs). Die Indikation zur systematischen Therapie in der Verdachtsgruppe basierte auf der Hautmanifestation und nicht auf den Gelenksbeschwerden. Der mittlere DAS28 war in allen drei Gruppen vergleichbar und zeigte eine moderate Aktivität ($4,3 \pm 1,2$). Alle drei Gruppen wiesen einen leichten Schweregrad der Erkrankung in Bezug auf die Hautbeteiligung auf (PASI $2,3 \pm 2,47$), wobei 50% eine sehr starke Einschränkung der Lebensqualität gemäß dem DLQI angaben.

Die Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC 0-28) war in der Gruppe mit der zwischenzeitlich diagnostizierten PsA höher ($2,9 \pm 3,8$) als in der Gruppe III ($1,2 \pm 1,6$), die Patienten der Gruppe II hatten einen vergleichbaren SJC wie Gruppe III ($1,5 \pm 2,1$). Bei der US-Untersuchung wurde bei 57,1% der Gruppe III und bei 40% der Gruppe I eine Tenosynovitis festgestellt, während nur 16,7% der Patienten mit weiterhin vermuteter PsA im Ultraschall eine Tenosynovitis zeigten (11). Siehe **Tabelle 1** für Einzelheiten.

Tabelle 1. Demografische und klinische Daten der Studienpopulation

	Gesamt (n=30)	Diagnostizierte PsA nach der Erstuntersuchung (n=10)	Weiterhin V.a. PsA (n=6)	Diagnostizierte PsA vor BL (n=14)
Weiblich (n)	22	8	4	10
Alter in Jahren	57,03±11,01	50,4±4,9	55,3±13,3	62,5±10,2
Dauer der Psoriasis	25±17,4	20,7±13,8	29±17,9	27±19,1
Dauer der Gelenksymptome	12,3±8,9	8,5±6,3	16,4±12,3	13,75±7,7
BMI (kg/m²)	30,3±6,2	32,9±6,4	29,1±5,4	29,0±5,7
PASI	2,3±2,47	3,6±2,9	2,5±2,37	1,4±1,62
NAPSI rechts	3,9±5,5	6,7±7,2	0,7±1,5	3,42±4,5
NAPSI links	4,9±6,5	8,2±7,1	1,8±4,1	4,2±6,1
TJC (0/28)	5,9±5,7	6,9±6,7	5±6,4	5,6±4,3
SJC (0/28)	1,8±2,7	2,9±3,8	1,5±2,1	1,2±1,6
DAS28	4,3±1,2	4,8±1,2	3,5±1,2	4,2±1,0
Erosionen im MSUS	27%	0%	33%	43%
Systemische Therapie	83,3%	80%	67%	93%
Aktuelle MTX Medikation	36,7%	50%	0%	42,9%

MTX in der Anamnese	80%	100%	50%	78,6%
Aktuelle Biologika (bDMARD) Medikation	43,3%	40%	33.3%	50%

Die Daten werden als Mittelwert \pm SD oder n (%) angegeben. PsA: Psoriasisarthritis, BMI: Body Mass Index, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index, TJC: Tender joint count; SJC: swollen joint count, DAS28: Disease Activity Score 28, MTX: Methotrexat, MSUS: Muskuloskelettaler Ultraschall.

(Büttner et al., *Front Med (Lausanne)* 2022)

3.2 Vergleich von klinischer Untersuchung (CE), Arthrosonographie (US) und fluoreszenzoptischer Bildgebung für die 3 Gruppen:

Die Patienten, die zwischen den beiden Studienzeitpunkten einen Diagnosewechsel zu gesicherter PsA vollzogen haben, zeigten im Vergleich zu BL eine signifikant höhere Prävalenz von Gelenken mit pathologischem ICG-Enhancement im FOI ($p=0,046$). Diese Veränderungen zeigten sich insbesondere in Phase 2 der FOI ($p=0,037$). Wie auch schon in der Baseline-Studie gezeigt, hatten diese Patienten die höchste Anzahl an erhöhten Signalintensitäten im FOI in dieser Phase (46,7 % 2011; 47,8 % 2014). In Gruppe II und III hatten die Patienten eine dominante Beteiligung der PIP- und DIP-Gelenke (siehe **Tabelle 3**). In Gruppe III wurde die Beteiligung der PIP- und DIP-Gelenke hauptsächlich in Phase 2 der FOI detektiert. Bezogen auf alle angewandten Untersuchungsmethoden (CE, US, FOI) waren zum Zeitpunkt der Baseline-Studie von allen pathologisch detektierten Gelenken in Gruppe I die PIP- und DIP-Gelenke in 64,4 % betroffen (siehe **Tabelle 3**); dieser Anteil stieg in der Follow-up-Studie auf 78,7% an. Auch wenn das Signifikanzniveau nicht erreicht werden konnte, so zeigte die Gruppe I im Follow-up dreimal häufiger ein pathologisches ICG-Enhancement in Phase 3 der FOI. Die Gruppe III wies im Vergleich zu den anderen Gruppen die höchste Prävalenz von pathologischem ICG-Enhancement in Phase 3 auf (8,2% 2011, 7,6% 2014). In Gruppe II konnten sowohl in der Baseline-Studie als auch im Follow-up nur eine minimale Anzahl an Gelenken mit erhöhtem ICG-Enhancement in Phase 3 detektiert werden (2,4% 2011; 5,6% 2014).

Die Gruppe II wies in der FOI zum Zeitpunkt des Follow-ups eine vergleichbare Anzahl an betroffenen Gelenken auf wie in der Baseline-Studie (52,6% 2011, 46,2% 2014). In Phase 1 der FOI wurden im Follow-up nur halb so viele Gelenke als betroffen detektiert als zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (24,4% vs. 13,9%, $p=n.s.$). Im

Gegensatz zu den Gruppen I und III konnte in der Gruppe II kein typisches Gelenkbefallsmuster detektiert werden (siehe Tabelle 3).

In allen drei Gruppen wurden mittels GSUS im Follow-up signifikant mehr Gelenke als betroffen detektiert als in der Baseline-Studie (Gruppe I $p=0,005$; Gruppe II $p=0,0027$; Gruppe 3 $p=0,001$). Allerdings war in Gruppe III die Prävalenz betroffener Gelenke im FOI niedriger als zum Zeitpunkt der Baseline-Studie ($p=n.s.$).

Siehe **Tabellen 2 und 3** sowie **Abbildung 2** für Einzelheiten. **Tabelle 3** stellt die Summe der pathologischen Gelenkveränderungen dar, die insgesamt über alle Untersuchungsmethoden (CE, US und FOI) hinweg in den jeweiligen Gelenken detektiert wurden.

Tabelle 2: Prävalenz von Gelenken mit pathologischen Befunden

		Gruppe I n=130		Gruppe II n= 78		Gruppe III n= 182	
CE	BL	33 (25,4%)	$p=0,35$	4 (5,1%)	$p=0,15$	28 (10,6%)	$p=0,76$
	FU	44 (33,8%)		15 (19,2%)		53 (14,1%)	
GSUS	BL	15 (11,5%)	$p=0,005^*$	8 (10,3%)	$p=0,027^*$	44 (16,7%)	$p=0,001^*$
	FU	95 (73%)		34 (4,6%)		141 (37,5%)	
PDUS	BL	6 (4,6%)	$p=0,006^*$	3 (3,8%)	$p=0,31$	8 (3,0%)	$p=0,004^*$
	FU	23 (17,7%)		5 (6,4%)		23 (6,2%)	
FOI jede Phase	BL	60 (46%)	$p=0,046^*$	41 (52,6%)	$p= n.a.$	184 (69,7%)	$p= n.a.$
	FU	115 (88,5%)		36 (46,2%)		159 (42,3%)	
PVM	BL	24 (40%)	$p=0,1$	14 (34,2%)	$p=0,51$	58 (31,5%)	$p=0,72$

	FU	47 (40,9%)		12 (33,3%)		51 (32,1%)	
p1	BL	7 (11,7%)	p=1,0	10 (24,4%)	p=0,15	22 (12,0%)	p=0,06
	FU	4 (,5%)		5 (13,9%)		7 (4,4%)	
p2	BL	28 (46,7%)	p=0,037*	16 (39%)	p=0,74	89 (48,4%)	p=0,82
	FU	55 (47,8%)		17 (47%)		89 (56,0%)	
p3	BL	1 (1,7%)	p=0,26	1 (2,4%)	p=0,56	15 (8,2%)	p=0,55
	FU	8 (7,0%)		2 (5,6%)		12(7,6%)	

Die Prozentsätze in FOI PVM, p1, p2, p3 beziehen sich auf alle betroffenen Gelenke in FOI. Die Prozentsätze in CE, GSUS und PDUS beziehen sich auf alle in dieser Gruppe berücksichtigten Gelenke. *p-Wert $\leq 0,05$.

N = Anzahl der in dieser Gruppe untersuchten Handgelenke und Fingergelenke, Gruppe I: Diagnostizierte PsA nach der Erstuntersuchung; Gruppe II: weiterhin Verdacht auf PsA, Gruppe III: Diagnostizierte PsA vor BL, BL: Baseline, FU: Follow-up, CE: Klinische Untersuchung, GSUS: Ultraschall im Graustufenmodus, PDUS: Ultraschall im Power-Doppler-Modus, FOI: Fluoreszenzoptische Bildgebung, p1-p3: FOI-Phasen 1-3. n.a.= nicht verfügbar.

(Büttner et al., Front Med (Lausanne) 2022)

Tabelle 3: Muster der Gelenkbeteiligung bezogen auf alle Untersuchungsmethoden (Klinische Untersuchung, Arthrosonographie, Fluoreszenzoptische Bildgebung)

		Gruppe I n=130	Gruppe II n= 78	Gruppe III n= 182
Handgelenk	BL	27 (23,5%)	14 (25%)	41 (15,5%)
	FU	17 (6,1%)	12 (13,3%)	30 (7,9%)
MCP	BL	17 (14,8%)	7 (12,5%)	46 (17,4%)
	FU	44 (15,9%)	27 (30,0%)	80 (21,3%)

PIP	BL	57 (49,6%)	26 (46,4%)	103 (39,0%)
	FU	114 (41,2%)	28 (31%)	140 (37,2%)
DIP	BL	17 (14,8%)	8 (14,28%)	74 (28%)
	FU	104 (37,5%)	21 (23,3%)	126 (33,5%)

N= Anzahl der in dieser Gruppe untersuchten Hand- und Fingergelenke, Gruppe I: Diagnostizierte PsA nach der Erstuntersuchung, Gruppe II: Weiterhin Verdacht auf PsA, Gruppe III: Diagnostizierte PsA vor BL, BL: Erstuntersuchung, FU: Follow-up MCP: Metacarpophalangealgelenk, PIP: Proximales Interphalangealgelenk, DIP: Distales Interphalangealgelenk

(Büttner et al., Front Med (Lausanne) 2022)

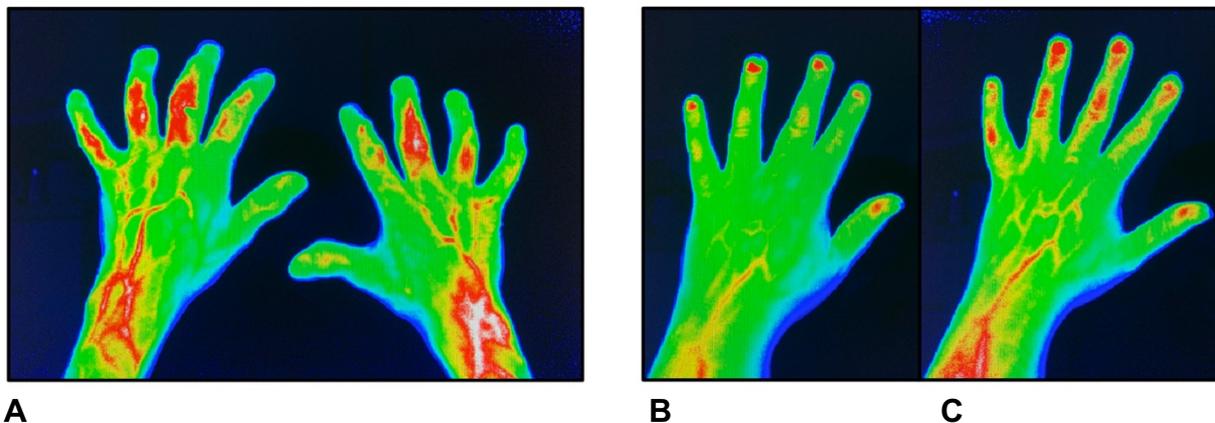


Abbildung 2: FOI in Gruppe I

A: FOI beider Hände in p3 mit mäßigen Signalintensitäten in den PIP 3+4 Gelenken beidseits im Follow-up

B: FOI der linken Hand in p2 mit geringen Signalintensitäten in PIP 3-5 zum Zeitpunkt der Baseline-Studie

C: FOI der linken Hand in p2 mit moderaten Signalintensitäten in PIP 3-5 und DIP 2-4 im Follow-up

FOI: Fluoreszenzoptische Bildgebung, p1-p3: FOI-Phasen 1-3, PIP: proximales Interphalangealgelenk, DIP: distales Interphalangealgelenk.

(Büttner et al., Front Med (Lausanne) 2022)

3.3 Zusammenhang zwischen der Detektion neu betroffener Gelenke durch MSUS (GSUS/PDUS) und FOI bei Patienten der Gruppe I

Die Arthrosonographie (GSUS) und die fluoreszenzoptische Bildgebung FOI (PVM, Phase 2) waren positiv mit der Detektion neu betroffener Gelenke in der Follow-up-Untersuchung assoziiert (GSUS: AUC 0,77; FOI AUC 0,78). Dieser Zusammenhang fand sich vor allem in Gruppe I, ebenso in Gruppe II, jedoch geringer. Die Arthrosonographie lieferte akzeptable AUCs für die PIP-Gelenke (PIPIII: 0,72; PIPIV:

0,77). Auch in der FOI im PVM-Mode zeigten sich vergleichbare AUCs für DIPIV (AUC 0,78) und PIP II (AUC 0,72). Die FOI in Phase 2 zeigte ebenfalls zufriedenstellende AUCs in den DIP-Gelenken (0,78-0,79).

3.4. Unterschiede zwischen neu betroffenen Gelenken im FOI und Ultraschall

Nach Anwendung des Post-hoc-Tests nach Sidak zeigte sich, dass sich die mittlere Anzahl der in Phase 2 (FOI) als betroffen detektierten Gelenke signifikant zwischen Gruppe I und Gruppe III zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ($p=0,028$) und zwischen Gruppe I und II im Follow-up ($p=0,001$) unterschieden. Diese Unterschiede konnten auch mittels der Arthrosonographie (GSUS) nachgewiesen werden: Zum Zeitpunkt des Follow-ups konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe I und II ($p=0,002$) sowie zwischen Gruppe II und III ($p=0,013$) gezeigt werden.

3.5. Übereinstimmungsraten von fluoreszenzoptischer Bildgebung (FOI) mit der Arthrosonographie (GSUS) und klinischer Untersuchung (CE) für die 3 Gruppen:

Die Gruppen II und III zeigten gute bis sehr gute Übereinstimmungsraten von klinischer Untersuchung (geschwollene Gelenke) und FOI. In den Gruppen I und III zeigten sich die höchsten Übereinstimmungen in Phase 1 und Phase 3 der FOI. In Gruppe II fanden sich -in Abhängigkeit von den einzelnen FOI-Phasen- die besten Übereinstimmungsraten in den MCP- und DIP-Gelenken. Auch in dieser Gruppe fanden wir die höchste Übereinstimmung in Phase 3, allerdings lagen hier überwiegend negative Ergebnisse vor. In der Baseline-Studie lagen die Übereinstimmungsraten in Gruppe I zwischen 71,2% und 95%, in Gruppe II zwischen 80,8% bis 100% und in Gruppe III reichten sie von 52,8% bis 88,8%. In unserem Follow-up lagen die Übereinstimmungsraten in Gruppe I zwischen 52,9% und 89,7%, in Gruppe II zwischen 75,6% und 92,3% und in Gruppe III zwischen 53,3% und 92,9%. Die Übereinstimmungsraten von FOI und GSUS waren in allen 3 Gruppen in der Baseline-Studie besser als im Follow-up. Während 2011, zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung, die Übereinstimmungsraten in Gruppe II und III zwischen 74,4% und 91% bzw. 56,2% und 71,4% lagen, reichten sie im Follow-up nur noch von 55,1% bis 61,5% bzw. 23,6% und 49,4%. In Gruppe II zeigten sich im Follow-up die höchsten Übereinstimmungen für Phase 2 und PVM, wobei auch in dieser Gruppe die

Übereinstimmungsraten mit 27,3% bis 49,6% niedriger lagen als zum Zeitpunkt der Baseline-Studie (76,1% bis 87,2%). Siehe **Tabelle 4** für Einzelheiten.

Tabelle 4: Übereinstimmungsraten (% , prävalenz- und verzerrungsangepasstes Kappa) von FOI und GSUS (GSUS als Referenzstandard) vs. CE; FOI und GSUS (CE als Referenzstandard) für BL und FU Untersuchung.

		Gruppe I				Gruppe II				Gruppe III			
		BL	K	FU	K	BL	K	FU	K	BL	K	FU	K
GSUS + FOI	PVM	79,5	0,59	49,6	-0,05	74,4	0,5	61,5	0,10	62,6	0,26	38,5	-0,22
	p1	83,8	0,68	27,3	-0,53	76,7	0,5	55,1	0,03	71,4	0,43	25,3	-0,48
	p2	76,1	0,52	49,6	0,01	74,4	0,5	55,1	-0,03	56,2	0,15	49,4	0,02
	p3	87,2	0,74	28,2	-0,48	91,0	0,8	58,9	0,00	69,8	0,40	23,6	-0,50
CE + FOI	PVM	75,9	0,52	56,4	0,13	82,7	0,7	82,0	0,64	66,5	0,33	72,5	0,45
	p1	91,3	0,83	88,9	0,78	80,8	0,6	91,0	0,82	85,2	0,70	92,9	0,85
	p2	71,2	0,42	52,9	0,06	80,8	0,6	75,6	0,51	52,8	0,05	53,3	0,08
	p3	95,2	0,90	89,7	0,79	100	1	92,3	0,85	88,8	0,74	88,5	0,77
CE + GSUS		85,6	0,71	30	-0,24	92,3	0,9	53,8	0,01	76,4	0,52	26,4	-0,42

Gruppe I: Diagnostizierte PsA nach der Erstuntersuchung, *Gruppe II:* Weiterhin V.a. PsA, *Gruppe III:* Diagnostizierte PsA vor BL, *BL:* Baseline, *FU:* Follow-up , *CE:* Klinische Untersuchung *FOI:* Fluoreszenzoptische Bildgebung *PVM:* FOI PrimaVistaMode, *p1-p3:* FOI Phasen 1-3, *GSUS:* Ultraschall im greyscale mode, κ : kappa.

(Büttner et al., Front Med (Lausanne) 2022)

3.6. Sensitivität und Spezifität von fluoreszenzoptischer Bildgebung (FOI) mit Arthrosonographie (GSUS) als Referenzmethode für die 3 Gruppen

Für unsere Berechnungen diente die Arthrosonographie (GSUS) als Referenzmethode. Unsere Daten zeigen, dass entzündliche Gelenkveränderungen in

allen 3 Gruppen mittels FOI mit hoher Spezifität, aber geringer Sensitivität detektiert wurden, dies gilt insbesondere für Phase 1 und 3 der FOI: In Phase 1 lag die Spezifität zum Zeitpunkt der Baseline-Studie für alle drei Gruppen zwischen 84,1% und 88,3%. Im Follow-up waren diese noch etwas höher und lagen im Bereich zwischen 91,7% und 98,1%. Auch für Phase 3 fanden wir hohe Spezifitäten, die in der Baseline-Studie und im Follow-up annähernd gleich hoch waren (89,8% bis 100% bzw. 89,6% bis 100%). In allen 3 Gruppen waren die korrespondierenden Sensitivitäten sehr niedrig und erreichten in der Baseline-Studie maximal 13% und im Follow-up maximal 9,2%. Die Sensitivitäten für Phase 2 lagen in allen 3 Gruppen etwas höher, sie erreichten in der Baseline-Studie maximal 47,8% und im Follow-up maximal 49,7%. Die Gruppe II erreichte von allen 3 Gruppen die schlechtesten Sensitivitäten für diese Phase, die zwischen 22,2% in der Baseline-Studie und 35,5% im Follow-up lagen.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse sowie deren Einbettung in den aktuellen Forschungsstand

Die Diagnosestellung der Psoriasisarthritis ist aufgrund ihres heterogenen klinischen Erscheinungsbildes eine Herausforderung, wobei die rechtzeitige Erkennung entscheidend für das Outcome der Patienten ist. Die vorgestellten bildgebenden Verfahren wie MRT und Arthrosonographie liefern aufgrund ihrer Sensitivität wichtige Informationen und sind für den Prozess der Diagnosestellung hilfreich, jedoch weisen sie Nachteile (z.B. hohe Kosten, eingeschränkte Verfügbarkeit, Untersucher-Abhängigkeit) auf, die deren Anwendung mitunter einschränken.

Seit ihrer Zulassung im Jahr 2009 ist die fluoreszenzoptische Bildgebung Gegenstand von Studien, die unter anderem ihren klinischen Einsatz sowohl in der Diagnosestellung als auch im Therapie-Monitoring rheumatoider Erkrankungen untersuchen (32,37,38,41,50). Dabei geht es insbesondere um die Frage, ob und inwiefern diese neue Bildgebungsmethode das Spektrum bisheriger Verfahren erweitern kann.

Nach unserer Kenntnis ist unsere Studie die erste, welche Follow-up-Daten zu FOI-Ergebnissen bei Patienten mit PsA bzw. früher PsA präsentiert (11). Aufgrund des mitunter aggressiven Verlaufs dieser Erkrankung besteht die Notwendigkeit, ein objektives und sensitives Diagnoseinstrument zu finden, welches es möglich macht, Psoriasis-Patienten mit Indikation zur weiterführenden rheumatologischen Abklärung

bzw. Behandlung zu selektieren. Aufbauend auf den Daten von Erdmann-Keding et al. untersuchten wir in unserer Studie den Wert der fluoreszenzoptischen Bildgebung zur Unterscheidung von akuten und chronischen Krankheitsstadien der PsA mit dem Ziel, dessen Eignung als Screeninginstrument zu überprüfen (11).

In Gruppe I erwarteten wir, dass im Follow-up neue Gelenke betroffen sein würden. Daher berechneten wir die AUC, der den Vorhersagewert der neu auffälligen Gelenke in Bezug auf die Änderung der Diagnose angibt. Wir fanden heraus, dass neu entdeckte pathologische Gelenke durch Arthrosonographie und die FOI (PVM, Phase 2) im Follow-up positiv mit der Änderung der Diagnose von vermuteter zu bestätigter PsA verbunden waren. Diese Ergebnisse passen zu dem Befund, dass wir in Gruppe I eine signifikant erhöhte Anzahl von Gelenken mit pathologischen Befunden fanden, wobei die distalen Fingergelenke (DIPs) besonders häufig betroffen waren.

Die Gruppe der Patienten mit bestätigter PsA wies im Follow-up eine erhöhte Prävalenz an betroffenen Gelenken in der Arthrosonographie auf, während mittels FOI etwas weniger Gelenke detektiert wurden. Dies ist womöglich darauf zurückzuführen, dass die Arthrosonographie sowohl morphologische Veränderungen (z.B. Pannus, Erosionen) als auch akute Veränderungen (z.B. Hyperämie, Hypervaskularität, Hyperperfusion) anzeigt, während die FOI-Untersuchung vor allem akute Veränderungen erfasst (34). Da diese Gruppe die Patienten mit der längsten bekannten Gelenkbeteiligung umfasst, kann davon ausgegangen werden, dass chronische Veränderungen, wie Erosionen, bei diesen Patienten bereits vorhanden sind. Tatsächlich fanden wir bei 43% in dieser Gruppe in der Arthrosonographie (GSUS) Erosionen. Passend dazu wies Gruppe 3 auch die höchste Prävalenz von Signalanhebungen in Phase 3 der FOI auf. Dieses Ergebnis stimmt mit den Erkenntnissen früherer Studien überein, die beschreiben, dass Phase 3 eine erhöhte Kapillarpermeabilität repräsentiert, in der ICG länger persistiert als normal (35,37). Die Patienten mit unverändertem PsA-Verdacht (Gruppe 2) wiesen zum Zeitpunkt des Follow-ups nahezu keine Veränderungen in Phase 3 auf. Dies stützt die These, dass die Phase 3 der FOI hauptsächlich chronische Veränderungen darstellt, die sich erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln. Dementsprechend fanden wir in der Gruppe der Patienten mit Diagnosewechsel zur gesicherter PsA im Follow-up dreimal häufiger Signalverstärkungen in Phase 3 als zum Zeitpunkt der Baseline-Studie.

Interessanterweise handelt es sich bei den im Follow-up detektierten Signalverstärkungen in Phase 3 hauptsächlich um leichte Veränderungen (Grad 1). Wären nur höhergradige Veränderungen (Grad ≥ 2) als Bewertungskriterium herangezogen worden, wäre diese Information, die möglicherweise für weitere Therapieentscheidungen zu berücksichtigen wäre, verloren gegangen, da nur ein Gelenk in dieser Kohorte im Follow-up eine höhergradige Veränderung in Phase 3 aufwies.

In Übereinstimmung mit Erdmann-Keding et al., fanden wir in allen 3 Gruppen die meisten Signalverstärkungen in Phase 2 der FOI. Diese Ergebnisse passen zu den Ergebnissen früherer Studien, in denen Phase 2 als die sensitivste Phase angegeben wird (34,35). Die Phase 2 scheint also wenig hilfreich für die Auswahl von Patienten mit Indikation zur rheumatologischen Abklärung zu sein. Andererseits konnte gezeigt werden, dass die Gruppe I mit Diagnosewechsel zu gesicherter PsA eine signifikant erhöhte Prävalenz von Gelenken mit erhöhter Signalanreicherung in Phase 2 im Follow-up aufwies, während die Gruppe mit unverändertem PsA-Verdacht eine vergleichbare Anzahl von Gelenken mit Grading ≥ 1 in Phase 2 zeigte. Für Phase 2 fanden wir signifikante Unterschiede in der Anzahl der als betroffen erkannten Gelenke zwischen den 3 Gruppen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten. Im Follow-up unterschied sich die Anzahl der in Phase 2 detektierten Gelenke signifikant zwischen den Gruppen 1 und 2. Dies deutet darauf hin, dass die FOI in der Lage ist, zwischen Patienten mit verdächtiger und früher PsA zu unterscheiden. Phase 2 scheint für diesen Zweck am sensitivsten zu sein, was die Bedeutung der Phase 2 für die subklinische Entzündung unterstreicht, wie bereits in früheren Studien beschrieben worden ist (35). Dementsprechend könnte die Phase 2 als Entscheidungskriterium herangezogen werden, vorausgesetzt, dass bei diesen Patienten eine kurz- oder mittelfristige Kontrolle der FOI durchgeführt wird. Bislang liegen jedoch keine Daten vor, und es sind weitere Studien erforderlich, um zu ermitteln, wie dieses Zeitintervall gewählt werden sollte.

Vorangegangene Studien von Glimm et al. und Werner et al. haben bereits beschrieben, dass insbesondere das Ein- und Auswaschen des ICG-Farbstoffs von einer erhöhten und dysregulierten Mikrozirkulation abhängt, was zu der Annahme führt, dass Phase 1 eine aktive Entzündung sichtbar macht (35,37). Im Gegensatz zu

Erdmann-Keding et al. zeigte die Gruppe mit unverändertem PsA-Verdacht im Follow-up keine höhergradigen Veränderungen in Phase 1 der FOI. Hier muss jedoch eine mögliche Beeinträchtigung der Ergebnisse aufgrund einer zum Zeitpunkt des Follow-ups bestehenden systemischen Therapie bei diesen Patienten berücksichtigt werden, die das Auftreten einer akuten Entzündung unwahrscheinlicher macht. Zudem handelt es sich um die Kohorte mit unverändertem Verdacht auf PsA, in der keine akute Gelenkentzündung zu erwarten ist. Glimm et al. untersuchten die Bedeutung der fluoreszenzoptischen Bildgebung für die Therapiekontrolle bei Patienten mit früher und aktiver rheumatoider Arthritis in einem 1-Jahres-Follow-up (50). Sie konnten zeigen, dass sich der FOI-Summenscore (FOIAS) in Phase 1 von der Ausgangssituation bis zur 12-monatigen Nachbeobachtung in der gesamten Patientenkohorte, bei der eine Therapie mit csDMARDs oder eine eskalierte Therapie mit bDMARDs begonnen wurde, statistisch signifikant verringerte. Dementsprechend ist es möglich, dass wir im Follow-up in dieser Gruppe weniger Signalverstärkungen in Phase 1 detektierten, da 67% der Patienten mit unverändert verdächtiger PsA zum Zeitpunkt des Follow-ups eine systemische Therapie erhielten, während zum Zeitpunkt der Baseline-Studie nur 29% dieser Patienten unter Therapie mit csDMARDs und 23% mit bDMARDs waren.

Konkordant zu früheren Studien sowie zur Studie von Erdmann-Keding et al. fanden wir in der Gruppe mit bestätigter PsA ein typisches Muster der Gelenkbeteiligung mit akzentuiertem Befall der PIP- und DIP-Gelenke in der FOI (16,51). In der FOI wurde eine Beteiligung der PIP- und DIP-Gelenke ebenfalls hauptsächlich in Phase 2 (Grad ≥ 1) detektiert, während eine starke ICG-Anreicherung (Grad ≥ 2) vor allem in den MCP-Gelenken zu finden war. Wie bereits von Erdmann-Keding et al. vermutet, weist dies darauf hin, dass eine MCP-Gelenkbeteiligung insbesondere bei Patienten mit chronischer PsA auftritt.

Darüber hinaus fanden wir in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Erdmann-Keding et al. in der Gruppe mit weiterhin bestehendem PsA-Verdacht mehr Handgelenke mit starker ICG-Anreicherung (Grad ≥ 2) in der FOI. Allerdings konnte in dieser Gruppe kein typisches Gelenkbefallsmuster identifiziert werden.

Unsere Daten zeigen gute bis sehr gute Übereinstimmungsraten von FOI und klinischer Untersuchung, insbesondere für die Phasen 1 und 3 in den Gruppen II und III. Werner et al. fanden in einer Studie ebenfalls die höchste Übereinstimmung für

Phase 1 und klinisch druckschmerzhaft Gelenke, was darauf hinweist, dass in der Phase 1 Gelenke mit hoher klinischer Aktivität angezeigt werden (34). Weiterhin fanden wir eine gute Übereinstimmung von Phase 3 und klinischer Untersuchung in Gruppe III, was wahrscheinlich auf bereits bestehende chronische Gelenkveränderungen zurückzuführen ist und sich in Phase 3 als chronisches „Kapillarleck“ widerspiegelt. Eine systematische Literaturrecherche von Zabotti et al. zeigte kürzlich, dass das Risiko für die Entwicklung einer Psoriasisarthritis bei Patienten mit Psoriasis und bestehenden Arthralgien etwa doppelt so hoch ist wie bei an Psoriasis Erkrankten ohne Gelenkschmerzen (52). Passend dazu berichteten Faustini et al. zuvor bereits, dass das Risiko für die Entwicklung einer PsA bei Patienten mit subklinischer Synovitis und Arthralgien bei bis zu 60% liegt (53). Passend dazu konnten wir in Gruppe II in klinisch unauffälligen Gelenken im Follow-up auch nahezu keine Veränderungen in Phase 3 der FOI finden, welche für eine sich entwickelte PsA gesprochen hätten.

Die schlechten Übereinstimmungsraten von Phase 2 und klinischer Untersuchung ergeben sich aus einer höheren Rate an positiven Befunden in der FOI. Auch Werner et al. fanden bei 45% der klinisch asymptomatischen Gelenke positive Befunde (34). Wie bereits beschrieben, unterstreicht dies die Bedeutung der Phase 2 für subklinische Entzündungen, die mittels klinischer Untersuchung noch nicht erkannt werden können. Die Visualisierung von Veränderungen der Mikrozirkulation und der Vaskularisation durch FOI kann die Erkennung eines sehr frühen Krankheitsstadiums der PsA in einer prä-/subklinischen Phase - im Übergang zum klinischen Stadium - ermöglichen (54). Batko et al. postulierten bereits, dass unspezifische muskuloskelettale Symptome bei Patienten mit Psoriasis tatsächlich eine präklinische Phase der Psoriasisarthritis darstellen könnten (55). Falsch positive-Ergebnisse in der FOI sind zwar zu berücksichtigen, allerdings haben frühere Studien eine nur geringe falsch-positive Rate von 0,5-5 % gezeigt und in Studien mit gesunden Kontrollgruppen waren die FOI-Befunde bei fast allen gesunden Probanden negativ (35,50,56). Darüber hinaus muss bedacht werden, dass die FOI jede Art von Entzündung, wie psoriatische Plaques, „Kratzer“ und Wunden erkennt (35). Andererseits werden für die FOI bereits PsA-typische Signalmuster beschrieben, die eine Differenzierung von Haut- und Gelenkbeteiligung erlauben. Dies macht insbesondere die Unterscheidung zwischen einer DIP-Beteiligung und einer Nagelbeteiligung (sog. „green nail sign“) möglich (40).

Unter Verwendung von GSUS als Referenz stellten wir fest, dass entzündliche Veränderungen in den Gelenken in allen drei Kohorten mittels FOI in Phase 1 und Phase 3 mit hoher Spezifität und geringer Sensitivität diagnostiziert wurden. Außerdem war die Sensitivität für Phase 2 in allen drei Gruppen höher als in den anderen Phasen der FOI. Dies passt zu vorherigen Befunden, die bereits zeigen konnten, dass Phase 2 die sensitivste Phase ist und Phase 1 und Phase 3 höhere Spezifitäten, aber geringere Sensitivitäten aufweisen (3,34,35). Krohn et al. untersuchten die FOI im Vergleich zur MRT und Arthrosonographie (GSUS und PDUS) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Frühstadium und fanden die höchste Sensitivität für Phase 2 insbesondere in Bezug auf die Handgelenke und die PIP-Gelenke, während die Spezifität von Phase 1 und Phase 3 - im Vergleich zu Phase 2 - deutlich höher war (36).

4.2 Limitationen der Studie

Eine Schwäche der Studie ist die relativ geringe Anzahl von Patienten, die wir für diese Follow-up Studie rekrutieren konnten. Um die Fähigkeit der FOI zur Erkennung von Psoriasisarthritis im Frühstadium weiter zu untersuchen, sind größere Studien zur FOI im Vergleich zu etablierten bildgebenden Verfahren, wie z.B. US und/oder MRT, erforderlich, die ggf. auch mehrere Follow-up-Untersuchungen einbeziehen. Dennoch kann diese Studie als Pilotstudie zur weiteren Erforschung der Rolle der FOI als Screeninginstrument für die Entwicklung einer Psoriasisarthritis angesehen werden (11). Eine weitere Limitation der Studie besteht darin, dass sich die Patienten aller drei Gruppen zum Zeitpunkt des Follow-ups unter systemischer Therapie befanden. Das bedeutet, dass unsere Ergebnisse möglicherweise durch therapeutische Maßnahmen beeinflusst wurden und dementsprechend nicht den "natürlichen Zustand" der Krankheit widerspiegeln. Allerdings stimmen unsere Ergebnisse, wie oben erläutert, mit der Studie von Glimm et al. überein, die eine Verringerung des FOI-Summscores (FOIAS) in Phase 1 von der Ausgangsuntersuchung bis zum Follow-up nach 12 Monaten in der gesamten Patientenkohorte zeigen konnten, die eine Therapie mit csDMARDs oder eine eskalierte Therapie bDMARDs begonnen hatte.

4.3 Implikationen für die Praxis und Schlussfolgerung

Das Verfahren der fluoreszenzoptischen Bildgebung vereint mehrere Vorteile und erlaubt eine einfache Integration dieser Untersuchung in die klinische Routine: Im

Gegensatz zur Ultraschalluntersuchung kann die FOI-Untersuchung von medizinischem Assistenzpersonal durchgeführt werden und erfordert nicht die unmittelbare Anwesenheit eines Arztes. Obwohl die Analyse von einem Arzt durchgeführt werden muss, kann sie zu einem anderen Zeitpunkt erfolgen und bietet somit Flexibilität. Auch wenn für das FOI-Verfahren die Injektion von ICG erforderlich ist, hat sich gezeigt, dass ICG gut verträglich ist und Nebenwirkungen (z.B. anaphylaktische Reaktionen) nur selten auftreten (1:42.000) (57,58). Die FOI kann daher als eine sichere Untersuchungsmethode angesehen werden und ist zudem mit einem relativ geringen Zeitaufwand verbunden.

Die vorliegende Arbeit untermauert die Ergebnisse der Baseline-Studie und liefert somit weitere Belege dafür, dass es mittels FOI möglich ist, zwischen akuten und chronischen Krankheitsstadien bei der PsA zu unterscheiden (11). Daher muss die FOI als nützliches Verfahren für die Diagnose einer frühen PsA angesehen werden. Eine Verzögerung der Diagnose um 6 und 12 Monate wirkt sich auf langfristige Gelenkschäden und funktionelle Beeinträchtigung aus (7,8). Der Einsatz der fluoreszenzoptischen Bildgebung kann daher einen wertvollen Beitrag leisten, eine frühe Psoriasisarthritis rechtzeitig zu erkennen, um durch den zügigen Einsatz einer Therapie fortschreitende Gelenkschäden zu vermeiden. Um dieses Ziel zu erreichen, kann eine Integration dieser Methode als „dermatologisches Screening“ für die Auswahl von Patienten dienen, bei denen eine weiterführende rheumatologische Abklärung indiziert ist.

Literaturverzeichnis

1. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7):441-7.
2. Hermann KG, Ohrndorf S, Werner SG, Finzel S, Backhaus M. Bildgebende Verfahren bei Psoriasisarthritis [Imaging modalities in psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol.* 2013 Oct;72(8):771-8.
3. Fassio A, Matzneller P, Idolazzi L. Recent Advances in Imaging for Diagnosis, Monitoring, and Prognosis of Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2020 Oct 29;7:551684.
4. Felbo SK, Terslev L, Østergaard M. Imaging in peripheral and axial psoriatic arthritis: contributions to diagnosis, follow-up, prognosis and knowledge of pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Sep-Oct;36 Suppl 114(5):24-34.
5. Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S55-9. Epub 2015 Oct 15.
6. Chimenti MS, Ballanti E, Perricone C, Cipriani P, Giacomelli R, Perricone R. Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways. *Autoimmun Rev.* 2013 Mar;12(5):599-606.
7. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond).* 2017 Feb;17(1):65-70.
8. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1045-50.
9. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7.
10. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017 Mar 9;376(10):957-970.
11. Büttner J, Glimm AM, Kokolakis G, Erdmann-Keding M, Burmester GR, Hoff P, Klotsche J, Ohrndorf S. Follow-Up Comparison of Fluorescence Optical Imaging With Musculoskeletal Ultrasound for Early Detection of Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2022 Mar; 18;9:845545.
12. Mortezaei M, Thiele R, Ritchlin C. The joint in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93): S20-5. Epub 2015 Oct 15.
13. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Baraliakos X, Pedersen SJ, Jurik AG, Naredo E, Schueller-Weidekamm C, Weber U, Wick MC, Bakker PA, Filippucci E, Conaghan PG, Rudwaleit M, Schett G, Sieper J, Tarp S, Marzo-Ortega H, Østergaard M; European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jul;74(7):1327-39.

14. Möller I, Janta I, Backhaus M, Ohrndorf S, Bong DA, Martinoli C, Filippucci E, Sconfienza LM, Terslev L, Damjanov N, Hammer HB, Sudol-Szopinska I, Grassi W, Balint P, Bruyn GAW, D'Agostino MA, Hollander D, Siddle HJ, Supp G, Schmidt WA, Iagnocco A, Koski J, Kane D, Fodor D, Bruns A, Mandl P, Kaeley GS, Micu M, Ho C, Vlad V, Chávez-López M, Filippou G, Cerón CE, Nestorova R, Quintero M, Wakefield R, Carmona L, Naredo E. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1974-1979.
15. Weiner SM, Jurenz S, Uhl M, Lange-Nolde A, Warnatz K, Peter HH, Walker UA. Ultrasonography in the assessment of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis : a comparison with radiography, MRI and scintigraphy. *Clin Rheumatol*. 2008 Aug;27(8):983-9.
16. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Møller JM, Vestergaard A, Nørregaard J, Terslev L, Østergaard M. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R119.
17. De Simone C, Caldarola G, D'Agostino M, Carbone A, Guerriero C, Bonomo L, Amerio P, Magarelli N. Usefulness of ultrasound imaging in detecting psoriatic arthritis of fingers and toes in patients with psoriasis. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:390726.
18. Florescu A, Muşetescu AE, Florescu LM, Bondari A, Ciurea PL, Vere CC, Bumbea AM. The Role of Ultrasound in Assessing Hand Joints and Tendons in Psoriatic Arthritis. *Curr Health Sci J*. 2019 Apr-Jun;45(2):198-203.
19. Olivieri I, Scarano E, Padula A, Giasi V, Priolo F. Dactylitis, a term for different digit diseases. *Scand J Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;35(5):333-40.
20. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):188-90.
21. Anandarajah A. Imaging in psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Apr;44(2):157-65.
22. De Agustín JJ, Moragues C, De Miguel E, Möller I, Acebes C, Naredo E, Uson J, Rejon E, Mayordomo L, Garrido J. A multicentre study on high-frequency ultrasound evaluation of the skin and joints in patients with psoriatic arthritis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Nov-Dec;30(6):879-85.
23. Marchesoni A, De Lucia O, Rotunno L, De Marco G, Manara M. Enthesal power Doppler ultrasonography: a comparison of psoriatic arthritis and fibromyalgia. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Jul;89:29-31.
24. Anandarajah AP, El-Taha M, Peng C, Reed G, Greenberg JD, Ritchlin CT. Association between focal erosions and generalised bone loss in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1345-7.
25. Aydin SZ, Castillo-Gallego C, Ash ZR, Marzo-Ortega H, Emery P, Wakefield RJ, Wittmann M, McGonagle D. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link

- between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology*. 2012;225(3):231-5.
26. Ash ZR, Tinazzi I, Gallego CC, Kwok C, Wilson C, Goodfield M, Gisondi P, Tan AL, Marzo-Ortega H, Emery P, Wakefield RJ, McGonagle DG, Aydin SZ. Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):553-6.
 27. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Wojtkiewicz M, Wiktorowicz A, Wojtkiewicz J. Ultrasound Assessment of Changes in Nails in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Biomed Res Int*. 2018 Sep 9;2018:8251097.
 28. Bosch P, Husic R, Ficjan A, Gretler J, Lackner A, Graninger WB, Duftner C, Hermann J, Dejaco C. Evaluating current definitions of low disease activity in psoriatic arthritis using ultrasound. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 1;58(12):2212-2220.
 29. Zabotti A, McGonagle DG, Giovannini I, Errichetti E, Zuliani F, Zanetti A, Tinazzi I, De Lucia O, Batticciotto A, Idolazzi L, Sakellariou G, Zandonella Callegher S, Sacco S, Quartuccio L, Iagnocco A, De Vita S. Transition phase towards psoriatic arthritis: clinical and ultrasonographic characterisation of psoriatic arthralgia. *RMD Open*. 2019 Oct 23;5(2):e001067.
 30. Zabotti A, Idolazzi L, Batticciotto A, De Lucia O, Scirè CA, Tinazzi I, Iagnocco A. Enthesitis of the hands in psoriatic arthritis: an ultrasonographic perspective. *Med Ultrason*. 2017 Nov 29;19(4):438-443.
 31. Ohrndorf S, Glimm AM, Ammitzbøll-Danielsen M, Ostergaard M, Burmester GR. Fluorescence optical imaging: ready for prime time? *RMD Open*. 2021 Jun;7(2):e001497.
 32. Ohrndorf, Sarah: Neue bildgebende Verfahren (Arthrosonographie, *Rheumascan* und *Lichtscan*) in der Diagnostik und Differentialdiagnostik von Gelenkbeschwerden an den Händen (23.10.2017), https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/11587/Habilschrift_Ohrndorf.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Stand 06.03.2022)
 33. Werner, Stephanie: Implementierung, Standardisierung und Evaluierung einer neuen ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebungstechnologie mit dem Xiralite-Verfahren zur Entzündungsdiagnostik bei rheumatischen Krankheitsbildern (06.03.2012), https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/12192/diss_werner_sg_2012.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Stand 06.03.2022)
 34. Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S, Bahner M, Schott P, Schwenke C, Schirner M, Bastian H, Lind-Albrecht G, Kurtz B, Burmester GR, Backhaus M. Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):504-10.
 35. Werner SG, Langer HE, Schott P, Bahner M, Schwenke C, Lind-Albrecht G, Spiecker F, Kurtz B, Burmester GR, Backhaus M. Indocyanine green-enhanced fluorescence optical

- imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2013 Dec;65(12):3036-44.
36. Krohn M, Ohrndorf S, Werner SG, Schicke B, Burmester GR, Hamm B, Backhaus M, Hermann KG. Near-infrared Fluorescence Optical Imaging in Early Rheumatoid Arthritis: A Comparison to Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography. *J Rheumatol.* 2015 Jul;42(7):1112-8.
 37. 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 Mar;75(3):566-70.
 38. Raposo I, Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Jul-Aug;106(6):452-7. English, Spanish.
 39. 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.* 2020 Aug 18;22(1):192.
 40. Wiemann O, Werner SG, Langer HE, Backhaus M, Chatelain R. The "green nail" phenomenon in ICG-enhanced fluorescence optical imaging - a potential tool for the differential diagnosis of psoriatic arthritis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Feb;17(2):138-147.
 41. Erdmann-Keding M, Ohrndorf S, Werner SG, Glimm AM, Burmester GR, Kokolakis G, Zuberbier T, Sterry W, Backhaus M, Philipp S. Fluoreszenzoptische Bildgebung zum Nachweis einer möglichen Psoriasisarthritis im Vergleich zum muskuloskelettalen Ultraschall. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Sep;17(9):913-922. German.
 42. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard MA, Beylot-Barry M, Misery L, Joly P, Le Maitre M, Aractingi S, Aubin F, Cantagrel A, Ortonne JP, Jullien D. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Aug;73(2):242-8.
 43. Ostergaard M, McQueen F, Wiell C, Bird P, Bøyesen P, Ejbjerg B, Peterfy C, Gandjbakhch F, Duer-Jensen A, Coates L, Haavardsholm EA, Hermann KG, Lassere M, O'Connor P, Emery P, Genant H, Conaghan PG. The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands. *J Rheumatol.* 2009 Aug;36(8):1816-24.
 44. Spira D, Kötter I, Henes J, Kümmerle-Deschner J, Schulze M, Boss A, Horger M. MRI findings in psoriatic arthritis of the hands. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Nov;195(5):1187-93.
 45. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, Møller JM, Thomsen HS, Østergaard M. Are bone erosions detected by magnetic resonance

- imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R110.
46. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, Wakefield RJ, Manger B; Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001 Jul;60(7):641-9.
47. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Iagnocco A, Filippucci E, Backhaus M, Scheel AK, et al. The OMERACT Ultrasound Group: status of current activities and research directions. *J Rheumatol* 2007;34:848-51.
48. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):733-43.
49. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2018-23.
50. Glimm AM, Sprenger LI, Haugen IK, Mansmann U, Hermann S, Häupl T, Hoff P, Burmester GR, Backhaus M, Le L, Ohrndorf S. 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 Sep 18;21(1):209.
51. Kumar R, Sharma A, Dogra S. Prevalence and clinical patterns of psoriatic arthritis in Indian patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(1):15-23.
52. Zabotti A, De Lucia O, Sakellariou G, Batticciotto A, Cincinelli G, Giovannini I, Idolazzi L, Maioli G, Tinazzi I, Aletaha D, De Vita S, Marchesoni A, Smolen J, Iagnocco A, McGonagle D, Caporali R. Predictors, Risk Factors, and Incidence Rates of Psoriatic Arthritis Development in Psoriasis Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021 Dec;8(4):1519-1534.
53. Faustini F, Simon D, Oliveira I, Kleyer A, Haschka J, Englbrecht M, Cavalcante AR, Kraus S, Tabosa TP, Figueiredo C, Hueber AJ, Kocijan R, Cavallaro A, Schett G, Sticherling M, Rech J. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2068-74.
54. Eder L, Polachek A, Rosen CF, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Development of Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis Is Preceded by a Period of Nonspecific Musculoskeletal Symptoms: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:622-9.
55. Batko B. Patient-Centered Care in Psoriatic Arthritis-A Perspective on Inflammation, Disease Activity, and Psychosocial Factors. *J Clin Med* 2020;9:3103.

56. Aleo E, Migone S, Prono V, Barbieri F, Garlaschi G, Cimmino MA. Imaging Techniques in Psoriatic Arthritis: Update 2012-2014 on Current Status and Future Prospects. *J Rheumatol Suppl* 2015;93:53-56.
57. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Krupsky S, Orlock DA, Puliafito CA. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology* 1994;101(3):529-533.
58. Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989;17:231-3.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Büttner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Detektion einer frühen Psoriasis-Arthritis durch fluoreszenzoptische Bildgebung im Vergleich zum muskuloskelettalen Ultraschall – eine Verlaufsuntersuchung“ (Follow-up comparison of fluorescence optical imaging with musculoskeletal ultrasound for early detection of psoriatic 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:

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Juliane Büttner hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Büttner J, Glimm A-M, Kokolakis G, Erdmann-Keding M, Burmester GR, Hoff P, Klotsche J, Ohrndorf S, *Follow-up comparison of fluorescence optical imaging with musculoskeletal ultrasound for early detection of psoriatic arthritis*, Frontiers in Medicine, 2022.

Studienplanung

Die Idee zu dieser Studie entwickelte ich gemeinsam mit Prof. Dr. med. Marina Backhaus, die zu diesem Zeitpunkt noch Leiterin der AG Imaging der Klinik der Rheumatologie und klinischen Immunologie, Charité Campus Mitte, war. Auf der Suche nach einem Promotionsthema trafen wir uns und entwickelten die Idee, aufbauend auf den Daten von Erdmann-Keding et al., eine Follow-up-Studie zu planen, welche die FOI für die Frühdiagnostik der Psoriasisarthritis weiter validieren sollte. Hierzu traf ich mich anschließend mit Dr. med. Magdalena-Erdmann-Keding, um mich über ihr Studiendesign zu informieren. Anschließend las ich mich ausführlich in die vorhandene Literatur ein und entwarf selbstständig einen Plan zur Datenerhebung und Einteilung der Patientenkohorten inklusive Ein- und Ausschlusskriterien.

Dr. med. Magdalena Erdmann-Keding sowie Dr. med. Georgios Kokolakis schulten mich in der klinischen Untersuchung von Psoriasis-Patienten, einschließlich der Erhebung der hierfür verwendeten klinischen Scores (PASI, NAPSI, BSA), sodass ich später die Patienten bei der Visitation eigenständig untersuchen konnte.

Zusätzlich wurde ich von Gabriela Schmittat, PD Dr. med. Sarah Ohrndorf (Erstbetreuerin) und Dr. med. Anne-Marie Glimm (Zweitbetreuerin) in verschiedenen Aspekten der fluoreszenzoptischen Bildgebung geschult, um später die FOI-Scans eigenverantwortlich auswerten zu können.

Datenerhebung

Zu Beginn erhielt ich von Dr. med. Magdalena Erdmann-Keding die Liste mit den in der Baseline-Studie eingeschlossenen Patientendaten. Anschließend kontaktierte ich die Patienten entweder telefonisch oder postalisch über die Möglichkeit zu Teilnahme an dieser Follow-up-Studie. Alle hierüber erneut eingeschlossenen Patienten, bestätigten

ihre Teilnahme mittels schriftlicher Einwilligungserklärung. Anhand der mir zur Verfügung gestellten Daten entwickelte ich eine Tabelle, die alle demographischen Daten der Patienten für den Zeitpunkt der Baseline- und Follow-up-Untersuchung enthielt. Um die zum Teil unvollständigen Daten zu vervollständigen, organisierte ich mir einen Zugang zum Datenarchiv der Dermatologischen Fachambulanz, Charité Campus Mitte, und recherchierte nach den entsprechend fehlenden Informationen, die u.a. den bisherigen Therapieverlauf der Patienten umfassten. Die von mir akquirierten Daten fasste ich anschließend selbstständig als „Demographische und klinische Daten der Studienpopulation“ zusammen, die in Tabelle 1 auf Seite 4 der Publikation zu finden sind. In dieser Tabelle finden sich auch die klinischen Daten, die ich selbstständig bei der klinischen Konsultation der Patienten erhoben habe. Die bei der klinischen Untersuchung durchgeführte Arthrosonographie wurde von PD Dr. med. Sarah Ohrndorf in meiner Anwesenheit durchgeführt. Ich erhielt eine Einweisung in die Einstellungen und Funktionsweise des Gerätes und dokumentierte die von PD Dr. med. Sarah Ohrndorf erhobenen Befunde im Dokumentationsbogen, den wir in seiner Gestaltung aus der Baseline-Studie übernahmen. Die im Anschluss bei den Patienten durchgeführte FOI-Messung führte ich bei den Patienten nach vorheriger Einweisung und Demonstration durch Dr. med. Anne-Marie Glimm und Gabriela Schmittat selbstständig durch. Hiernach wertete ich die FOI-Scans der Patienten verblindet allein nach den von uns zuvor festgelegten Methode gemäß der standardisierten Auswertung (siehe Methodenteil aus). Alle von mir ausgewerteten FOI-Scans wurden von PD Dr. med. Sarah Ohrndorf oder Dr. med. Anne-Marie Glimm noch einmal mit mir besprochen und überprüft.

Auswertung der Daten

Die erhobenen klinischen Befunde, der Arthrosonographie als auch der FOI-Messung führte ich in Excel-Tabellen zusammen und bereitete sie für die statistische Auswertung vor. Für die statistische Auswertung der Daten stellte PD Dr. med. Sarah Ohrndorf den Kontakt zu PD Dr. rer. nat. Jens Klotsche, Statistiker am Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin (DRFZ), her. Gemeinsam mit Herrn PD Dr. Klotsche erstellte ich einen statistischen Analyseplan und anschließend besprachen wir das weitere Vorgehen. Im Folgenden unterstützte mich Herr PD Dr. Klotsche bei der komplexeren, weiterführenden Auswertung der Daten, beispielsweise bei der Berechnung der absoluten Übereinstimmung (in %) und des Kappa-Koeffizienten für

die Übereinstimmungsraten für FOI, GSUS und CE für die Baseline- und Follow-up Daten sowie der AUC und der Anwendung des Post-Hoc-Tests von Sidak. Aus den Berechnungen erstellte ich anschließend selbstständig mithilfe von Excel die Tabellen 2,3,4 und 5, die auf den Seiten 4-6 der Publikation zu finden sind sowie die Tabelle S1, die in den Supplementary Data aufgeführt ist.

Verfassen der Publikation

Nach ausführlicher Literaturrecherche begann ich selbstständig mit der Verfassung des Einleitungs- und Methodenteils der Publikation. Nach Abschluss der statistischen Auswertung verfasste ich den Ergebnisteil und interpretierte die Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur. Aus diesen Erkenntnissen zog ich die entsprechenden Schlussfolgerungen und erarbeitete eigenverantwortlich den Diskussionsteil sowie die Zusammenfassung der Publikation. Während der Verfassung erhielt ich Unterstützung von meiner Erstbetreuerin PD Dr. med. Sarah Ohrndorf sowie Dr. med. Anne-Marie-Glimm, die mich bezüglich der sprachlichen Gestaltung als auch Kürzungsmöglichkeiten berieten. Die von Ihnen vorgeschlagenen Korrekturen setzte ich selbstständig um.

Noch vor Einreichung des Papers erhielt ich die Möglichkeit einen Abstract beim EULAR (European alliance for associations for Rheumatology) 2020 sowie beim Kongress der DGRh (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie) 2020 einzureichen. Diese erstellte ich mit Unterstützung von PD Dr. med. Sarah Ohrndorf als auch Dr. med. Anne-Marie Glimm. Beide Abstracts wurden für die Poster-Session angenommen. Hierfür erstellte ich eigenständig mittels Power-Point das entsprechende Poster.

Nachdem wir das Paper bei Frontiers in Medicine eingereicht haben und es für den Review-Prozess zugelassen wurde, bearbeitete ich selbstständig die Kommentare der Gutachter und setzte die entsprechenden Änderungen des Papers eigenständig um. Nach erfolgreicher Zusage der finalen Version übernahm ich eigenständig das endgültige eProofing. Hiernach wurde das Paper schließlich als Original Research Article bei Frontiers in Medicine publiziert.

Schlussbemerkung zur Anteilserklärung

Mit unserer Unterschrift erklären die Erstbetreuerin PD Dr. med. Sarah Ohrndorf und die Doktorandin Juliane Büttner die Richtigkeit und Vollständigkeit der

Anteilserklärung.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"MEDICINE, GENERAL and INTERNAL"**
 Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 168 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	464,351	91.245	0.631180
2	LANCET	369,601	79.321	0.445240
3	JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION	224,147	56.272	0.279750
4	Nature Reviews Disease Primers	14,221	52.329	0.043550
5	BMJ-British Medical Journal	158,747	39.890	0.150630
6	ANNALS OF INTERNAL MEDICINE	72,588	25.391	0.082030
7	Lancet Digital Health	1,260	24.519	0.003000
8	JAMA Internal Medicine	25,002	21.873	0.077060
9	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle	5,908	12.910	0.009440
10	PLOS MEDICINE	42,445	11.069	0.061920
11	Cochrane Database of Systematic Reviews	81,212	9.266	0.121830
12	JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	13,801	8.989	0.011960
13	BMC Medicine	20,511	8.775	0.040120
14	JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE	5,260	8.490	0.004900
15	JAMA Network Open	12,653	8.483	0.039940
16	CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL	19,683	8.262	0.014960
17	MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA	14,127	7.738	0.011150
18	MAYO CLINIC PROCEEDINGS	20,504	7.616	0.025820

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
19	AMYLOID-JOURNAL OF PROTEIN FOLDING DISORDERS	2,202	7.141	0.003280
20	Translational Research	5,766	7.012	0.007980
21	Deutsches Arzteblatt International	6,542	5.594	0.007550
22	MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA	4,487	5.456	0.005110
23	BRITISH JOURNAL OF GENERAL PRACTICE	8,303	5.386	0.009300
24	JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE	4,981	5.344	0.002310
25	PANMINERVA MEDICA	1,003	5.197	0.000930
26	ANNALS OF FAMILY MEDICINE	6,770	5.166	0.009280
27	JOURNAL OF GENERAL INTERNAL MEDICINE	26,727	5.128	0.028950
28	Frontiers in Medicine	6,143	5.091	0.013050
29	AMERICAN JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE	28,400	5.043	0.037310
30	AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE	29,186	4.965	0.021220
31	Journal of Personalized Medicine	1,071	4.945	0.002290
32	MINERVA MEDICA	1,338	4.806	0.001280
33	PALLIATIVE MEDICINE	7,332	4.762	0.009100
34	ANNALS OF MEDICINE	5,619	4.709	0.004060
35	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION	8,197	4.686	0.005980
36	AMERICAN JOURNAL OF CHINESE MEDICINE	4,572	4.667	0.003020
37	European Journal of Internal Medicine	7,083	4.487	0.009330

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "MEDICINE, GENERAL und INTERNAL"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
38	BRITISH MEDICAL BULLETIN	5,494	4.291	0.003290
39	Journal of Clinical Medicine	21,502	4.241	0.031360
40	PREVENTIVE MEDICINE	20,705	4.018	0.028980
41	POSTGRADUATE MEDICINE	3,169	3.840	0.003850
42	DM DISEASE-A-MONTH	951	3.800	0.000600
43	PAIN MEDICINE	10,086	3.750	0.012300
44	International Journal of Medical Sciences	5,677	3.738	0.005680
45	Diagnostics	2,557	3.706	0.003180
46	JOURNAL OF URBAN HEALTH-BULLETIN OF THE NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE	5,637	3.671	0.005810
47	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	15,063	3.612	0.015920
48	Journal of Translational Internal Medicine	457	3.451	0.000990
49	Internal and Emergency Medicine	3,446	3.397	0.004890
50	Military Medical Research	2,279	3.329	0.001380
51	Archives of Medical Science	4,209	3.318	0.005000
52	AMERICAN FAMILY PHYSICIAN	9,415	3.292	0.007180
53	JOURNAL OF THE FORMOSAN MEDICAL ASSOCIATION	5,341	3.282	0.005130
54	Polish Archives of Internal Medicine-Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej	1,933	3.277	0.002150
55	CANADIAN FAMILY PHYSICIAN	4,641	3.275	0.005350
56	QJM-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICINE	7,086	3.210	0.003550

3

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "MEDICINE, GENERAL und INTERNAL"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
57	Journal of Hospital Medicine	4,166	2.960	0.008690
58	PRIMARY CARE	1,726	2.907	0.002090
59	JOURNAL OF INVESTIGATIVE MEDICINE	2,534	2.895	0.003120
60	KOREAN JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE	3,042	2.884	0.004360
61	YONSEI MEDICAL JOURNAL	5,198	2.759	0.005250
62	Journal of the Chinese Medical Association	3,223	2.743	0.003190
63	Patient Preference and Adherence	4,927	2.711	0.009280
64	BMJ Open	55,068	2.692	0.145190
65	JOURNAL OF WOMENS HEALTH	7,434	2.681	0.009260
66	CLINICAL MEDICINE	3,101	2.659	0.003820
67	Journal of the American Board of Family Medicine	4,215	2.657	0.005770
68	CHINESE MEDICAL JOURNAL	11,843	2.628	0.010030
69	SCANDINAVIAN JOURNAL OF PRIMARY HEALTH CARE	1,842	2.581	0.001840
70	CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION	8,352	2.580	0.008310
71	International Journal of Evidence-Based Healthcare	1,721	2.548	0.003700
72	Systematic Reviews	7,616	2.522	0.019400
73	INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE	6,299	2.503	0.004300
74	BMC Family Practice	5,727	2.497	0.008090
75	Sexual Medicine	719	2.491	0.001430
76	ANNALS ACADEMY OF MEDICINE SINGAPORE	3,627	2.473	0.001170

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "MEDICINE, GENERAL und INTERNAL"

4

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
77	International Journal of General Medicine	1,765	2.466	0.001910
78	JOURNAL OF MEDICAL ECONOMICS	2,936	2.448	0.004760
79	JOURNAL OF EVALUATION IN CLINICAL PRACTICE	5,408	2.431	0.005340
80	Medicina-Lithuania	3,761	2.430	0.004870
81	Chronic Illness	898	2.409	0.000830
82	POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL	7,599	2.401	0.004100
83	UPSALA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES	1,495	2.384	0.001680
84	AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES	6,595	2.378	0.005560
85	INDIAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH	7,782	2.375	0.005580
86	Clinics	4,903	2.365	0.003450
87	CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE	2,268	2.321	0.001840
88	FAMILY PRACTICE	5,336	2.267	0.004460
89	AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE	5,296	2.229	0.008030
90	HONG KONG MEDICAL JOURNAL	2,398	2.227	0.002000
91	Open Medicine	863	2.199	0.001540
92	SWISS MEDICAL WEEKLY	4,259	2.193	0.003870
93	JOURNAL OF KOREAN MEDICAL SCIENCE	9,573	2.153	0.009290
94	International Journal of Osteopathic Medicine	515	2.149	0.000300
95	INTERNAL MEDICINE JOURNAL	4,781	2.048	0.006320
96	Balkan Medical Journal	963	2.021	0.001450
97	MEDICAL PRINCIPLES AND PRACTICE	2,612	1.927	0.002400

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
98	European Journal of General Practice	1,136	1.904	0.001650
99	MEDICINE	50,118	1.889	0.103940
100	SINGAPORE MEDICAL JOURNAL	4,285	1.858	0.002780
101	Journal of Research in Medical Sciences	3,361	1.852	0.002920
102	TOHOKU JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE	3,731	1.848	0.002540
103	JOURNAL OF THE NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION	3,600	1.798	0.001540
104	FAMILY MEDICINE	3,226	1.756	0.002190
105	MEDICINA CLINICA	3,266	1.725	0.002530
106	WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT	2,750	1.704	0.002570
107	Libyan Journal of Medicine	503	1.657	0.000330
108	SAMJ SOUTH AFRICAN MEDICAL JOURNAL	5,019	1.614	0.005140
109	IRISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE	2,223	1.568	0.002910
110	REVISTA CLINICA ESPANOLA	876	1.556	0.000650
111	ANNALS OF SAUDI MEDICINE	2,357	1.526	0.001720
112	SAUDI MEDICAL JOURNAL	4,497	1.484	0.003900
113	Journal of Postgraduate Medicine	1,600	1.476	0.001040
114	Revista de Investigacion Clinica-Clinical and Translational Investigation	776	1.451	0.000800
115	MILITARY MEDICINE	6,635	1.437	0.006640
116	NETHERLANDS JOURNAL OF MEDICINE	1,751	1.422	0.001390
117	Archives of Iranian Medicine	2,787	1.354	0.002620

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "MEDICINE, GENERAL und INTERNAL"

6

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
118	CROATIAN MEDICAL JOURNAL	2,000	1.351	0.001050
119	World Journal of Clinical Cases	2,237	1.337	0.003680
120	Colombia Medica	578	1.295	0.000620
121	Journal of the Royal Army Medical Corps	1,069	1.285	0.001220
122	Bratislava Medical Journal-Bratislavske Lekarske Listy	1,840	1.278	0.001740
123	INTERNAL MEDICINE	8,210	1.271	0.007980
124	ACTA CLINICA BELGICA	1,156	1.264	0.001040
125	Australian Journal of General Practice	417	1.261	0.000760
126	Danish Medical Journal	1,443	1.240	0.002220
127	PRESSE MEDICALE	2,695	1.228	0.002390
128	Revista da Associacao Medica Brasileira	2,121	1.209	0.002170
129	Acta Medica Portuguesa	1,179	1.141	0.001580
130	Atencion Primaria	1,451	1.137	0.000870
131	MEDICAL PROBLEMS OF PERFORMING ARTISTS	969	1.106	0.000620
132	Pakistan Journal of Medical Sciences	3,510	1.088	0.004220
133	JAAPA-Journal of the American Academy of Physician Assistants	649	1.086	0.001130
134	Sao Paulo Medical Journal	1,336	1.044	0.001360
135	Turkish Journal Of Medical Sciences	2,378	0.973	0.002810
136	Nigerian Journal of Clinical Practice	2,097	0.968	0.002820
137	SOUTHERN MEDICAL JOURNAL	4,550	0.954	0.002110
138	African Health Sciences	2,825	0.927	0.002990

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "MEDICINE, GENERAL und INTERNAL"

7

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
139	JOURNAL OF NIPPON MEDICAL SCHOOL	809	0.920	0.000630
140	ISRAEL MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL	2,715	0.892	0.001990
141	Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin	488	0.840	0.000420
142	BRITISH JOURNAL OF HOSPITAL MEDICINE	986	0.825	0.001280
143	JOURNAL OF THE PAKISTAN MEDICAL ASSOCIATION	4,360	0.781	0.003590
144	Acta Clinica Croatica	706	0.780	0.000880
145	INTERNIST	562	0.743	0.000630
146	SCOTTISH MEDICAL JOURNAL	691	0.729	0.000340
147	REVUE DE MEDECINE INTERNE	1,342	0.728	0.001220
148	MEDICINA DELLO SPORT	386	0.723	0.000190
149	JCPSP-Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan	2,367	0.711	0.002340
150	MEDICINA-BUENOS AIRES	865	0.653	0.000600
151	DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT	2,287	0.628	0.001130
152	Iranian Red Crescent Medical Journal	2,657	0.611	0.002670
153	REVISTA MEDICA DE CHILE	2,165	0.553	0.001370
154	Laeknabladid	197	0.548	0.000230
155	ORVOSI HETILAP	1,277	0.540	0.000800
156	NATIONAL MEDICAL JOURNAL OF INDIA	841	0.537	0.000640
157	JOURNAL OF FAMILY PRACTICE	2,255	0.493	0.000820
158	Hippokratia	1,114	0.471	0.000450
159	TERAPEVTICHESKII ARKHIV	806	0.467	0.000530

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "MEDICINE, GENERAL und INTERNAL"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
160	Journal of Nepal Medical Association	499	0.406	0.000450
161	Gaceta Medica de Mexico	663	0.302	0.000640
162	Acta Medica Mediterranea	621	0.219	0.000920
163	Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo	570	0.207	0.000400
164	WEST INDIAN MEDICAL JOURNAL	951	0.171	0.000370
165	Vojnosanitetski Pregled	843	0.168	0.000700
166	BULLETIN DE L ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE	510	0.144	0.000130
167	Kuwait Medical Journal	129	0.076	0.000090
168	BMJ Military Health	142	Not Available	0.000000
168	JBIM Evidence Implementation	0	Not Available	0.000000

Copyright © 2021 Clarivate Analytics



Follow-Up Comparison of Fluorescence Optical Imaging With Musculoskeletal Ultrasound for Early Detection of Psoriatic Arthritis

Juliane Büttner¹, Anne-Marie Glimm^{1,2}, Georgios Kokolakis³,
 Magdalena Erdmann-Keding^{3,4}, Gerd-Rüdiger Burmester¹, Paula Hoff^{1,5},
 Jens Klotsche^{6,7} and Sarah Ohmrdorf^{1*}

¹ Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ² Department of Endocrinology, Nephrology and Rheumatology, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany, ³ Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁴ Haut- & Laserzentrum, Dr. Tanja Fischer und Kollegen, Potsdam – Berlin, Berlin, Germany, ⁵ Endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt, Berlin, Germany, ⁶ German Rheumatism Research Centre Berlin (DRFZ), Leibniz Association, Berlin, Germany, ⁷ Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Christian DeJaco,
 Medical University of Graz, Austria

Reviewed by:

Sandra Salvador Falcao,
 Universidade NOVA de Lisboa,
 Portugal
 Ivan Giovannini,
 Università degli Studi di Udine, Italy
 Vinod Chandran,
 University of Toronto, Canada

*Correspondence:

Sarah Ohmrdorf
 sarah.ohmrdorf@charite.de

Specialty section:

This article was submitted to
 Rheumatology,
 a section of the journal
 Frontiers in Medicine

Received: 29 December 2021

Accepted: 15 February 2022

Published: 18 March 2022

Citation:

Büttner J, Glimm A-M,
 Kokolakis G, Erdmann-Keding M,
 Burmester G-R, Hoff P, Klotsche J
 and Ohmrdorf S (2022) Follow-Up
 Comparison of Fluorescence Optical
 Imaging With Musculoskeletal
 Ultrasound for Early Detection
 of Psoriatic Arthritis.
 Front. Med. 9:845545.
 doi: 10.3389/fmed.2022.845545

Objectives: Early diagnosis of psoriatic arthritis (PsA) is crucial for a patient outcome but hampered by heterogenous manifestation and a lack of specific biomarkers. We recently showed that fluorescence optical imaging (FOI) can differentiate between patients with confirmed and suspected PsA. This study aims to follow-up (FU) patients with confirmed and suspected PsA focusing on patients with a change from suspected to confirmed PsA by the use of FOI in comparison with musculoskeletal ultrasound (MSUS).

Methods: Follow-up examination of patients included in the study performed by Erdmann-Keding et al. in which FOI of both hands was performed in a standardized manner using three predefined phases (p1–p3) and PrimaVista Mode (PVM). The comparison was drawn to grayscale–power Doppler (GS/PD) MSUS of the clinically dominant hand (wrist, MCP, PIP, DIP 2–5) from dorsal or palmar.

Results: Patients with a change from suspected to diagnosed PsA showed an increased prevalence of joints with pathological enhancement in FOI ($p = 0.046$) with an unchanged joint distribution pattern, especially with a dominant involvement of DIP joints. Compared to the baseline, these patients were three times more common to show enhancement in FOI p3 at FU. Newly detected pathologic joints by FOI (PVM, p2) and MSUS at FU were positively associated with the change of diagnosis from suspected to confirmed PsA (FOI: AUC 0.78; GSUS: AUC 0.77).

Conclusion: Fluorescence optical imaging appears to be a helpful tool to detect early PsA and to distinguish between acute and chronic disease stages. It could thereby become a suitable tool as a screening method to select psoriasis patients with an indication for further rheumatological evaluation.

Keywords: psoriatic arthritis, fluorescence optical imaging, ultrasound imaging, follow-up studies (MeSH), hand, inflammation

INTRODUCTION

Psoriatic arthritis (PsA) affects up to 30% of patients suffering from psoriasis (1, 2) and is characterized by systemic inflammation and extensive synovitis, which results in erosions of articular cartilage and bone that leads to joint destruction (3). As PsA is destructive and progressive as rheumatoid arthritis (RA), delay in diagnosis of 6 and 12 months impacts long-term joint damage and functional disability (4, 5). About 20% of the patients develop very destructive disabling arthritis (6). Hence, not only an early diagnosis of PsA but also methods to identify “at risk” patients for developing PsA are decisive.

Nonetheless, diagnosing PsA remains challenging since there are no specific biomarkers (7).

In addition, CLASSification criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) was found to have exceptional specificity for PsA but is inappropriate to screen patients with PsO for PsA development due to low sensitivity (8). Several imaging modalities are used in the diagnostic process for PsA that includes magnetic resonance imaging (MRI) and musculoskeletal ultrasound (MSUS) in grayscale (GS) and in power Doppler (PD) mode. FOI with the Xiralite® system is a novel technology, which is sensitive for detecting inflammatory joint processes of the hands. It uses near-infrared light to visualize altered microcirculation such as hyperperfusion, neoangiogenesis, and capillary leakage after the application of a fluorescence dye (9).

The previous studies have already provided evidence that FOI is suitable for therapy monitoring in early rheumatoid or inflammatory arthritis (10, 11) and also for the detection of inflammatory skin changes in the hands and PsA-typical signal patterns (12, 13).

The high prevalence (10.1–15.5%) of undiagnosed PsA in patients with psoriasis requires a sensitive screening tool to select patients with an indication for further rheumatological evaluation (14). Erdmann-Keding et al. compared FOI and MSUS in detecting joint inflammation in patients with confirmed and suspected PsA (15). In this study, we performed follow-up (FU) examinations of the same cohort of patients to further investigate signal enhancement in different FOI phases (p1–p3), which represents acute or chronic inflammation.

Abbreviations: AUC, area under the curve; bDMARDs, biologic disease modifying antirheumatic drugs; BL, baseline data, baseline study; BMI, body mass index; BSA, body surface area; CASPAR, CLASSification criteria for Psoriatic Arthritis; CE, clinical examination; csDMARDs, conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs; DAS28, Disease Activity Score of 28 joints; DIP, distal interphalangeal joints II–V of the fingers; DMARD, Disease modifying antirheumatic Drugs; EULAR, European League Against Rheumatism; FOI, fluorescence optical imaging; FOIAS, fluorescence optical imaging activity score; FU, follow-up study; GS(US), grayscale mode, grayscale ultrasound; ICG, indocyanine green; MCP, metacarpophalangeal joints I–V of the fingers; MRI, magnetic resonance imaging; MSUS, musculoskeletal ultrasound; MTX, methotrexate; NAPSI, nail psoriasis severity index; OA, osteoarthritis; OMERACT, outcome measures in rheumatology; PASI, Psoriasis Area and Severity Index (PASI); PD(US), power Doppler mode, power Doppler ultrasound; PIP, proximal interphalangeal joints II–V of the fingers; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; PVM, Prima Vista Mode in FOI; p1, phase 1 in FOI; p2, phase 2 in FOI; p3, phase 3 in FOI; RA, rheumatoid arthritis; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; T1, date of baseline examination; T2, date of follow-up examination; VAS, visual analog scale.

The aim of this study was to explore the potential of FOI for making an early diagnosis of PsA concentrating on those patients who underwent a change of diagnosis from suspected to diagnosed PsA between the two studies and to examine the possible application of FOI as a screening tool to identify exactly these patients.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted as a cooperation between the departments of Dermatology and Rheumatology of the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany – and approved by its local ethic committee (EA1/025/10). Patients were included after written informed consent to participate in the study.

The study was designed as FU study to Erdmann-Keding et al. (11) which compared FOI with MSUS and clinical examination (CE) in 60 patients suffering from confirmed ($n = 26$) or suspected PsA ($n = 34$).

Patients were contacted between May 2014 and January 2015 *via* post or telephone to participate in the present FU study. Baseline data were collected between March 2010 to November 2011 and FU data between May 2014 and January 2015.

The recruited patients were assigned to three different groups:

- Diagnosed PsA after baseline assessment (group I).
- Still suspected PsA (group II).
- (Unchanged) Diagnosed PsA (group III).

The diagnosis of PsA was confirmed by the treating dermatologist or rheumatologist based on the medical history and clinical evaluation before the FU examination (**Supplementary Figure 1**).

To ensure good comparability to the baseline (BL) data from 2011, patients underwent the same assessments including a CE, MSUS in GS/PD of the clinically dominant hand (wrist, MCP, PIP, DIP), and FOI of both hands.

Clinical Examination

For CE, the Disease Activity Score 28 (DAS28) was used (16).

Skin involvement was evaluated by body surface area (BSA), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), and the Psoriasis Area Severity Index (PASI). A visual analog scale (VAS 0–10 mm) was used to examine the patient’s global assessment of joint pain, skin involvement, and pruritus (17–19).

Musculoskeletal Ultrasound

Musculoskeletal ultrasound examination (Esaote Mylab Twice, Genova; Italy) of the clinically dominant hand was performed by grayscale (GS) and power Doppler (PD) MSUS from dorsal and palmar using a linear transducer with 10–18 MHz. GSUS and PDUS were performed by following the EULAR recommendations and OMERACT definitions (20, 21).

To avoid a possible variance between different sonography devices and examiners, all patients were examined on the same ultrasound machine and examiner (SO) at BL and FU.

The sonographer is a EULAR-certified Teacher (Level II) with a relatively long ultrasound experience of about 10 years at the time of FU examination.

Settings for PDUS were as follows: pulse repetition frequency 0.75 kHz, power Doppler frequency 11.1 MHz, wall filter 3.

The wrist, metacarpophalangeal (MCP) joints 2–5, proximal interphalangeal joints (PIP) 2–5, and distal interphalangeal joints (DIP) 2–5 were evaluated semiquantitatively for synovitis [0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe; (22, 23)] and for tenosynovitis (0–1) in both GSUS and PDUS modes. Superficial erosions were scored for the presence and absence (0–1). For each patient, a sum score of all joints was calculated.

Fluorescence Optical Imaging

Fluorescence optical imaging (FOI) was performed with the Xiralite X4 device (Xiralite GmbH, Berlin, Germany) following a standardized procedure. The total examination time lasted 360 s including intravenously administration of indocyanine green (ICG) bolus (ICG-Pulsion, 0.1 mg/kg/body weight) 10 s after the beginning. By recording one image per second, the system provided 360 images in total. Alteration of the dye concentrations as signal intensity was presented by false color scale. For evaluation, a film modus with three predefined phases based on signal intensity in the fingertips (p1–p3) and an automatically generated composite image (PrimaVista Mode, PVM) were considered.

Phase 1 refers to the period between the start of the examination, the injection of ICG, and the beginning of the increased signal intensity in the fingertips whereas phase 2 includes remaining increased signal intensities in the fingertips recognizable by the red color. Phase 3 is defined by missing high signals in the fingertips until the end of the image stack (9, 12, 24).

To analyze joint activity, a semiquantitative grading system for wrist, MCP 2–5, PIP 2–5, and DIP 2–5 of each hand from grade 0 to 3 [0 = no signal enhancement, 1 = low signal enhancement ($\leq 25\%$), 2 = moderate signal enhancement ($>25\%$, $\leq 50\%$), 3 = strong signal enhancement ($>50\%$ of affected joint area)] was used (9, 12). All FOI findings were evaluated blinded to the patient group by three readers (AMG, SO, and JB) on consensus agreement. To create an optimal comparability of the FOI results of the baseline and FU study, the FOI data of the baseline study were again evaluated according to the mentioned definition.

Statistical Analysis

Statistical analysis and data management were performed using STATA 12 (StataCorp LLC, TX, United States). The analysis of joint involvement based on CE, GS/PDUS, and FOI at the BL and FU separately was performed for the three different groups defined above.

A joint was considered to be affected if the grading was at least one (grade ≥ 1). GSUS was used as the reference method to determine the absolute consistency, sensitivity, and specificity with PDUS, swollen joints, and FOI (PVM, p1–p3). Further analysis included the assessment whether a joint was newly affected in FU (date of the baseline examination: T1–, date of the FU: T2+), presented with no change or was not affected anymore

(T1+, T2–). The association of newly detected affected joints regarding the change of diagnosis was evaluated by calculating the area under the curve (AUC) (25) to assess the strength of association. The *post hoc* test by Sidak was used to determine whether there were significant differences in the mean number of joints detected by the different examination methods GSUS and FOI. Agreement rates were calculated by absolute agreement (in%) and prevalence-adjusted bias-adjusted kappa for FOI, GSUS, and CE for BL and FU examination. $p < 0.05$ were considered significant.

RESULTS

From the 60 patients examined by Erdmann-Keding et al. at BL (15), six patients could not be contacted due to loss of contact data. A total of 30 of 54 patients contacted consented to participate in this FU study resulting in 50% successful rerecruitment rate.

They were then assigned to the three different groups:

- Diagnosed PsA after baseline assessment (group I, $n = 10$).
- Still suspected PsA (group II, $n = 6$).
- Diagnosed PsA (group III, $n = 14$).

Fluorescence optical imaging could be completed in 29 patients. One examination had to be interrupted due to orthostatic dysregulation.

Demographic Data

Results of the demographic and clinical features of the study population are shown in **Table 1**. At the time of FU, systemic therapy was administered to 80% of patients from group I, 67% from group II, and 93% from group III.

Comparison of Clinical Examination, Ultrasound, and Fluorescence Optical Imaging

Group I—Diagnosed Psoriatic Arthritis After Baseline Assessment

Compared to BL, patients with a change from suspected to diagnosed PsA showed an increased prevalence of joints with pathological enhancement in FOI ($p = 0.046$), especially in p2 ($p = 0.037$), and an unchanged joint distribution pattern, that is, with a dominant involvement of the DIP joints (**Tables 2, 3** and **Figure 1**).

Patients of this group were three times more common to show enhanced signal in p3 in FOI at FU – compared to BL ($p = n.s.$) (**Figure 1**).

In FOI, the largest number of increased signal intensity was found in FOI p2—both in 2011 and 2014 (46.7% in BL, 47.8% in FU, **Table 2**).

In 64.4% of pathologic joints across all examination methods, the PIP and DIP joints were affected, which increased to 78.7% in FU examination.

Significantly, more joints were affected in GSUS at FU compared to baseline examination ($p = 0.005$).

TABLE 1 | Demographic and clinical data of the study population.

	All (n = 30)	Diagnosed PsA after baseline assessment (n = 10)	Still suspected PsA (n = 6)	Diagnosed PsA (n = 14)
Female (n)	22	8	4	10
Age in years	57.03 ± 11.01	50.4 ± 4.9	55.3 ± 13.3	62.5 ± 10.2
Duration of psoriasis	25 ± 17.4	20.7 ± 13.8	29 ± 17.9	27 ± 19.1
Duration of joint symptoms	12.3 ± 8.9	8.5 ± 6.3	16.4 ± 12.3	13.75 ± 7.7
BMI (kg/m ²)	30.3 ± 6.2	32.9 ± 6.4	29.1 ± 5.4	29.0 ± 5.7
PASI	2.3 ± 2.47	3.6 ± 2.9	2.5 ± 2.37	1.4 ± 1.62
NAPSI right	3.9 ± 5.5	6.7 ± 7.2	0.7 ± 1.5	3.42 ± 4.5
NAPSI left	4.9 ± 6.5	8.2 ± 7.1	1.8 ± 4.1	4.2 ± 6.1
TJC (0/28)	5.9 ± 5.7	6.9 ± 6.7	5 ± 6.4	5.6 ± 4.3
SJC (0/28)	1.8 ± 2.7	2.9 ± 3.8	1.5 ± 2.1	1.2 ± 1.6
DAS28	4.3 ± 1.2	4.8 ± 1.2	3.5 ± 1.2	4.2 ± 1.0
Erosion by MSUS	8 (27%)	0 (0%)	2 (33%)	6 (43%)
Systemic therapy	25 (83.3%)	8 (80%)	4 (67%)	13 (93%)
Current MTX medication	11 (36.7%)	5 (50%)	0 (0%)	6 (42.9%)
MTX in medical history	24 (80%)	10 (100%)	3 (50%)	11 (78.6%)
Biologicals	13 (43.3%)	4 (40%)	2 (33.3%)	7 (50%)

Data are reported by mean ± SD or n (%). PsA, psoriatic arthritis; BMI, body mass index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index; TJC, tender joint count; SJC, swollen joint count; DAS28, Disease Activity Score 28; MTX, methotrexate; MSUS, musculoskeletal ultrasound.

TABLE 2 | Prevalence of joints with pathological findings.

		Group I n = 130		Group II n = 78		Group III n = 182	
CE	BL	33 (25.4%)	$p = 0.35$	4 (5.1%)	$p = 0.15$	28 (10.6%)	$p = 0.76$
	FU	44 (33.8%)		15 (19.2%)		53 (14.1%)	
GSUS	BL	15 (11.5%)	$p = 0.005^*$	8 (10.3%)	$p = 0.027^*$	44 (16.7%)	$p = 0.001^*$
	FU	95 (73%)		34 (43.6%)		141 (37.5%)	
PDUS	BL	6 (4.6%)	$p = 0.006^*$	3 (3.8%)	$p = 0.31$	8 (3.0%)	$p = 0.004^*$
	FU	23 (17.7%)		5 (6.4%)		23 (6.2%)	
FOI any phase	BL	60 (46%)	$p = 0.046^*$	41 (52.6%)	$p = \text{n.a.}$	184 (69.7%)	$p = \text{n.a.}$
	FU	115 (88.5%)		36 (46.2%)		159 (42.3%)	
PVM	BL	24 (40%)	$p = 0.1$	14 (34.2%)	$p = 0.51$	58 (31.5%)	$p = 0.72$
	FU	47 (40.9%)		12 (33.3%)		51 (32.1%)	
p1	BL	7 (11.7%)	$p = 1.0$	10 (24.4%)	$p = 0.15$	22 (12.0%)	$p = 0.06$
	FU	4 (3.5%)		5 (13.9%)		7 (4.4%)	
p2	BL	28 (46.7%)	$p = 0.037^*$	16 (39%)	$p = 0.74$	89 (48.4%)	$p = 0.82$
	FU	55 (47.8%)		17 (47%)		89 (56.0%)	
p3	BL	1 (1.7%)	$p = 0.26$	1 (2.4%)	$p = 0.56$	15 (8.2%)	$p = 0.55$
	FU	8 (7.0%)		2 (5.6%)		12 (7.6%)	

Percentages in FOI PVM, p1, p2, p3 refer to all joints affected in FOI. The percentages in CE, GSUS, and PDUS refer to all joints considered in this group, * $p \leq 0.05$. n = Number of wrist and joints examined in this group; group I, diagnosed PsA after baseline assessment; group II, still suspected PsA; group III, diagnosed PsA; BL, baseline; FU, follow-up; CE, clinical examination; GSUS, ultrasound in grayscale mode; PDUS, ultrasound in power Doppler mode; FOI, fluorescence optical imaging; p1–p3, FOI phases 1–3. n.a. = not available.

Group II – Suspected Psoriatic Arthritis

At FU, FOI showed a comparable number of affected joints in the group of suspected PsA (52.6% in BL, 46.2% in FU, see **Table 2**).

The distribution of the changes seen over the 3 phases was similar. However, in 2014, only half as many joints were detected in p1 as in 2011 (24.4% vs. 13.9%; $p = \text{n.s.}$).

At both study points, only a minimal number of increased signal intensities were found in p3 (2.4% in BL, 5.6% in FU, see **Table 2**).

At FU, no typical joint involvement pattern could be identified. A similar distribution of the affected finger joints with MCP

(30%), PIP (31%), and DIP (23.3%) was found, with the wrists being slightly less affected (13.3%, **Table 3**).

Also in this group, the FU examination showed a significantly increased prevalence of affected joints by GSUS ($p = 0.027$, see **Table 2**).

Group III–Diagnosed Psoriatic Arthritis

Ultrasound in grayscale mode in the FU examination detected a significantly increased prevalence of affected joints ($p = 0.001$), whereas the prevalence of affected joints in FOI was lower (BL: 69.7% vs. FU: 42.3%; $p = \text{n.s.}$).

TABLE 3 | Pattern of joint involvement according to all examination methods (CE, GSUS, and FOI).

		Group I n = 130	Group II n = 78	Group III n = 182
Wrist	BL	27 (23.5%)	14 (25%)	41 (15.5%)
	FU	17 (6.1%)	12 (13.3%)	30 (7.9%)
MCP	BL	17 (14.8%)	7 (12.5%)	46 (17.4%)
	FU	44 (15.9%)	27 (30.0%)	80 (21.3%)
PIP	BL	57 (49.6%)	26 (46.4%)	103 (39.0%)
	FU	114 (41.2%)	28 (31%)	140 (37.2%)
DIP	BL	17 (14.8%)	8 (14.28%)	74 (28%)
	FU	104 (37.5%)	21 (23.3%)	126 (33.5%)

N = Number of wrists and finger joints examined in this group; group I, diagnosed PsA after baseline assessment; group II, still suspected PsA; group III, diagnosed PsA; BL, baseline; FU, follow-up; MCP, metacarpophalangeal joint; PIP, proximal interphalangeal joint; DIP, distal interphalangeal joint.

This cohort showed the highest prevalence of signal enhancement in FOI phase 3, compared to the other groups (8.2% in BL, 7.6% in FU, see **Table 2**).

The involvement of PIP and DIP joints was mainly detected in p2 showing increased signal intensities in 80.0 and 94.3% of DIP joints in 2011 (BL) and 2014 (FU), respectively. Accordingly, the rate of affected PIP joints in p2 was 70.6% in 2011 and 84.6% in 2014 (data not shown).

Both the BL and the FU examination showed a typical pattern of joint involvement with accentuated affection of PIP (BL: 39%, FU: 37.2%) and DIP joints (BL: 28%, FU: 33.5%) (**Table 3**).

Association of Detected Newly Affected Joints by Musculoskeletal Ultrasound (GSUS/PDUS) and Fluorescence Optical Imaging in Patients in Group I Compared to Group II

Musculoskeletal ultrasound and FOI (PVM, p2) were associated with the detection of newly affected joints at FU (FOI: AUC 0.78; GSUS: AUC 0.77) more likely in group I compared to group II.

More in detail, the GSUS examination method showed acceptable AUC for the PIP (PIPIII 0.72; PIPV 0.77), respectively. FOI in PVM demonstrated a similar AUC for DIPIV (0.78) and PIPII (0.72). Also, for FOI in p2, acceptable AUC in the DIPs could be determined (0.78–0.79) (see **Table 4**).

Differences Between Baseline and Follow-Up in the Mean Number of Affected Joints Detected by the Different Methods

The mean number of joints detected as affected (≥ 1) differed significantly between the three groups for FOI in p2 at BL ($p = 0.013$) and FU ($p = 0.013$). The *post hoc* test by the Sidak method resulted in a significant difference between group I and group III at baseline ($p = 0.028$) and the groups I and II at the FU ($p = 0.010$). Regarding GSUS examination method, we also found a significant difference in the number of affected joints between the three groups at the time of FU ($p = 0.003$). The *post hoc* test showed a significant difference between the groups I and II ($p = 0.002$) and groups II and III ($p = 0.013$).

Agreement Rates of Fluorescence Optical Imaging With GSUS and Clinical Examination

Both in 2011 and 2014, agreement of CE (swollen joints) and FOI was good to very good in groups II and III (see **Table 5**). In group III, agreement rates in 2011 ranged from 52.8 to 88.8%, with highest accordance found in p1 and p3. Also in 2014, the agreement of CE and FOI was highest in p1 (92.9%) and p3 (88.5%). In group II, agreement rates in 2011 ranged from 80.8 to 100% and from 75.6 to 92.3% in 2014, respectively. In this group, highest agreement rates were found in the MCP and DIP joints depending on the individual phases of FOI with highest agreement found in p3 where mostly negative results were present. Agreement rates in group I extended from 71.2 to 95% at BL and from 52.9 to 89.7% at FU with highest rates for p1 and p3.

In all 3 groups, the agreement of FOI and GSUS was better at BL than at FU, which depends on the individual phases of FOI.

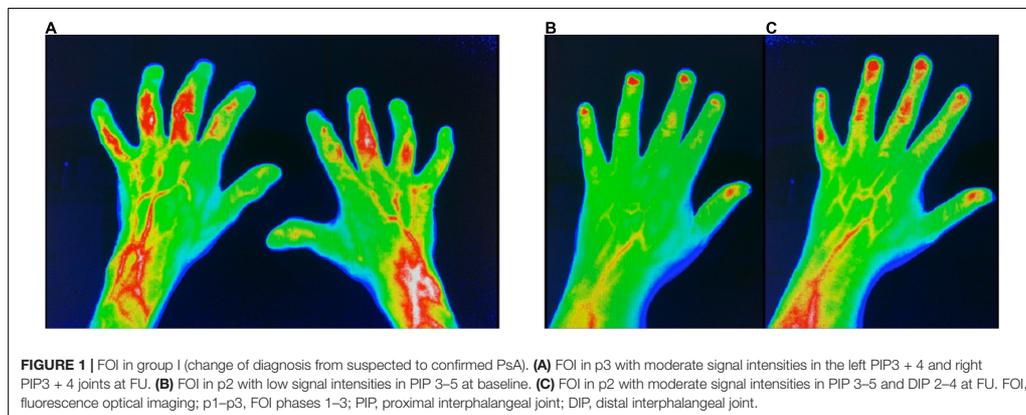


FIGURE 1 | FOI in group I (change of diagnosis from suspected to confirmed PsA). **(A)** FOI in p3 with moderate signal intensities in the left PIP3 + 4 and right PIP3 + 4 joints at FU. **(B)** FOI in p2 with low signal intensities in PIP 3–5 at baseline. **(C)** FOI in p2 with moderate signal intensities in PIP 3–5 and DIP 2–4 at FU. FOI, fluorescence optical imaging; p1–p3, FOI phases 1–3; PIP, proximal interphalangeal joint; DIP, distal interphalangeal joint.

TABLE 4 | Association of GSUS, PDUS, and FOI with newly suspected joints in FU with regard to the change of diagnosis (group I).

	MCP				PIP				DIP			
	II	III	IV	V	II	III	IV	V	II	III	IV	V
GSUS	0.52	0.72	0.70	0.70	0.68	0.72	0.67	0.77	0.60	0.62	0.65	0.62
PDUS	0.43	0.50	0.50	0.45	0.65	0.55	0.55	0.55	0.72	0.60	0.55	0.60
FOI PVM	0.50	0.50	0.50	0.56	0.72	0.64	0.64	0.58	0.67	0.69	0.78	0.58
FOI p1	0.50	0.50	0.50	0.50	0.56	0.61	0.56	0.50	0.56	0.50	0.50	0.50
FOI p2	0.50	0.50	0.33	0.47	0.58	0.72	0.58	0.67	0.78	0.79	0.69	0.75
FOI p3	0.50	0.50	0.50	0.50	0.56	0.61	0.61	0.56	0.50	0.56	0.50	0.42

AUC, area under the curve; GSUS, ultrasound in grayscale mode; PDUS, ultrasound in power Doppler mode; FOI, fluorescence optical imaging; PVM, PrimaVista Mode; p1–p3, FOI phases 1–3; MCP, metacarpophalangeal joint; PIP, proximal interphalangeal joint; DIP, distal interphalangeal joint.

TABLE 5 | Agreement rates (%; prevalence-adjusted bias-adjusted kappa) of FOI and GSUS (GSUS as standard of reference) vs. CE; FOI and GSUS (CE as standard of reference) for BL and FU examination.

		Group I				Group II				Group III			
		BL	kappa	FU	kappa	BL	kappa	FU	kappa	BL	kappa	FU	kappa
GSUS + FOI	PVM	79.5	0.59	49.6	−0.05	74.4	0.48	61.5	0.10	62.6	0.26	38.5	−0.22
	p1	83.8	0.68	27.3	−0.53	76.7	0.53	55.1	0.03	71.4	0.43	25.3	−0.48
	p2	76.1	0.52	49.6	0.01	74.4	0.48	55.1	−0.03	56.2	0.15	49.4	0.02
	p3	87.2	0.74	28.2	−0.48	91.0	0.81	58.9	0.00	69.8	0.40	23.6	−0.50
CE + FOI	PVM	75.9	0.52	56.4	0.13	82.7	0.65	82.0	0.64	66.5	0.33	72.5	0.45
	p1	91.3	0.83	88.9	0.78	80.8	0.62	91.0	0.82	85.2	0.70	92.9	0.85
	p2	71.2	0.42	52.9	0.06	80.8	0.62	75.6	0.51	52.8	0.05	53.3	0.08
	p3	95.2	0.90	89.7	0.79	100	1	92.3	0.85	88.8	0.74	88.5	0.77
CE + GSUS		85.6	0.71	30	−0.24	92.3	0.88	53.8	0.01	76.4	0.52	26.4	−0.42

Group I, diagnosed PsA after baseline assessment; group II, still suspected PsA; group III, diagnosed PsA; BL, baseline; FU, follow-up; CE, clinical examination; FOI, fluorescence optical imaging; PVM, FOI PrimaVista Mode; p1–p3, FOI phases 1–3; GSUS, ultrasound in grayscale mode.

In group III, agreement rates of GSUS and FOI ranged from 56.2 to 71.4% in 2011 and from 23.6 to 49.4% in 2014, respectively. Corresponding agreement rates in group II ranged from 74.4 to 91% in 2011, with the highest agreements found in p3, and from 55.1 to 61.5% in FU. Also in group I, GSUS and FOI showed lower agreement rates ranging from 27.3 to 49.6% in 2014 with p2 and PVM exhibiting the highest agreement rates. The best agreement rate was found for PIPV (p2 and PVM) with 88.9%.

Safety

No side effects to the FOI examination or to indocyanine green (ICG) were detected during the study.

DISCUSSION

As far as we know, this is the first study presenting FU data on FOI results in patients with PsA or rather early PsA. Since PsA – as chronic, progressive disease in the majority of patients – results in radiological damage in up to 47% of patients at a median interval of 2 years (26), there is a great need for an objective and sensitive screening tool. Thus, the aim of this study was to explore the value of FOI to distinguish between acute and chronic disease stages for screening purpose.

We found that newly detected joints by MSUS and FOI (PVM, p2) in FU were positively associated with the change of

diagnosis from suspected to confirmed PsA. These results match the findings of significantly increased number of joints with pathological findings in group I in FU, with the DIP joints being particularly affected.

The number of joints detected as affected in FOI p2 at the two study points differed significantly between the three groups ($p = 0.013$ at BL and FU) and between groups I and II at FU ($p = 0.010$). This indicates that FOI is able to distinguish between patients with clear and suspected PsA. Phase 2 seems to be most sensitive for this purpose, which underlines the importance of this phase for subclinical inflammation, as described previously (12).

Recent studies assumed that FOI p3 shows increased capillary permeability in which the dye ICG (indocyanine green) is more persistent than normal, which represents chronic changes that only develop in the course of disease (10, 27). This is consistent with our finding that patients with diagnosed PsA showed the highest prevalence of signal enhancement in FOI p3. Correspondingly, we found erosions in 43% of this group in the GSUS. Unlike group II with unchanged suspected PsA where almost no changes could be found in FOI p3, signal enhancement in p3 was three times more frequent than at the time of the baseline study in group I. Interestingly, the signal enhancements found at FU in this phase were mainly slight changes (grade 1). In case that only higher-grade changes (grade ≥ 2) had been

considered as an evaluation criterion, this information would have been lost, since only one joint in this cohort showed a higher-grade change in FOI p3 in the FU. This could be possibly taken into account for diagnostic and consequently further therapeutic decisions.

Comparable studies (10, 12) already described that especially the flooding in and the washing out of ICG may depend on an increased and dysregulated microcirculation, which leads to the assumption that phase 1 visualizes active inflammation. In contrast to Erdmann-Keding et al. (15), the group with unchanged suspected PsA did not show higher-grade changes in FOI p1. However, this may be explained by a falsification of the results due to a systematic therapy existing at the time of FU in these patients. Glimm et al. detected statistically significant reduction in FOI sum score (FOIAS – fluorescence optical imaging activity score) when they investigated FOI as a tool for therapy monitoring in patients with early and active rheumatoid arthritis (RA) under DMARD therapy in a 1-year FU period (10). Therefore, it is possible that our study may have found fewer changes in FOI phase 1, since 67% of the patients with unchanged suspected PsA already received systematic therapy at the time of FU (whereas only 29% received csDMARDs (conventional synthetic) and 23% bDMARDs (biologic) at baseline).

We found good to very good association of FOI and CE (swollen joints) with FOI p1 and p3, which shows the highest accordance for the groups II and III. This result is consistent with the findings of Werner et al., which showed highest agreement between FOI p1 and swollen and tender joints indicating that p1 displays joints with high clinical activity (9). The good agreement of FOI p3 and CE in group III can be explained by already existing chronic joint changes, which are reflected in the FOI in p3 as chronic capillary leakage. In group II, there were almost no changes in FOI p3 in clinically unaffected joints. This is in line with the findings of a systematic literature review (SLR) by Zabotti et al. presenting that the risk of PsA development in PsO patients with arthralgia was about two times greater than in subjects without arthralgia (28).

Disagreement of FOI p2 and CE results from a higher rate of positive findings in FOI (see also **Supplementary Data and Supplementary Table 1**). This may underline the importance of this phase for subclinical inflammation, which cannot yet be detected by clinical investigation. It is also consistent with the findings of Werner et al. who found positive findings in FOI in 45% of clinically asymptomatic joints (9). The visualization of changes in microcirculation and vascularization by FOI may enable the detection of a very early PsA disease state in a pre-subclinical phase – in transition to a clinical stage (29). This is underlined by the hypothesis that non-specific musculoskeletal symptoms in patients with psoriasis may actually represent a preclinical phase of PsA (30, 31). In addition, Faustini et al. reported that the risk for developing PsA was as high as 60% if patients had subclinical synovitis and symptoms related to arthralgia highlighting the importance to establish an early PsA diagnosis (32).

Unlike ultrasound, FOI examination can be performed by medical assistants and does not require the presence of a

medical physician. Although the analysis must be performed by a physician, it can be undertaken at a different time and thus offers flexibility. Even if the injection of ICG is necessary for the procedure of FOI, it has been shown that ICG is well tolerated and side effects (i.e., anaphylactic reaction) occur rarely (1:42,000) (33). FOI can therefore be regarded as a safe examination method and is also associated with a low expenditure of time. All these advantages of the FOI method allow an easy integration of the examination into the clinical routine.

Study limitations include the relatively low number of patients in this FU study. To further investigate FOI's ability to detect early PsA, larger-scale studies with several FU examinations are necessary. This study characterizes a pilot study to (further) explore the role of FOI as a screening tool for PsA development. Furthermore, patients of all three groups were under systemic therapy at the time of the FU, which implies that our findings might not reflect the “natural state” of disease. However, of the patients from group II who received systemic therapy at the time of FU, one-third received it exclusively for psoriatic skin lesions and another one-third for symptomatic joint pain. A further limitation of the study might have arisen from a possible interference of the results by osteoarthritis (OA), which might have led to false-positive results due to the inflammatory effect of (early) OA.

This work supports the findings of the baseline study and therefore provides further evidence that FOI is able to distinguish between acute and chronic disease stages. Hence, FOI can be considered as a useful screening tool for the early diagnosis of PsA. Since a delay in diagnosis impacts on long-term joint damage and functional disability (4, 5), its application in daily routine can help to diagnose early PsA in time to prevent progressive joint damage. An integration of this method as screening for prompt recognition of patients demanding a further referral can contribute to achieve this goal.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Local Medical Ethical Committee of the Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Germany. All patients provided informed consent to participate in the study. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JB, A-MG, JK, and SO made substantial contributions to the conception and design of the work, the acquisition, analysis, and interpretation of data for the work. JB, A-MG, GK, ME-K, G-RB, PH, JK, and SO were drafting the work and revising it critically

for important intellectual content. All authors provide approval for publication of the content and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

FUNDING

This study was supported by the BMBF (German Ministry for Education and Research) funded project "ArthroMark" subproject No. 7. The funding sources had no role in the design and conduct of the study, collection, management, analysis, and interpretation of the data, preparation, review, approval

of the manuscript, and decision to submit the manuscript for publication.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to acknowledge the study nurse Gabriela Schmittat for logistical and technical assistance.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.845545/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* (2018) 48:28–34.
- Hermann KG, Ohrndorf S, Werner SG, Finzel S, Backhaus M. Bildgebende verfahren bei psoriasisarthritis. *Z Rheumatol.* (2013) 72:771–8.
- Chimenti MS, Ballanti E, Perricone C, Cipriani P, Giacomelli R, Perricone R. Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways. *Autoimmun Rev.* (2013) 12:599–606. doi: 10.1016/j.autrev.2012.10.002
- Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond).* (2017) 17:65–70. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-65
- Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* (2015) 74:1045–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* (2005) 64(Suppl. 2):ii14–7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2017 May 25;376:2097]. *N Engl J Med.* (2017) 376:957–70.
- Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Mavarakis E. Management of psoriatic arthritis: early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun.* (2017) 76:21–37. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.009
- 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) 71:504–10. doi: 10.1136/annrheumdis-2010-148288
- Glimm A-M, Sprenger LI, Haugen IK, Mansmann U, Hermann S, Häupl 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) 21:209. doi: 10.1186/s13075-019-1989-5
- Meier R, Thuermel K, Noël 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) 270:176–85. doi: 10.1148/radiol.13130039
- Schmidt A, Glimm AM, Haugen IK, Hoff P, Schmittat G, Burmester GR, et al. Detection of subclinical skin manifestation in patients with psoriasis and psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging. *Arthritis Res Ther.* (2020) 22:192. doi: 10.1186/s13075-020-02277-x
- Wiemann O, Werner SG, Langer HE, Backhaus M, Chatelain R. The "green nail" phenomenon in ICG-enhanced fluorescence optical imaging - a potential tool for the differential diagnosis of psoriatic arthritis. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2019) 17:138–47. doi: 10.1111/ddg.13747
- Villani AP, Rouzard M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard MA, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 73:242–8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001
- Erdmann-Keding M, Ohrndorf S, Werner SG, Glimm AM, Burmester GR, Kokolakis G, et al. Fluorescence optical imaging for the detection of potential arthritis in comparison to musculoskeletal ultrasound. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2019) 17:913–21. doi: 10.1111/ddg.13931
- Prevo ML, Van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (1995) 38:44–8. doi: 10.1002/art.1780380107
- Cabrera S, Chinniah N, Lock N, Cains GD, Woods J. Inter-observer reliability of the PASI in a clinical setting. *Australas J Dermatol.* (2015) 56:100–2. doi: 10.1111/ajd.12280
- Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* (2003) 49:206–12. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00910-1
- Bozek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med.* (2017) 26:851–6. doi: 10.17219/acem/69804
- Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* (2001) 60:641–9.
- Wakefield RJ, D'Agostino MA, Iagnocco A, Filippucci E, Backhaus M, Scheel AK, et al. The OMERACT ultrasound group: status of current activities and research directions. *J Rheumatol.* (2007) 34:848–51.
- Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (2003) 48:955–62. doi: 10.1002/art.10877
- Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (2005) 52:733–43. doi: 10.1002/art.20939
- 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) 75:566–70. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345
- Bowers AJ, Zhou X. Receiver operating characteristic (ROC) area under the curve (AUC): a diagnostic measure for evaluating the accuracy of predictors of education outcomes. *J Educ Stud Placed Risk.* (2019) 24:20–46. doi: 10.1080/10824669.2018.1523734
- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis

- clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. (2003) 42:1460–8. doi: 10.1093/rheumatology/keg384
27. Kumar R, Sharma A, Dogra S. Prevalence and clinical patterns of psoriatic arthritis in Indian patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. (2014) 80:15–23. doi: 10.4103/0378-6323.125472
28. Zabotti A, De Lucia O, Sakellariou G, Batticciotto A, Cincinelli G, Giovannini I, et al. Predictors, risk factors, and incidence rates of psoriatic arthritis development in psoriasis patients: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Ther*. (2021) 8:1519–34. doi: 10.1007/s40744-021-00378-w
29. Köhm M, Zerweck L, Ngyuen PH, Burkhardt H, Behrens F. Innovative imaging technique for visualization of vascularization and established methods for detection of musculoskeletal inflammation in psoriasis patients. *Front Med (Lausanne)*. (2020) 7:468. doi: 10.3389/fmed.2020.00468
30. Eder L, Polachek A, Rosen CF, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis is preceded by a period of nonspecific musculoskeletal symptoms: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. (2017) 69:622–9. doi: 10.1002/art.39973
31. Batko B. Patient-centered care in psoriatic arthritis—a perspective on inflammation, disease activity, and psychosocial factors. *J Clin Med*. (2020) 9:3103. doi: 10.3390/jcm9103103
32. Faustini F, Simon D, Oliveira I, Kleyer A, Haschka J, Englbrecht M, et al. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis*. (2016) 75:2068–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208821
33. Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn*. (1989) 17:231–3. doi: 10.1002/ccd.1810170410

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Büttner, Glimm, Kokolakis, Erdmann-Keding, Burmester, Hoff, Klotsche and Ohrndorf. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Lebenslauf

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

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

Komplette Publikationsliste

Ausgewählte Top-Journal-Publikation

(1) Büttner J, Glimm A-M, Kokolakis G, Erdmann-Keding M, Burmester GR, Hoff P, Klotsche J, Ohrndorf S, **Follow-up comparison of fluorescence optical imaging with musculoskeletal ultrasound for early detection of psoriatic arthritis, *Frontiers in Medicine*.**

- Status: publiziert bei „Frontiers in Medicine“ (Front.Med. 9:845545; 2022) <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.845545>), Impact Factor (2020) 5,091

Abstracts und Poster

(SAT0407) Büttner J, Glimm A-M, Kokolakis G, Erdmann-Keding M, Burmester GR, Hoff P, Klotsche J, Ohrndorf S, **Follow-up examination for the detection of potential psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging – in comparison to musculoskeletal ultrasound.** Ann Rheum Dis, volume 79, supplement 1, year 2020, page 1151. EULAR 2020, Frankfurt am Main (virtuell). DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.4823.

- Abstract eingereicht beim European alliance for associations for Rheumatology (EULAR) 2020, zur Poster Session angenommen, Vortragende: **Juliane Büttner**

(DI.17) Büttner J, Glimm A-M, Kokolakis G, Erdmann-Keding M, Burmester GR, Hoff P, Klotsche J, Ohrndorf S, **Follow-up examination for the detection of potential psoriatic arthritis by fluorescence optical imaging – in comparison to musculoskeletal ultrasound.** DGRh 2020, München (virtuell).

- Abstract eingereicht beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2020, zur e-Poster-Lounge ausgewählt

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung der Doktorarbeit unterstützt haben.

Zunächst möchte ich meiner Erstbetreuerin PD Dr. med. Sarah Ohrndorf danken. Danke für deine unendliche Geduld, deine stete Unterstützung und die Motivation, niemals den Fokus zu verlieren. Meiner Zweitbetreuerin Dr. med. Anne-Marie Glimm möchte ich ebenfalls herzlich danken, die sich neben ihrer eigenen klinischen und wissenschaftlichen Arbeit stets die Zeit genommen hat, mich in allen Fragen, die beim Schreiben der Publikation aufgekommen sind, zu unterstützen.

Weiterhin möchte ich PD Dr. rer. nat. Jens Klotsche großen Dank aussprechen, der mich in allen statistischen Fragen stets unterstützt hat, immer ansprechbar war und niemals müde wurde, mir statistische Kniffe zu erläutern.

Ferner gilt mein Dank Dr. med. Magdalena-Erdmann-Keding, die mich sorgfältig in die gesamte Thematik eingeführt und mir hilfreiche Tipps für Organisation der Studie gegeben hat. Außerdem möchte ich mich ganz herzlich Dr. med. Georgios Kokolakis bedanken, der mir stets mit großer Herzlichkeit entgegengetreten ist und mich bei den dermatologischen Aspekten dieser Arbeit liebevoll unterstützt hat.

Außerdem 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. Vielen Dank für die geduldige Einführung in das XIRALITE-System mit seinen Programmen und der Mithilfe bei der Koordination der Patientenkonsultationen.

Zu guter Letzt gilt mein Dank all meinen Lieben. Allen voran meinem Partner Dimitri Tkatschenko, der für mich die größte Stütze ist, mich immer wieder motiviert und aufgebaut hat, wenn ich den Mut verloren habe und nie die Geduld verloren hat, wenn ich an Formatierungsschwierigkeiten zu verzweifeln drohte. Ich danke dir von ganzem Herzen, ohne dich hätte ich diese Dissertation niemals fertigstellen können. Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die stets an meiner Seite sind und mir das Medizinstudium und damit diese Dissertation möglich gemacht haben.