

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Fluoreszenzoptische Bildgebung  
in der Frühdiagnostik der Psoriasisarthritis –  
Vergleich mit klinischen Parametern und der Arthrosonographie

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

von

Magdalena Erdmann-Keding

aus Stettin

Datum der Promotion: 09.09.2016

***Beata, Krzysztof, Tim, Oliwia und Janina gewidmet***

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Abstrakt .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>X</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>XI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>XIV</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Geschichte der Psoriasis vulgaris.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Psoriasis vulgaris.....</b>	<b>1</b>
1.2.1 Epidemiologie .....	1
1.2.2 Ätiologie .....	2
1.2.3 Klinisches Bild.....	2
1.2.4 Komorbiditäten .....	5
<b>1.3 Psoriasisarthritis .....</b>	<b>6</b>
1.3.1 Psoriasisarthritis (PsA) .....	6
1.3.2 Ätiologie .....	6
1.3.3 Klinisches Bild.....	8
1.3.4 Komorbiditäten und Therapie.....	10
<b>1.4 Diagnostik.....</b>	<b>11</b>
1.4.1 Die CASPAR-Klassifikationskriterien .....	11
1.4.2 Röntgen.....	12
1.4.3 Arthrosonographie (B-Mode/GSUS, PD-Mode US) .....	15
1.4.4 Magnetresonanztomographie (MRT).....	16
1.4.5 Skelettszintigraphie.....	17
1.4.6 Fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI) .....	18
<b>1.5 Differentialdiagnose .....</b>	<b>18</b>
<b>1.6 Zielstellung der Arbeit.....</b>	<b>20</b>
<b>2 Patienten und Methoden .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Studiendesign .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2 Patientenkollektiv.....</b>	<b>21</b>
<b>2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Teilnahmebedingungen und organisatorischer Ablauf .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5 Untersuchungen .....</b>	<b>23</b>
2.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	23
<b>2.6 Messinstrumente.....</b>	<b>24</b>

2.6.1	BMI (Body Mass Index) .....	24
2.6.2	PASI (Psoriasis Area and Severity Index) .....	25
2.6.3	NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index).....	26
2.6.4	DAS28 (Disease Activity Score 28), klinische Untersuchung der Anzahl druckschmerzhafter (TJC) und geschwollener Gelenke (SJC) .....	28
2.6.5	DLQI (Dermatologischer Lebensqualitäts-Index) .....	28
2.6.6	HAQ (Health assessment questionnaire) .....	30
2.6.7	Visuelle Analogskala.....	31
2.6.8	Röntgen.....	31
2.6.9	Arthrosonographie.....	31
2.6.10	FOI – Fluoreszenzoptische Bildgebungsverfahren (Xiralite®-System).....	32
<b>2.7</b>	<b>Statistik .....</b>	<b>37</b>
2.7.1	Sensitivität, Spezifität.....	37
2.7.2	Übereinstimmungsraten .....	37
2.7.3	Statistische Auswertung.....	37
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
3.1	Studienpopulationen .....	39
3.2	Ausprägung der Haut- und Gelenkbeteiligung .....	41
3.2.1	PASI und NAPSI .....	41
3.2.2	Klinische Untersuchung (TJC, SJC und DAS28) .....	42
3.2.3	Bestimmung der Krankheitsaktivität mit visueller Analogskala (VAS) .....	42
3.2.4	Laborchemische Untersuchung.....	42
3.3	Die kardiovaskulären Risikofaktoren.....	43
3.4	Pathologische Veränderungen der Gelenke – Vergleich der Methoden .....	44
3.5	Häufigkeiten der befallenen Gelenke .....	51
3.6	Gelenksbefallsmuster für beide Kohorten – Summation der Häufigkeiten.....	52
3.7	Sensitivität und Spezifität von FOI im Vergleich zur Arthrosonographie .....	54
3.8	Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie .....	61
3.9	Korrelation .....	67
3.10	Bildbeispiele zu Arthrosonographie und FOI .....	69
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>73</b>
4.1	Epidemiologie und Diagnostik der PsA .....	73
4.2	Charakteristika der Population .....	74
4.2.1	Systemische Therapie bei PsA.....	74
4.2.2	PASI und NAPSI bei PsA.....	75
4.2.3	Lebensqualität bei PsA .....	78
4.2.4	Entzündungsparameter bei PsA .....	79
4.2.5	Adipositas und Komorbiditäten .....	80
4.3	Validierung von FOI .....	82
4.3.1	Vergleich der Methoden .....	82
4.3.2	Stärken und Schwächen der Studie .....	90
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>92</b>

<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>107</b>
7.1	Eidesstattliche Versicherung .....	107
7.2	Curriculum Vitae .....	108
7.3	Publikationsliste .....	109
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>110</b>

# **Abstrakt**

## **Einleitung**

Die Psoriasisarthritis (PsA) ist eine chronische entzündliche Gelenkerkrankung. Die frühe Diagnostik der PsA stellt eine Herausforderung, besonders in frühen Stadien der Erkrankung, dar. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung der FOI in der Diagnostik der PsA im Vergleich zu klinischen Parametern und zur Arthrosonographie, insbesondere in Hinblick auf ein frühes Stadium der PsA.

## **Methodik**

66 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und drei Kohorten zugeordnet. Die Patienten (n=60) mit Psoriasis der Haut und Schmerzhaftigkeit und/oder Schwellung der Gelenke wurden in zwei Kohorten unterteilt. Die erste Kohorte umfasste Patienten mit gesicherter PsA (n=26), nach den CASPAR-Kriterien, die zweite Kohorte Patienten mit dem Verdacht auf PsA (n=34). Die dritte Kohorte (Kontrollkohorte, n=6) enthielt Patienten mit einer reinen Psoriasis der Haut. Neben klinischen Haut- und Gelenkscores wurden auch laborchemische Parameter erhoben. An der beschwerdeführenden Hand wurde ein Gelenkulterschall von dorsal und palmar (im B-Mode und Power Doppler-Mode) durchgeführt. Die FOI-Untersuchung erfolgte mit Hilfe des Xiralite-Systems X4 (Mivenion GmbH, Berlin). Für die Auswertung wurden drei Phasen der Untersuchung (FOI-P1 bis P3) differenziert und nach dem Schweregrad der Anreicherung (Grad 1-3) unterschieden.

## **Ergebnisse**

Die arthrosonographischen und die FOI-Untersuchungen zeigten häufiger pathologische Veränderungen, insbesondere mit einem Befall der DIP-Gelenke, als die klinische Untersuchung. Bei den FOI-Untersuchungen wurden häufiger Veränderungen in PIP- und DIP-Gelenken detektiert. Dagegen zeigte die Arthrosonographie häufiger Veränderungen in Hand- und MCP-Gelenken. Bei Patienten mit einer gesicherten PsA traten bei den FOI-P3-Untersuchungen häufiger pathologische Untersuchungsbefunde (Grad 2–3) auf, während bei Patienten mit einem Verdacht auf PsA häufiger Anreicherungen in FOI-P1-Untersuchungen auffielen. In der gesicherten PsA-Kohorte waren vorwiegend

die MCP-Gelenke befallen, in der Kohorte mit Verdacht auf PsA dagegen Hand- und DIP-Gelenke. In der Kontrollkohorte lediglich ein MCP- und ein PIP-Gelenk zeigten pathologische Aktivität (Grad 2), Grad 3 wurde nicht gefunden. Wir fanden moderate Übereinstimmungsraten zwischen US und FOI, allerdings zeigten mehr Patienten einen milden Befall (Grad 1) im B-Mode US. Bei Verwendung des B-Mode US als Referenzmethode diagnostizierten FOI-P1- und FOI-P3-Untersuchungen in beiden Kohorten eine Entzündung (Synovitis und Tenosynovitis) mit hoher Spezifität und geringerer Sensitivität.

### **Schlussfolgerung**

FOI ist eine zuverlässige Methode zur Detektion von entzündlichen Veränderungen in den Gelenken der Hände bei PsA. Die Unterschiede zwischen der frühen und chronischen PsA weisen darauf hin, dass die FOI hilfreich sein kann, frühe Stadien zu detektieren. Aufgrund der schnellen und einfachen Durchführung und der leichten Beurteilbarkeit der Methode eignet sich die FOI-Untersuchung zur Detektion von frühen PsA-Stadien auch im dermatologischen Setting.

## **Abstract**

### **Objective**

Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory disease. Even today the diagnosis of PsA can be challenging, especially in early stages of the disease. The aim of this study was to compare FOI in patients suffering from PsA and suspected PsA with musculoskeletal US and clinical examination, and furthermore to investigate the impact of FOI in the detection of inflammation in PsA, especially focusing on the early diagnosis of PsA.

### **Patients and methods**

66 Patients were included into the study and built three cohorts. Patients (n=60) with plaques-psoriasis and tenderness and/or swelling of joints were separated into confirmed PsA (n=26), by CASPAR-criteria, and suspected PsA (n=34) groups. Six Patients with only plaques-psoriasis built control cohort. Skin, laboratory and clinical data were evaluated. GSUS/PDUS of the clinically dominant hand were performed from the dorsal and palmar side. For FOI examination, we used Xiralite X4 device (Mivenion GmbH, Berlin). FOI examination of both hands was done standardized by the analysis of predefined phases 1 to 3 (P1 to P3).

### **Results**

GSUS, PDUS and FOI examinations detected more inflammatory changes with prominent findings in the DIP joints than clinical examination. FOI was more sensitive in the detection of inflammation in PIP and DIP joints, whereas US showed more synovial inflammation in the wrists and MCP joints. Patients with confirmed PsA showed more pathological findings in Phase 3 (P3) in FOI, while suspected PsA-patients did in Phase 1 (P1). In confirmed PsA-group, affected joints with moderate activity, were typically MCP joints, while in suspected PsA more wrists and DIP joints were involved by FOI. Control cohort (Ps without joint involvement) showed less pathological changes, only one MCP and one PIP joint showed pathological findings which referred to grade 2; grade 3 could not be detected at all. We found moderate agreement rates between US and FOI, however more patients showed milder affection by GSUS. Using GSUS and PDUS as a reference method Phase 1 and 3 detected synovial inflammation and tenosynovitis with high specificity and lower sensitivity.

**Conclusion**

FOI is a valuable additional method, which might be especially helpful to detect pathological findings in PsA. The differences between the confirmed and suspected groups indicate that FOI is helpful in the detection of an early stage of PsA. Due to its easy and fast applicability and simple evaluation FOI should therefore become a routine diagnostic instrument in the early diagnosis of PsA in dermatological setting.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 – Typische scharf begrenzte erythemosquamöse Plaques bei Psoriasis vulgaris (14).....	3
Abbildung 1.2 – Psoriasis palmoplantaris und Psoriasis guttata (14).....	4
Abbildung 1.3 – Nagelpsoriasis (14).....	5
Abbildung 1.4 – Hand eines Patienten mit PsA.....	9
Abbildung 1.5 – Röntgenaufnahmen der Hände eines PsA-Patienten (75) .....	14
Abbildung 1.6 – Röntgenaufnahme der Hand eines PsA-Patienten (76) .....	14
Abbildung 1.7 – Arthrosonographische Darstellung eines Metacarpophalangealgelenks (MCP) bei bekannter Psoriasisarthritis (82) .....	16
Abbildung 2.1 – NAPS: Aufteilung des Nagels in vier Quadranten (14).....	27
Abbildung 2.2 – Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (DLQI)(14, 102) .....	30
Abbildung 2.3 – Visuelle Analogskala zur Einschätzung der Schmerzaktivität (106)....	31
Abbildung 2.4 – Xiralite®-System (96, 112) .....	33
Abbildung 2.5 – FOI in PsA (96).....	36
Abbildung 3.1 – Gelenksbefallsmuster (Synovitis) für beide Kohorten – Summation der mit den verschiedenen Methoden ermittelten Häufigkeiten .....	53
Abbildung 3.2 – Korrelation zwischen den positiven Befunden der Arthrosonographie (B-Mode) und FOI-P2 (alle Patienten),.....	67
Abbildung 3.3 – Korrelation zwischen den schmerzhaften Gelenken in der klinischen Untersuchung und FOI-P2 (alle Patienten) .....	67
Abbildung 3.4 – Bildbeispiele für Befunde in der Arthrosonographie bei PsA bzw. Verdacht auf PsA .....	70
Abbildung 3.5 – Bildbeispiele für Befunde in der FOI bei PsA bzw. Verdacht auf PsA. ....	72

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 – CASPAR-Klassifikation der PsA(68, 69).....	12
Tabelle 1.2 – Differentialdiagnosen der Psoriasisarthritis mit Charakteristika der Erkrankungen (97).....	19
Tabelle 2.1 – PASI-Bogen .....	26
Tabelle 3.1 – Charakteristika der PsA - Studienpopulation (n=60 Patienten) .....	39
Tabelle 3.2 – Haut- und Gelenkbeteiligung in Kohorte 1 (n=26) und Kohorte 2 (n=34)	41
Tabelle 3.3 – Übersicht über die Risikofaktoren für das metabolische Syndrom .....	43
Tabelle 3.4 – Häufigkeit pathologischer Veränderungen bei der klinischen Untersuchung, sowie im B-Mode US, PD-Mode US und FOI (P1, P2, P3), Grad 1-3, für Handgelenke (HG), MCP, PIP und DIP im Gesamtkollektiv (n=60 Patienten) .....	45
Tabelle 3.5 – Häufigkeit pathologischer Veränderungen bei der klinischen Untersuchung, sowie im B-Mode US, PD-Mode US und FOI (P1, P2, P3), Grad 1-3, für Handgelenke (HG), MCP, PIP und DIP in Kohorte 1 (n=26 Patienten) .....	46
Tabelle 3.6 – Häufigkeit pathologischer Veränderungen bei der klinischen Untersuchung, sowie im B-Mode US, PD-Mode und FOI (P1, P2, P3), Grad 1-3, für Handgelenke (HG), MCP, PIP und DIP in Kohorte 2 (n=34 Patienten).....	46
Tabelle 3.7 – Häufigkeit der Detektion pathologischer Veränderungen Grad 2–3 in Kohorte 1 (n=26 Patienten) und Kohorte 2 (n=34 Patienten).....	48
Tabelle 3.8 – Pathologische Veränderungen Grad 2–3 in FOI-P1, -P2 und -P3 für die Kontrollkohorte (n=6 Patienten).....	50
Tabelle 3.9 – Vergleich der Anzahl detektierter Fälle von Synovitis Grad 1–3 an Handgelenken, MCP (2–5), PIP (2–5), DIP (2–5) mit verschiedenen bildgebenden Verfahren.....	51
Tabelle 3.10 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (B-Mode US) von dorsal oder palmar für die Diagnose einer Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP, DIP bei Patienten der Kohorte 1 (n=26)...	54

Tabelle 3.11 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (PD-Mode US) für die Diagnose einer Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP, DIP bei Patienten der Kohorte 1 (n=26) .....	55
Tabelle 3.12 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (B-Mode US) von dorsal oder palmar für die Diagnose einer Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP, DIP bei Patienten der Kohorte 2 (n=34)...	56
Tabelle 3.13 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (PD-Mode US) für die Diagnose einer Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP, DIP bei Patienten der Kohorte 2 (n=34) .....	57
Tabelle 3.14 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (B-Mode US) von dorsal oder palmar für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken und MCP bei Patienten der Kohorte 1 (n=26) .....	58
Tabelle 3.15 - Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (PD-Mode US) für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken und MCP bei Patienten der Kohorte 1 (n=26).....	58
Tabelle 3.16 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (B-Mode US) von dorsal oder palmar für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken und MCP bei Patienten der Kohorte 2 (n=34) .....	59
Tabelle 3.17 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (PD-Mode US) für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken und MCP bei Patienten der Kohorte 2 (n=34).....	60
Tabelle 3.18 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode für eine Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP und DIP in der Kohorte 1 (n=26 Patienten).....	61
Tabelle 3.19 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode für eine Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP und DIP in der Kohorte 1 (n=26 Patienten).....	62
Tabelle 3.20 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode für eine Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP und DIP in der Kohorte 2 (n=34 Patienten).....	62
Tabelle 3.21 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode für eine Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP und DIP in der Kohorte 2 (n=34 Patienten).....	63

Tabelle 3.22 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode für eine Tenosynovitis in Handgelenken und MCP in der Kohorte 1 (n=26 Patienten)	64
Tabelle 3.23 - Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode für eine Tenosynovitis in Handgelenken und MCP in der Kohorte 1 (n=26 Patienten)	64
Tabelle 3.24 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode für eine Tenosynovitis in Handgelenken, und MCP in der Kohorte 2 (n=34 Patienten)	65
.....	65
Tabelle 3.25 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode für eine Tenosynovitis in Handgelenken und MCP in der Kohorte 2 (n=34 Patienten)	66

## Abkürzungsverzeichnis

$\gamma$ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
BMI	Body mass index
BSA	Body Surface Area
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CCM	Campus Charité Mitte
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease activity score 28
DIP	distales Interphalangealgelenk
DLQI	Dermatologischer Lebens-Qualitäts-Index
FOI	Fluoreszenzoptische Bildgebung/ Bildgebungsverfahren/ (Fluorescence optical imaging)
GSUS	Greyscale Ultrasound, B-Bild -Ultraschall
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Human leukocyte antigen
HWS	Halswirbelsäule
ICG	Indozyaningrün
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
IL	Interleukin
LED	Leuchtdioden/ Leuchtstoffröhre
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MMP	Matrix-Metallproteinase

MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NSAR	Nicht-stereoidales Antirheumatikum
P1	Phase 1
P2	Phase 2
P3	Phase 3
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDUS	Power Doppler Ultraschall
PIP	proximales Interphalangealgelenk
PsA	Psoriasisarthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
SJC	Anzahl geschwollener Gelenke (engl. swollen joint count)
TcDP	550 MBq 99mTc-Phosphonatkomplex
TJC	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (engl. tender joint count)
TLR	Toll Like Receptor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
US	Ultraschall
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte der Psoriasis vulgaris

Im Alten Testament wurden Psoriasis vulgaris und Lepra als eine gemeinsame Erkrankung betrachtet. Griechische Ärzte in der Antike waren überzeugt, dass die sogenannte Psora aus dem Ungleichgewicht von Körpersäften und vor allem aus schwarzgalligen Säften entsteht. Aulus Cornelius Celsus (25 v. Chr. bis 50 n. Chr.) beschrieb verschiedene Formen von Exanthenen, die entweder einen Körperteil oder den ganzen Körper betrafen. Erst im 19. Jahrhundert wurden die Lepra und die Psoriasis vulgaris als zwei verschiedene Erkrankungen differenziert. Das *Mycobacterium leprae* wurde als Lepra-auslösender Erreger identifiziert. 1860 stellte Ferdinand von Hebra eine exakte Beschreibung der Psoriasis vor. Heinrich Köbner beschrieb in seinem Vortrag über die „Ätiologie der Psoriasis“ erstmals, dass diese Erkrankung an verletzten Hautarealen häufiger auftritt („Köbner Phänomen“). Heinrich Auspitz führte den Begriff der Parakeratose ein und definierte das „Auspitz Phänomen“. Im 20. Jahrhundert wurden die Ätiologie der Erkrankung und zahlreiche Therapieoptionen untersucht (1).

## 1.2 Psoriasis vulgaris

### 1.2.1 Epidemiologie

Psoriasis vulgaris ist eine entzündliche Erkrankung der Haut mit systemischen Komponenten. Die Erkrankung ist durch entzündliche Zellinfiltration, Hyperproliferation von Zellen der Epidermis sowie durch dilatierte Mikrogefäße (Endothelgefäße) charakterisiert (2). Die Prävalenz der Erkrankung liegt weltweit bei 0,1–3% und zeigt regional große Unterschiede. Am häufigsten tritt die Erkrankung in Skandinavien auf mit einer Prävalenz von ca. 3%. Bei den Einwohnern in Japan oder in Indien ist sie dagegen eine Rarität (3). Für die Erstmanifestation werden zwei Altersgipfel (15–20 Jahre, über 55 Jahre) beschrieben. Man unterscheidet zwei Typen der Psoriasis. Der Typ 1 tritt familiär gehäuft bei Personen unter 40 Jahren auf und weist einen eher schweren Verlauf auf. Dagegen handelt es sich beim Typ 2 um eine sporadisch auftretende Erkrankung bei Personen über 40 mit einem milderem Verlauf (3, 4).

### 1.2.2 Ätiologie

75% der Patienten sind vom Typ 1 der Psoriasis betroffen. Die Erkrankung korreliert mit dem Auftreten des Human leucocyte antigen-(HLA) -Cw6 (3). Der Marker ist in 85,7% der Patienten mit dem Typ 1 und nur in 14,7% der Patienten mit Typ 2 Psoriasis nachweisbar (5). Die Ursache der Erkrankung ist immer noch nicht vollständig geklärt. Genetische, immunologische und Umweltfaktoren spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese. In der Vergangenheit wurden 26 Gen-Loci identifiziert, deren Mutation bzw. Polymorphismus die Entstehung einer Psoriasis vulgaris begünstigt (6-8). CD4<sup>+</sup>-T-Zellen werden durch Makrophagen und dendritische Zellen der Haut aktiviert und spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese. TNF- $\alpha$  erhöht die Anzahl proinflammatorischer Zytokine (zB. IL-1, IL-6, IL-8, NF-kappa B) in den psoriatischen Läsionen. TNF- $\alpha$  begünstigt zum einen die Apoptose durch die Bindung an den TNF- $\alpha$ -Rezeptor, zum anderen sind die psoriatische Plaques hyperproliferativ durch den Anstieg des TNF- $\alpha$  (9). TNF Ligand 1A als ein Teil der TNF- $\alpha$  Familie ist bei Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu Patienten mit atopischer Dermatitis erhöht (10). Insbesondere Th17-Zellen und Zytokine der IL-17-Familie sind bei der Immunpathogenese vieler Autoimmunerkrankungen und auch bei der Psoriasis von Bedeutung, deren Produktion wird von TNF- $\alpha$  begünstigt (11). Th17-Zellen produzieren IL-17A, IL-17F, IL-21 und IL-22. IL-23 stimuliert Th17-Zellen zur Proliferation. Die durch Th17-Zellen produzierten Zytokine IL-17 und IL-22 beeinflussen die Expression des IL-23 (12). Am Ende steht eine chronische sich selbst erhaltende Entzündungsreaktion. Anti-TNF- $\alpha$  Therapie führt zur Abnahme der Zahl von Th17-Zellen.

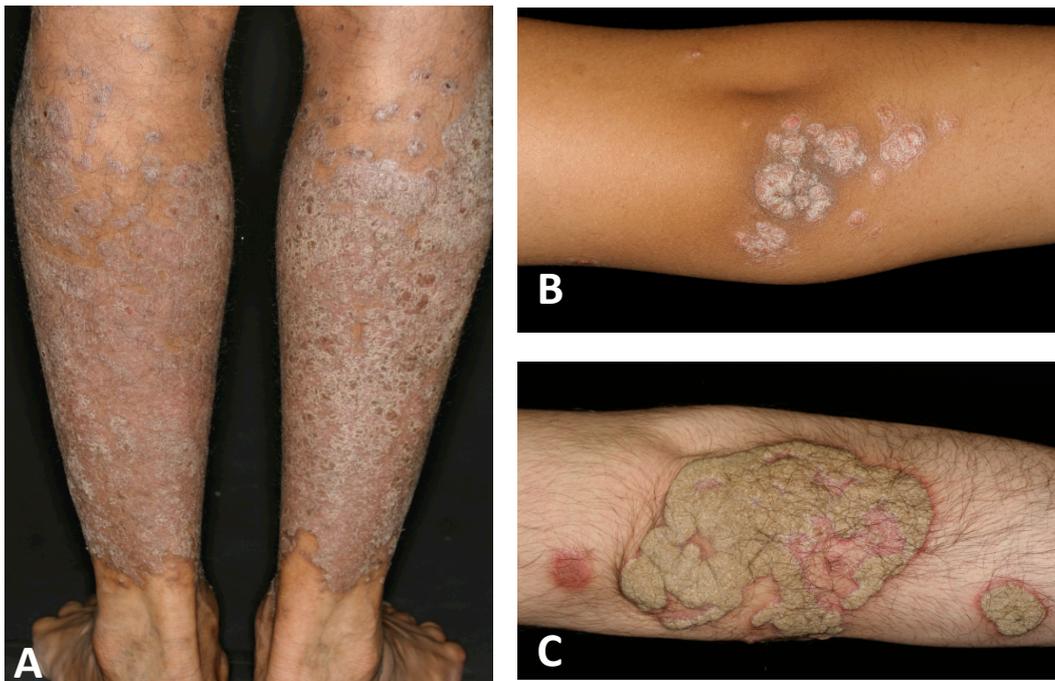
### 1.2.3 Klinisches Bild

Die Psoriasis vulgaris ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung. Bei schweren Verlaufsformen treten eine generalisierte Rötung (Erythrodermie) und/oder Pustulationen (Psoriasis pustulosa) auf (3). Am häufigsten kommt die Plaque-Psoriasis vor, die durch scharf begrenzte erythematosquamöse Plaques charakterisiert ist, die Monate bis Jahre persistieren können. Prädilektionsstellen sind die Kopfhaut, die Ellenbogen, der Bauchnabel, die Kniescheiben sowie retroaurikuläre und sakrale Bereiche (Abb. 1.1 a, b, c). Bei der Psoriasis vulgaris werden folgende Formen unterschieden (13):

- **Psoriasis guttata** – Bei dieser Form finden sich am gesamten Integument verteilte 0,5–1 cm große Effloreszenzen. Sie tritt häufig im Zusammenhang mit Infektionen

(z. B. Streptokokken) auf. Die Psoriasis guttata ist besonders häufig im Kindersalter (siehe Abb. 1.2 b).

- **Psoriasis intertriginosa** – Die Effloreszenzen sind in den großen Hautfalten lokalisiert. Die Axillen, die Leistenregion und die Perianalregion können befallen sein.
- **Psoriasis inversa** – Bei dieser Form sind die Hautveränderungen an den Beugen der großen Gelenken lokalisiert
- **Generalisierte pustulöse Psoriasis** – Bei dieser Form kommt es zu generalisierten oder lokalisiert verteilten Effloreszenzen mit Ausbildung von Pusteln (Psoriasis pustulosa).
- **Psoriasis palmoplantaris pustulosa** – Diese Form wird durch ausschließlich an den Handflächen und/oder Fußsohlen auftretende Pusteln charakterisiert (siehe Abb. 1.2 a).



**Abbildung 1.1 – Typische scharf begrenzte erythematosquamöse Plaques bei Psoriasis vulgaris (14)**

A. Typische psoriatische Plaques mit groblamellärer, silbriger Schuppung an beiden Unterschenkeln

B. Typische psoriatische Plaques am Ellenbogen. Charakteristisch ist eine scharfe Begrenzung der psoriatischen Plaque und eine groblamelläre Schuppung, moderates Erythem und moderate Infiltration.

C. Typische psoriatische Plaque an der Streckseite des Ellenbogens, einer der Prädilektionsstellen der Plaque-Psoriasis. Scharf begrenzte erythematosquamöse Plaque.



**Abbildung 1.2 – Psoriasis palmoplantaris und Psoriasis guttata (14)**

A. Psoriasis palmoplantaris pustulosa – Flächige, scharf begrenzte leichte erythematöse psoriatische Plaques an den Fußsohlen (auch an den Handflächen möglich). An der Fußsohle sind multiple bräunliche Krusten, Maculae und sterile Pusteln zu erkennen.

B. Psoriasis guttata – An den beiden unteren Extremitäten multiple scharf begrenzte erythematöse Maculae, Papeln und Plaques mit groblamellärer Schuppung.

Die Krankheit manifestiert sich zu Beginn meist an der Haut (67% der Patienten) (15). Die weiteren Manifestationsorte sind Gelenke, Sehnen und Nägel. Der Schweregrad der Hautbeteiligung bei der Psoriasis vulgaris wird häufig mittels des PASI-(Psoriasis Area and Severity Index)-Scores), des PGA (Physician Global Assessment) sowie der BSA (Body Surface Area) ermittelt. Der PASI-Score wurde 1978 entwickelt. Der maximal erreichbare Wert beim PASI beträgt 72 Punkte (16).

Nagelveränderungen kommen mit einer Prävalenz von 10–55% bei Psoriasis-Patienten vor (17). Die Nägel sind bei Patienten mit Psoriasisarthritis (PsA) häufiger betroffen, die Prävalenz wird mit bis zu 87% angegeben (18, 19). Die Anwesenheit von Nagelveränderungen gilt als eines der Diagnosekriterien für die Erkrankung. Die auftretenden Veränderungen werden in Nagelbett- und Nagelmatrixpsoriasis unterteilt (siehe Abb. 1.3). Zu den Nagelmatrixveränderungen gehören Tüpfelnägel, Leukonychie, Onychodystrophie sowie rote Flecken in der Lunula. Bei der Nagelbettpsoriasis treten Ölflecken, Onycholyse, Splitterblutungen sowie subungualen Hyperkeratosen auf (20). Charakte-

ristisch ist der gleichzeitige Befall mehrerer Nägel beider Hände und/oder Füße. Leichte Veränderungen wie Tüpfelnägel und Ölflecken treten mit einer Häufigkeit von 60–70% auf (18). Die "komplette Nageldystrophie" kommt bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit schwerer Psoriasis vor (21). Die Nagelveränderungen können mittels des NAPSI- (Nail Psoriasis Severity Index)-Scores quantifiziert werden (20).



**Abbildung 1.3 – Nagelpsoriasis (14)**

A. Typische psoriatische Nagelveränderungen. Gut erkennbar ist die krümelige Onychodystrophie

B. Psoriatische Fingernagelveränderungen – Subunguale und unguale Nagelveränderungen. Ölflecken, Tüpfel. Befall des Nagelwalls (Paronychium).

#### 1.2.4 Komorbiditäten

Die Psoriasis wird mit dem Auftreten verschiedener Begleiterkrankungen assoziiert (22). Epidemiologische Studien in den USA, Europa und Japan zeigen, dass Patienten mit Psoriasis vulgaris häufiger an einem metabolischen Syndrom leiden als Patienten mit anderen Hauterkrankungen (z. B. malignes Melanom) (23). Das Risiko an einem metabolischen Syndrom zu erkranken, steigt mit dem Alter an. Die Inzidenzrate in den USA beträgt bis 25% und in Japan ca. 18% (2). Darüber hinaus liegen kardiovaskulären Erkrankungen ähnliche pathogenetische Mechanismen zugrunde wie der Psoriasis vulgaris. Die Th1- und Th17-Achse, die in der Pathogenese der Schuppenflechte eine bedeutende Rolle spielt, ist auch an der Entstehung einer Atherosklerose und Thrombose beteiligt. Die chronischen Entzündungsprozesse bei der Psoriasis haben einen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko (24). Dadurch stellt die Schuppenflechte einen eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar (23). In einer Studie von Sommer et al. trat Bluthochdruck häufiger bei Patienten mit Schuppenflechte als bei Patienten mit malignem Melanom Stadium I auf (23). Mehrere

Studien belegen, dass ein Myokardinfarkt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bei Psoriatikern häufiger vorkommt (25, 26). Bei Patienten mit Psoriasis guttata und Plaque-Psoriasis wurde ein Apolipoprotein E Gen-Polymorphismus, der stark mit einer Hyperlipidämie korreliert, gefunden (27). Eine Assoziation zwischen Psoriasis und einem erhöhten Body Mass Index (BMI) wird diskutiert. Ein hoher BMI scheint ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer Psoriasis zu sein. Studien aus Deutschland belegen darüber hinaus, dass Psoriatiker ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus haben (2).

## **1.3 Psoriasisarthritis**

### **1.3.1 Psoriasisarthritis (PsA)**

Die PsA ist eine chronische, immunologisch bedingte Gelenkerkrankung, die zur Gruppe der Spondyloarthritiden gehört (28, 29). Die Erkrankung ist durch die Abwesenheit von Rheumafaktoren, (häufig) fehlenden Entzündungszeichen im Blut sowie fehlenden Antikörpern charakterisiert (30). Die PsA tritt typischerweise zwischen dem 30.–50. Lebensjahr auf (15). Die Prävalenz der Erkrankung wird in der Literatur mit 0,04–1,2% angegeben, erreicht laut einiger Studien in Europa und Nord-Amerika aber bis zu 3%. Patienten mit Psoriasis der Haut sind zu 5–48% auch von einer PsA betroffen. Die Prävalenz hängt von den untersuchten Patienten, von der Definition der Erkrankung sowie vom geographischen Gebiet ab (31). Nach Reich et al. entwickeln ca. 20% der Patienten mit Psoriasis vulgaris eine PsA (32, 33). Männer und Frauen erkranken etwa gleich häufig (15).

### **1.3.2 Ätiologie**

Die Ätiologie der PsA ist multifaktoriell, wobei die genetische Disposition sowie Umweltfaktoren einen großen Einfluss haben, entscheidend ist das Vorhandensein einer Psoriasis der Haut. Zu den Faktoren, die die Erkrankung begünstigen, gehören Rauchen, Alkohol, hoher BMI im Alter von 18 Jahre, sowie Infektionen durch gram-positive Bakterien wie Streptokokken oder durch Retroviren wie Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Parvovirus 19, Hepatitis-C-Virus (HCV) (34–36). Darüber hinaus spielt Stress eine große Rolle bei der Entwicklung von Haut- und Gelenkveränderungen, obwohl die genauen neuroendokrinen Mechanismen noch nicht vollständig aufgedeckt wurden (37).

Bei der PsA spielen zellvermittelte und humorale Defekte eine Rolle. Die T-Lymphozyten, vor allem CD8<sup>+</sup>-T-Zellen aber auch CD4<sup>+</sup>-T-Zellen, werden durch Antigen-präsentierende Zellen aktiviert. Die aktivierten T-Lymphozyten wandern in die Haut und Gelenke ein und lösen im Rahmen von chronischen Entzündungsreaktionen die Freisetzung von Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) und IL-6 aus. TNF- $\alpha$  stimuliert den TLR-2 (Toll like Receptor) Signalweg in Fibroblasten mit Translokation des Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF- $\kappa$ B) und folgender Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen und MMP (Matrix-Metalloproteinase). Die Fibroblastenaktivierung fördert die Entstehung einer Fibrose, die zur Gelenksteifigkeit beitragen kann (12). TLR-2 und TLR-4 sind für die Produktion von MMP essentiell. Möglicherweise spielen MMP eine wichtige Rolle bei der Gelenkentzündung sowie bei der Gewebsdestruktion (38). Die Veränderung der Expression der verschiedenen Zytokine verursacht eine Vielzahl sekundärer Prozesse (z. B. Neoangiogenese). Dabei werden verschiedene Zellen wie Keratinozyten, Synoviozyten, Osteoblasten, Fibroblasten, Endothelzellen aktiviert, die nachfolgend chemoattraktive Mediatoren freisetzen, die wiederum die Migration weiterer Entzündungszellen (z. B. Neutrophile) fördern. Die Neoangiogenese tritt bevorzugt in frühen Stadien der PsA auf. TNF- $\alpha$  stimuliert die Produktion von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Im Synovialgewebe von PsA-Patienten wurde eine erhöhte Expression von VEGF und des VEGF-Rezeptors nachgewiesen (38). Durch T-Zellen und Fibroblasten und deren Interaktion mit Receptor Activator of NF- $\kappa$ B (RANK), RANK-Ligand (RANKL), TNF- $\alpha$  und IL-1 wird die Osteoklastengengese aktiviert, was zur Knochenresorption führt (12). In der Synovia wurden vermehrt Zytokine wie IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-10 sowie IL-1, IL-6, IL-8 und IL-13 gefunden. Th17-Zellen produzieren IL-17 und IL-22. Erhöhte IL-22-Konzentrationen in der Gelenkflüssigkeit induzieren die Proliferation von Synoviozyten (38). Bisher ging man davon aus, dass IL-22 ausschließlich von Th17-Zellen produziert wird, neue Studien beweisen jedoch, dass spezielle CD4<sup>+</sup>-Zellen für die IL-22-Produktion verantwortlich sind. Diese sogenannten Th22-Zellen werden von IL-23 aktiviert. Benham et al. fanden einen erhöhten Anteil von IL-17<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>- sowie IL-22<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-T-Zellen im peripheren Blut von PsA-Patienten. IL-23 führt bei der Psoriasis vulgaris und bei der PsA zur Proliferation von IL-17- und IL-22-produzierenden Zellen. Die IL-17<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>- und IL-22CD4<sup>+</sup>-T-Zellen zeigen eine gesteigerte Expression des IL-23-Rezeptors (IL-23R). Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Anzahl von IL-23R<sup>+</sup>-Zellen und der An-

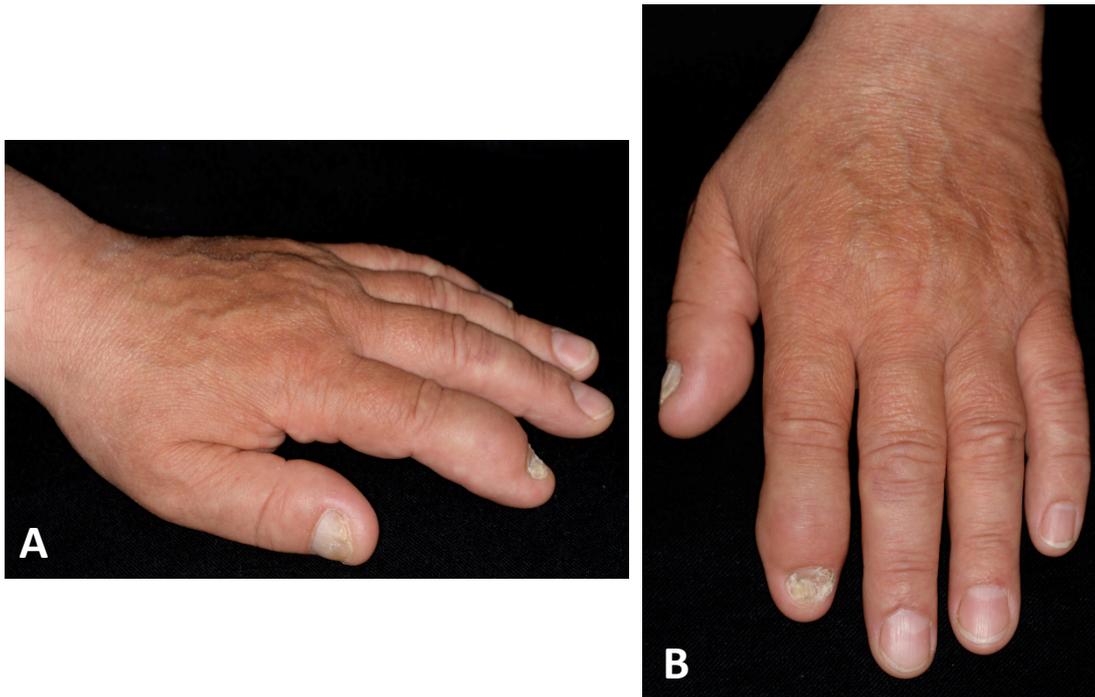
zahl an IL-17- und IL-22-produzierenden T-Zellen. Die Th17-Th22-IL-23 Achse spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese sowohl der Psoriasis vulgaris als auch der PsA (39). Spezielle Subtypen der PsA zeigen eine Assoziation zu bestimmten Genen. HLA-B38 und HLA-B39 sind häufig bei der peripheren PsA zu finden, HLA-B27 ist typisch für Patienten mit Spondylitis (40). Verschiedene HLA-Kombinationen, wie HLA-B39, HLA-B27 und HLA-DR7 sowie HLA-DQw3 in Abwesenheit von HLA-DR7 scheinen bei progredienten Formen der PsA eine wichtige Rolle zu spielen. HLA-B22 schützt dagegen vor der Erkrankungsprogression. Patienten mit den Allelen HLA-Cw6 und HLA-DRB1\*07 zeigen häufiger eine leichtere Ausprägung der Erkrankung als Patienten, die nur eins der beiden Allele besitzen (41). Mutationen im Gen für das Caspase recruitment domain-containing protein 15 (CARD15) prädisponieren für das Auftreten einer PsA (42). Insgesamt konnten 20 chromosomalen Regionen identifiziert werden, die mit einer PsA assoziiert sind (13). In einer Untersuchung mit europäischen Familien, bei denen Psoriasis und PsA gehäuft auftrat, wurde das PSORS2-Gen (CARD14) auf Chromosom 17q25.3 gefunden (43, 44).

### 1.3.3 Klinisches Bild

Bei etwa zwei Drittel der Patienten treten die Hautveränderungen vor Auftreten der Gelenkbeschwerden auf (15). Bei 14–21% der Betroffenen kommt es zuerst zu Gelenkveränderungen und danach zu Hautveränderungen. Typisch für die PsA ist eine entzündliche schmerzhaft Schwellung einzelner Finger- oder Zehenendgelenke oder eines ganzen Fingers bzw. einer Zehe mit einem Befall im Strahl (sog. Daktylitis, siehe Abb. 1.4). Zusätzlich findet sich häufig eine  $\geq 30$  Minuten dauernde Morgensteifigkeit (15, 30). Die Veränderungen in den Gelenken führen zu einer reduzierten Funktionsfähigkeit derselben und damit zur Minderung der Lebensqualität. Die Lebensqualität von Patienten mit PsA wird als niedriger bewertet als von Patienten mit Psoriasis vulgaris (45).

Moll und Wright differenzieren fünf Typen der Erkrankung:

1. asymmetrische Oligoarthritis
2. symmetrische Polyarthritis
3. Spondylarthritis mit Sakroiliitis
4. Befall von proximalen (PIP) und distalen interphalangealen Gelenken (DIP)
5. deformierende, mutilierende Polyarthritis (28)



**Abbildung 1.4 – Hand eines Patienten mit PsA.**

Schwellung des Dig. II DIP II Gelenk, linke Hand. Nagelpsoriasis mit Hyperkeratosen und Onycholyse Dig I und Dig II.

A. Schwellung Dig II; seitliches Bild der linken Hand

B. Schwellung Dig II; DIP II, Bild von dorsal

Beim oligoartikulären Befall sind weniger als fünf Gelenke betroffen. Der Befall ist meist asymmetrisch und stellt die häufigste Arthritisform dar. Beim polyartikulärem Befall sind mehr als fünf Gelenke betroffen, der Befall ist bei der Hälfte der Patienten symmetrisch (28). Es kommt zum Auftreten einer Synovitis, die eine Entzündung der Gelenkkapsel darstellt, und in eine akute und chronische Synovitis aufgeteilt und ebenfalls histologisch klassifiziert wird. Bei der akuten Form kommt es zur granulozytären Infiltration der Synovialmembran. Dies zeigt sich als Hyperämie, erhöhte Gefäßpermeabilität und Ödem der Synovialmembran mit resultierendem Erguss. Bei der chronischen Form kommt es zur lymphozytären und plasmazellulären Infiltration und zur Ausbildung von Pannusgewebe durch eine Proliferation der Synoviadeckzellen (46). Die Patienten zeigen zusätzlich oft eine Tendinitis oder Tenosynovitis, wobei häufig die Flexorensehnen der Hand, die Achillessehne oder die Plantarfaszie betroffen sind. Eine Enthesitis (Entzündung des Sehnenansatzes) ist ebenfalls ein üblicher Befund bei Patienten mit PsA.

Viele Patienten zeigen einen Befall von DIP-Gelenken und Nagelveränderungen. Diese Symptome sind wichtige differentialdiagnostische Parameter für die Unterscheidung von anderen rheumatologischen Erkrankungen (z. B. Rheumatoide Arthritis (RA)) (47). Eine Spondylitis äußert sich durch Rückenschmerzen, die in Ruhe auftreten und sich bei Bewegung bessern. Zu Beginn verläuft sie meist asymptomatisch und ist häufig mit einer Morgensteifigkeit der peripheren Gelenke assoziiert (48).

#### **1.3.4 Komorbiditäten und Therapie**

PsA-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Mortalität durch Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse sowie kongestive Herzinsuffizienz liegt bei PsA-Patienten um 30% höher als in der Bevölkerung (49). PsA-Patienten sind häufiger von einem arteriellen Hypertonus betroffen als die Normalbevölkerung oder als Patienten mit Psoriasis vulgaris. Zusätzlich treten bei PsA-Patienten Depressionen, Diabetes mellitus Typ II, Morbus Crohn sowie eine Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) häufiger auf (50, 51). Das metabolische Syndrom ist durch Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie und Insulinresistenz charakterisiert (52). Die chronische Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$  und IL-6 begünstigt das Auftreten eines metabolischen Syndromes bei PsA-Patienten (53). TNF- $\alpha$  beeinflusst den Glucose-Metabolismus (54). Die PsA ist mit einem höheren Gewicht und einem höheren BMI assoziiert (55). Eine Studie belegt, dass ein erhöhter BMI im frühen Erwachsenenalter das Risiko des Auftretens einer PsA um den Faktor drei unabhängig von anderen Risikofaktoren erhöht. Allerdings konnte keine Assoziation zwischen dem aktuellen BMI und der PsA gefunden werden (35). Depressionen finden sich häufiger bei PsA als bei RA oder Spondylitis (51). Übergewichtige PsA-Patienten leiden häufiger unter Depressionen und werden häufiger mit antidepressiven Medikamenten therapiert als normalgewichtige PsA-Patienten (56). Ältere Frauen mit einer längeren Krankheitsdauer sind überproportional häufig von diesen Komorbiditäten betroffen (57).

Die Therapie der Erkrankung richtet sich nach dem Schweregrad. Bei einem milden Befall kann mit Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und bei akuten Symptomen mit intraartikulären Glukokortikoidinjektionen behandelt werden. Die häufig eingesetzten Medikamente Methotrexat (MTX), Sulfasalazin und Leflunomid zeigen Wirksamkeit bei der peripheren PsA jedoch keine gute Wirksamkeit bei Patienten mit einem axialen Befall (58, 59). TNF- $\alpha$ -Inhibitoren wie Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab

zeigen einen guten therapeutischen Effekt auf die Funktionalität, Verbesserung der Lebensqualität, Haut- und Nägelveränderungen. TNF- $\alpha$ -Inhibitoren wirken sowohl auf den peripheren als auch auf den axialen Befall, führen zur Verlangsamung des Progresses in den peripheren Gelenken (60). Der 2013 für die Therapie der PsA zugelassene IL-12-/IL-23-Antagonist Ustekinumab erwies sich in einer Dosierung von 45 mg und 90 mg im Vergleich zu Placebo um ca. 40% (42,4% in der 45mg Gruppe, 49,5% in der 90mg Gruppe) wirksamer. Die unerwünschten Ereignisse zwischen der Ustekinumab- und der Placebo-Gruppe waren vergleichbar (61). Antikörper gegen IL-17 (Secukinumab) zeigten einen positiven therapeutischen Effekt auf die Plaque-Psoriasis, Nägelveränderungen sowie in den letzten Studien auf die Gelenksymptomatik inklusiv Hemmung einer radiologischen Progression (62, 63). Apremilast, zugelassen 2015, verringert durch die Hemmung der Phosphodiesterase 4 die Ausschüttung von IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  und Leukotrienen. In einer Phase II Studie mit 20mg oder 40mg Apremilast verabreicht zweimal täglich wurde eine ACR20 Ansprechrage bei 35,8%-43,5% Patienten in der Woche 12 erreicht. Die darauffolgenden Phase 3 Studien (PALACE 1-4) zeigen eine gute Wirksamkeit von Apremilast auf die Gelenksymptomatik (64-67).

## 1.4 Diagnostik

Die Diagnose einer PsA kann besonders in Frühstadien schwierig sein, da aktuell kaum Parameter existieren, die eine PsA zu Beginn zweifelsfrei sichern können. Die Diagnostik der PsA umfasst:

- Anamnese
- Labor
- Klinische Untersuchung (The Classification of the Psoriasis Arthritis-(CASPAR)-Kriterien, geschwollene und schmerzhafte Gelenke)
- Röntgen
- Arthrosonographie (B-Modus, Power Doppler Ultraschall (PD-Mode))
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Ggf. Szintigraphie

### 1.4.1 Die CASPAR-Klassifikationskriterien

In 2006 wurden mit CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic arthritis) neue Klassifikationskriterien zur Diagnostik einer PsA entwickelt und publiziert (siehe Tabelle 1.1).

Die Sensitivität der CASPAR-Kriterien beträgt 91–100%, die Spezifität liegt bei 97–99% (68).

Tabelle 1.1 – CASPAR-Klassifikation der PsA(68, 69).

<b>CASPAR-Klassifikationskriterien – Klassifikation der Psoriasisarthritis</b>	
<b>Entzündliche Erkrankung der Gelenke, der Wirbelsäule, der Sehnen/Sehnenansätze einschließlich drei der folgenden Kriterien:</b>	
<b>1. Bestehende Psoriasis</b>	bestehende psoriatische Veränderungen der Haut oder Kopfhaut
<b>2. Anamnestisch bekannte Psoriasis</b>	anamnestisch bekannte Psoriasis (Angaben des Patienten, des Hausarztes, eines Dermatologen oder Rheumatologen)
<b>3. Psoriasis in der Familienanamnese</b>	anamnestisch bekannte Psoriasis bei Verwandten ersten oder zweiten Grades (Angabe des Patienten)
<b>4. Psoriatische Nagelbeteiligung</b>	typische psoriatische Nageldystrophie, einschließlich Onycholyse, Tüpfelung und Hyperkeratose bei aktueller Untersuchung
<b>5. Rheumafaktor negativ</b>	Bestimmung vorzugsweise mittels Enzyme-linked Immunosorbent assay (ELISA) und entsprechend der testspezifischen Grenzwerte
<b>6. Bestehende Daktylitis</b>	Schwellung eines vollständigen Fingers/Zehs
<b>7. Anamnestisch bekannte Daktylitis</b>	anamnestisch bekannte Daktylitis (Diagnose durch Rheumatologen)
<b>8. Radiologische Anzeichen einer gelenknahen Knochenneubildung</b>	definierte Knochenneubildung im Bereich der Gelenke im Röntgenbild der Hände oder Füße (Osteophyten-Bildung nicht eingeschlossen)

Eine wichtige Rolle in der Diagnostik der PsA spielt die klinische Untersuchung. Zu den Untersuchungsbefunden gehören:

- druckschmerzhaft und geschwollene Gelenke ggf. mit Enthesitis und Tendinitis
- erythemasquamöse Hautveränderungen
- Nagelpsoriasis
- Daktylitis
- Arthritis mutilans – z.B. Teleskopfinger

### 1.4.2 Röntgen

Mit Hilfe des konventionellen Röntgenverfahrens lassen sich in späteren Stadien manifeste Veränderungen an den Gelenken darstellen (siehe Abb. 1.5-1.6). In den Frühphasen der Erkrankung können die klassischen radiologischen Zeichen fehlen (70). Im akuten Stadium lassen sich Weichteilschwellungen beobachten. Zu den häufigsten ra-

diologisch darstellbaren Veränderungen gehören Erosionen, Gelenkspaltverschmälerungen, Ankylosis und Spondylitis (71). An den Kapselansätzen im Bereich der distalen Phalangen entstehen osteophytische Anbauten, die bei stärkerer Ausprägung als Protuberanzen sichtbar werden. Eine Gelenkspaltverschmälerung durch Knorpelverlust lässt sich besonders an den DIP-Gelenken nachweisen. Patienten mit Nagelveränderungen zeigen häufiger Knochenveränderungen an den distalen Phalangen (minimale Erosionen, Knochenresorptionen) als Patienten ohne Nagelveränderungen. Unschärfe Erosionen und Pseudozysten an der Fingerbasis sind frühe Zeichen einer Knochendestruktion. Die Erosionen beginnen meist am Rand und dehnen sich nach zentral aus. Eine Osteolyse kann bis zum Verlust der ganzen Phalanx führen (71). Bennett et al. werteten Erosionen in den kleinen Gelenken als Frühzeichen der PsA ohne Vorhandensein von Osteoporose (72). In der Spätphase werden vermehrt Destruktionen, Deviationen mit Luxation oder Subluxation der Phalangen beobachtet (73). Der Mineralgehalt der Knochen ist bei einer PsA im Allgemeinen nicht verändert. Viele Patienten weisen eine Beteiligung der Wirbelsäule auf. In den Spätstadien kann sich bei der PsA eine diffuse Osteopenie manifestieren. Syndesmophyten und Sacroiliitis sind die häufigsten Manifestationen an der Wirbelsäule. An der Halswirbelsäule (HWS) finden sich gehäuft atlantodentale Subluxationen, selten auch laterale Subluxationen von C1/C2. Ebenfalls typisch sind eine Steifigkeit im Apophysengelenk und eine Ligamentverkalkung (71). Bei der Diagnostik der HWS-Veränderungen ist ein MRT unverzichtbar (74). Die Frühdiagnose knöcherner Veränderungen setzt eine hohe Erfahrung des Untersuchers voraus. Die Röntgen-Untersuchung wird häufig genutzt, um das Ausmaß der PsA zu bestimmen. Konventionelle Röntgenverfahren sind leicht zugänglich, kostengünstig und sicher. Zu den Nachteilen der Methode gehören die fehlende Weichteilbeurteilbarkeit, die Strahlenbelastung sowie die Beschränkung auf ein zweidimensionales Bild (71).



**Abbildung 1.5 – Röntgenaufnahmen der Hände eines PsA-Patienten (75)**  
Auf der Aufnahme sind degenerative und entzündliche Veränderungen in den interphalangealen Gelenken und Osteophyten zu erkennen

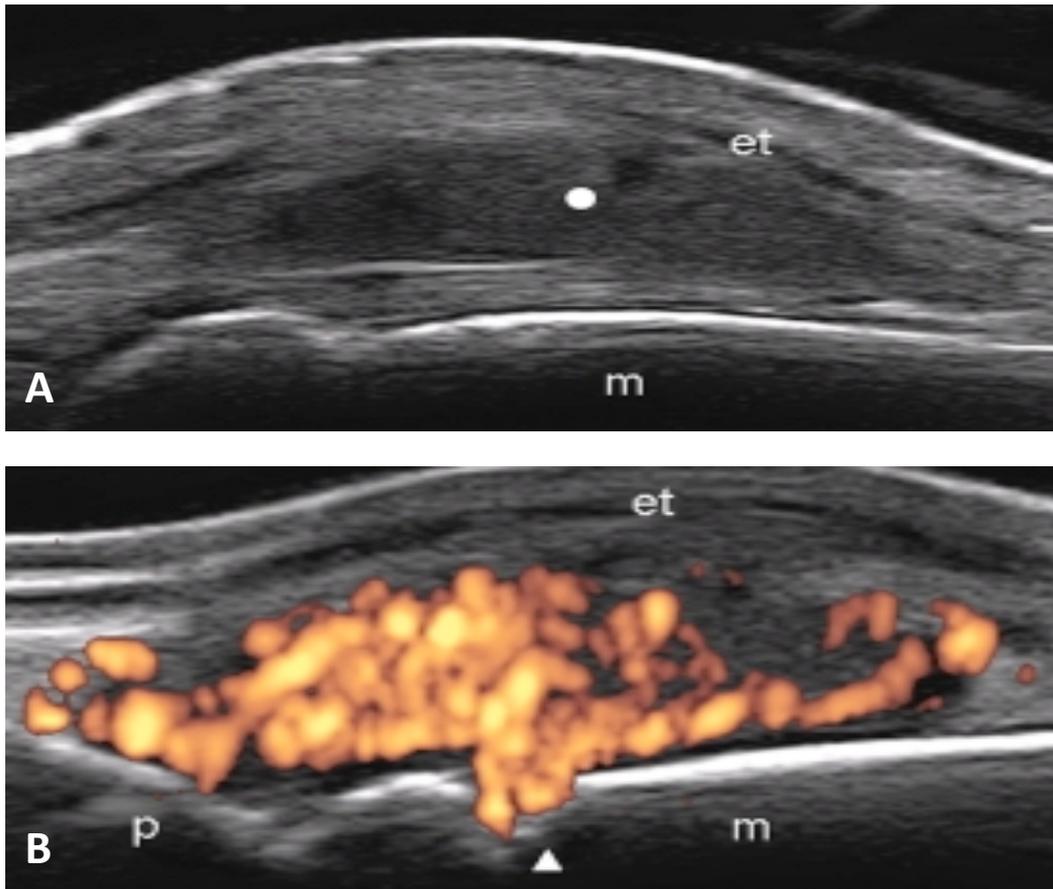


**Abbildung 1.6 – Röntgenaufnahme der Hand eines PsA-Patienten (76)**  
Transversaler Gelenkbefallstyp bei Psoriasisarthritis (PsA) mit erosiven Veränderungen an den DIP-Gelenken II bis IV (*Pfeile*). Unscharf begrenzte Periostproliferationen sind typische für PsA (76)

### 1.4.3 Arthrosonographie (B-Mode/GSUS, PD-Mode US)

Die Arthrosonographie ermöglicht die Beurteilung peripherer Gelenke bei entzündlichen Gelenkerkrankungen (z.B. bei PsA und RA), insbesondere hinsichtlich entzündlicher Weichteilschwellungen (Synovitis, Tenosynovitis) als auch oberflächlich gelegener knöcherner Veränderungen (Erosionen). Die Schallwellenimpulse, die von der US-Sonde gesendet werden, werden in Abhängigkeit vom Gewebe unterschiedlich reflektiert (siehe Abb. 1.7). Die Gelenkkapsel und die Sehnenscheide können bei beiden Erkrankungen (PsA und RA) betroffen sein, wohingegen extrasynoviale Weichteilveränderungen mit z.B. Auftreten einer Sehnenscheidenentzündung (Tenosynovitis) typisch für die PsA sind (77-79). Zu den typischen Veränderungen gehören eine Enthesitis (Sehnenansatzentzündung), Tenosynovitis sowie Signale von der Basis des Nagels, die auf einen periungualen psoriatischen Befall hindeuten. Die gehäuft bei Patienten mit PsA beobachteten Enthesitiden sind Reaktionen zwischen Sehnen und Knochen, in deren Verlauf es zu einer Verknöcherung der Sehnen und zur Fibrosierung des Knochens kommt (78).

Bei Befall der Zehen und Sprunggelenke im Rahmen der PsA besitzt die Arthrosonographie einen großen Stellenwert in der Diagnostik der Weichteilveränderungen (77). Die Arthrosonographie kann sowohl die akute entzündliche Aktivität im Gelenk, gekennzeichnet durch Hyperämie, Ödem sowie Erguss als auch chronische morphologische Veränderungen, wie Synovialisverdickung durch die Synovialmembranproliferation, Kapselanhebung, Kapselverdickung sowie Knochenerosionen, detektieren (siehe Abb. 1.7) (80). Die Ausprägung einer Synovitis kann mit Hilfe einer US-Untersuchung klassifiziert werden. Die Klassifikation einer Synovitis, die Detektion von Knochenerosionen sowie das Vorhandensein einer Tenosynovitis sind für die Diagnosestellung einer PsA wichtig (80). Der zusätzliche Einsatz des power Doppler Ultraschalls (PDUS) erlaubt eine Aktivitätsbeurteilung der entzündlichen Veränderung (76). Zusätzlich erlaubt der hochfrequente PD-Mode eine sensitive Analyse der dermalen Blutströmung (81). Weiter eignet sich die Arthrosonographie gut zum Therapiemonitoring bei PsA-Patienten. Unter TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapie konnte mittels US eine Abnahme der Synovialisverdickung sowie eine reduzierte Blutströmung registriert werden (81).



**Abbildung 1.7 – Arthrosonographische Darstellung eines Metacarpophalangealgelenks (MCP) bei bekannter Psoriasisarthritis (82)**

A. Synovitis eines MCP-Gelenks im B-Mode US. Longitudinale Aufnahme von dorsal. Proliferative Synovitis, Kapselanhebung, Kapselverdickung; et: Sehne des M. extensor digitorum, p: Phalanx proximalis; m: Caput metacarpalis.

B. aktive Synovitis desselben MCP-Gelenks im PD-Mode US. Longitudinale Aufnahme von dorsal. Synovialisverdickung mit starker Hyperämie (deutliches PD-Signal), zusätzlich Nachweis einer Knochenerosion, die mit dem Pfeil markiert wurde; et: Sehne des M. extensor digitorum, p: Phalanx proximalis; m: Caput metacarpalis.

#### 1.4.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist aktuell eine der sensitivsten Methoden zur Frühdiagnostik von Gelenkentzündungen und stellt somit den Goldstandard dar (78). In den letzten zwei Dekaden konnte gezeigt werden, dass die MRT ein sensitives Instrument im Vergleich zum konventionellen Röntgen sowie im Vergleich zur klinischen Untersuchung ist. Die MRT eignet sich besonders zur Detektion einer Synovitis, aber auch von Knochenveränderungen (83). Giovagnoni et al. zeigten, dass 43% der PsA-Patienten Knochenödeme aufweisen, die mit Ödemen des periartikulären Gewebes vergesellschaftet sind (84, 85). Mittels MRT ist durch die Anreicherung von Kontrastmitteln auch eine direkte Beurteilung von Gelenkknorpel, Synovialis und subchondralem Knochen möglich. Durch die Gabe von Kontrastmittel kann der aktive Pannus von inaktivem fibrösem Gewebe gut

unterschieden werden (86, 87). Eine aktive Entzündung mit Hyperämie lässt sich gut von der chronischen Entzündung mit Synovialisverdickung und langsamer Kontrastmitelanreicherung differenzieren. Eine langsame Signalverstärkung nach der Injektion von Kontrastmittel ist zur Differenzierung zwischen PsA und RA bedeutsam. Patienten mit PsA zeigen eine schlagartige Auswaschung bereits 15 Minuten nach der Injektion (88). Auch eine Enthesitis, extrakapsuläre Veränderungen und eine Osteitis/Knochenmarködem lassen sich mit Hilfe des MRT darstellen (83). Allerdings kann mit einer konventionellen MRT jeweils nur eine Region untersucht werden, was bei der heterogenen Gelenkbeteiligung der PsA von Nachteil sein kann. Alle Gelenke könnten lediglich mit einem Ganzkörper-MRT erfasst werden. Beim MRT wird das Bild in drei Ebenen aufgenommen, woraus eine bessere Bildqualität im Vergleich zur Arthrosonographie resultiert. Bei HWS-Manifestationen ist die MRT unverzichtbar, da hierdurch Impressionen des Rückenmarks sowie die Pannusbildung abgebildet werden können (78). Die Überlegenheit der MRT zur Diagnostik der PsA im Vergleich zur Computertomographie (CT) oder zum klassischen Röntgen beruht auch auf der geringeren Strahlenbelastung (89). Trotz der Fortschritte bei der bildgebenden Diagnostik ist die Differenzierung einer frühen RA oder PsA im Bereich der Hände weiterhin eine Herausforderung. Subchondrale fokale Herde, eine Veränderung der Gelenkkapsel sowie periartikuläre Ödeme sind in der MRT gut darstellbar. Auch eine Nagelbeteiligung in Form von Onychodystrophien, Nageloberflächenirregularitäten sowie Onychopathien lassen sich bei vielen Patienten gut nachweisen, auch wenn diese klinisch noch nicht sichtbar sind (88).

#### **1.4.5 Skelettszintigraphie**

Eine Enthesitis, eine Sacroiliitis und eine Daktylitis können durch die Szintigraphie sichtbar gemacht werden. Die Synovitis-Resultate korrelieren signifikant mit dem Progress von Gelenkerosionen (71). Zur Diagnostik der PsA wird häufig eine Drei- oder Zweiphasenskelettszintigraphie mit 550 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -Phosphonatkomplex (TcDP) eingesetzt, welches intravenös appliziert wird. Das TcDP bindet an das Kalzium des Hydroxylapatits der Knochenoberfläche. Im Rahmen der akuten Gelenkentzündung kommt es zu einer vermehrten Radioaktivitätsanreicherung durch die gesteigerte Durchblutung in den betroffenen Geweben. Die Anreicherung wird mittels Gammakamera aufgezeichnet (90). Frühaufnahmen zeigen die durchblutungsbedingte Nuklidanreicherung, wodurch die gelenknahe Durchblutung beurteilt werden kann. In Spätaufnahmen, die 2–

3 Stunden nach der Injektion aufgenommen werden, werden vor allem Knochenumbauzonen nachgewiesen (90). Patienten mit PsA nehmen mehr TcDP auf als die Kontrollgruppe. Die Szintigraphie ist bezüglich der Detektion einer Synovitis sensitiver als die klinische Untersuchung und vergleichbar mit der Arthrosonographie (76).

Eine Skelettszintigraphie ist jedoch unspezifisch; deshalb sollte eine Beurteilung der Ergebnisse nur im Kontext mit dem klinischen Beschwerdebild und den Befunden aus anderen bildgebenden Methoden erfolgen. Heute wird in der Rheumatologie die Skelettszintigraphie in der Diagnostik der PsA aufgrund der erhöhten Strahlenbelastung und unspezifischen Befunde nur noch bei speziellen Fragestellungen eingesetzt.

#### **1.4.6 Fluoreszenzoptische Bildgebung (FOI)**

Die FOI ist ein neues bildgebendes Verfahren, mit dem frühzeitig entzündliche Prozesse aufgedeckt werden können. In experimentellen Tiermodellen korrelierten die Ergebnisse der FOI mit einer histologisch gesicherten Synovitis (91, 92). Die FOI eignet sich besonders zur Darstellung von entzündlichen Gewebsveränderungen (93). In der Augenheilkunde und Onkologie (zur Abgrenzung von Tumorgewebe) wird die FOI seit vielen Jahren eingesetzt (94, 95). Nach den Pilotstudien wurde ein FOI-System (Xiralite X4, Mivenion GmbH, Berlin) mit fester optischer Geometrie entwickelt und im April 2009 in der Europäischen Union zugelassen. In ersten Studien zur Evaluation der Methode bei Patienten mit RA sowie PsA (96) wurde die FOI mit dem klinischen Befund, mit den Ergebnissen der Arthrosonographie in B-Mode und PD-Mode bzw. mit den Befunden der MRT als Referenzmethode verglichen. In diesen Studien wurden gute Übereinstimmungen zwischen FOI und Arthrosonographie bzw. MRT gefunden (96).

### **1.5 Differentialdiagnose**

Zu den Differentialdiagnosen der PsA gehören (siehe Tabelle 1.2):

- Osteoarthritis
- Rheumatoide Arthritis
- Gicht
- Spondylitis ankylosans
- Reaktive Arthritis

**Tabelle 1.2 – Differentialdiagnosen der Psoriasisarthritis mit Charakteristika der Erkrankungen (97)**

PsA: Psoriasisarthritis; OA: Osteoarthritis; RA: Rheumatoide Arthritis; SA: Spondylitis ankylosans; ReA: Reaktive Arthritis

	<b>Psoriasisarthritis (PsA)</b>	<b>Osteoarthritis (OA)</b>	<b>Gicht</b>	<b>Rheumatoide Arthritis (RA)</b>	<b>Spondylitis ankylosans (SA)</b>	<b>Reaktive Arthritis (ReA)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	35–45 70%: Psoriasis ca. 10 Jahre vor PsA, 15%: PsA 10 Jahre vor Psoriasis 10–15% gleichzeitig	80%: >80 30%: 45-65	Männer: 30–50, Frauen: 50–70	30–50	20–40	20–40
<b>Gelenkbeschwerden</b>	Schmerzen weniger als bei RA	tiefer dumpfer Schmerz	massive Schmerzen	intensive Schmerzen in Ruhe, die unter Bewegung rückläufig sind schleichend mit rascher Progredienz	schmerzhafter und raschere Progression als bei PsA kontinuierlich	stärkere Schmerzen als bei PsA
<b>Beginn</b>	schleichend	schleichend	akut			akute Arthritis, Enthesitis
<b>Form der Gelenkbeteiligung</b>	<b>Oligoarthritis, Polyarthritis</b>	ähnlich PsA, DIP, PIP, Daumengrundgelenk, Gewichtstragende Gelenke: Knie, Hüften, Achsenskelett asymmetrisch	Anfänglich <b>Monoarthritis</b> , mit Fortschreiten <b>Polyarthritis</b>	<b>Polyarthritis</b>	<b>bilaterale Sakroiliitis</b> , kontinuierliche Spondylitis	<b>Oligoarthritis, Polyarthritis</b> , axial
<b>Symmetrie</b>	asymmetrisch		asymmetrisch	symmetrisch	symmetrisch	asymmetrisch
<b>Schwellung</b>	vorhanden	fehlend	vorhanden	vorhanden	fehlend	vorhanden, ähnlich PsA
<b>Daktylitis</b>	vorhanden	fehlend	fehlend	fehlend	fehlend	Zehen und Finger gleich häufig befallen
<b>Enthesitis</b>	vorhanden	fehlend	fehlend	fehlend	vorhanden	häufig vorhanden, ähnlich wie PsA
<b>Synovitis</b>	vorhanden	fehlend	fehlend	vorhanden	selten vorhanden	vorhanden (Primärläsion)

## 1.6 Zielstellung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung der fluoreszenzoptischen Bildgebung (FOI) in der (frühen) Diagnose einer PsA durch den Vergleich mit klinischen Parametern und Befunden der Arthrosonographie. Dadurch soll ein weiterer Schritt in der Validitätsprüfung der FOI-Methode erfolgen.

Da etwa 30% der Psoriasis-Patienten eine Gelenkbeteiligung entwickeln, ist die frühe Diagnosestellung der PsA von großer Bedeutung. Aktuell stellt die Frühdiagnose einer PsA eine Herausforderung dar. Klinische Diagnoseparameter sind Haut- und Gelenkbefunde sowie (in manchen Fällen) eine Nagelbeteiligung. Zusätzlich werden Röntgenuntersuchungen, Gelenkulterschalluntersuchungen und MRT der klinisch betroffenen Gelenke durchgeführt. Beim MRT handelt es sich um eine sensitive Methode, die jedoch nicht überall verfügbar ist. Der Gelenkulterschall erfordert eine große Erfahrung des Untersuchers. Radiologisch sichtbare Veränderungen treten erst in späteren Krankheitsstadien auf. Es gibt keinen Parameter im Blut, der sicher zwischen PsA und RA differenziert. Laborparameter (Rheumafaktoren, HLA-B27, Interleukine) können jedoch helfen, zwischen unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungen zu unterscheiden. Daher wird derzeit nach neuen Methoden zur Diagnosesicherung einer PsA gesucht. Mit Hilfe neuer bildgebender Verfahren sollen Veränderungen an Gelenken frühzeitig detektiert werden, um Spätschäden zu vermeiden.

In der vorliegenden Studie werden die Patienten zunächst mit herkömmlichen Methoden untersucht: Dazu zählen:

- körperliche Untersuchung
- Berechnung von PASI- und NAPSIScore
- Konventionelles Röntgen,
- Arthrosonographie,
- Bestimmung von Laborparametern und Vitalparametern.

Um die FOI als neues bildgebendes Verfahren für die Frühdiagnose der PsA zu validieren, sollen die Messdaten von Patienten mit einer gesicherten PsA und Patienten mit dem Verdacht auf eine PsA mit dem bereits validierten bildgebenden Verfahren (US) verglichen werden.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Alle Untersuchungen der vorliegenden Studie wurden interdisziplinär in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie sowie in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Universitätsklinik Charité Berlin durchgeführt. Alle verwendeten Maßnahmen folgten den Prinzipien der „Good Clinical Practice“ sowie in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den gesetzlichen Bestimmungen des Landes Berlin. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Campus Charité Mitte (CCM) Berlin genehmigt (EA1/025/10).

In Übereinstimmung mit der Zielsetzung der Arbeit wurden die Hände der Patienten mittels FOI (beide Hände), Arthrosonographie (klinisch stärker betroffene Hand) und Röntgenuntersuchungen (beide Hände) untersucht. Weiter wurde im Rahmen der Studie eine Anamnese erhoben und eine körperliche Untersuchung einschließlich Blutdruck-, Puls-, Größe-, Gewicht-, Hüftumfangsmessung durchgeführt. Zusätzlich wurden zur Erfassung der Haut- und Gelenkbeteiligung der PASI, NAPSI und der Disease activity score 28 (DAS28) bestimmt. Die Patienten beurteilten ihren Haut- und Gelenkzustand über eine numerische Rating-Skala (NRS), visuelle Analogskala (VAS) sowie über den DLQI (Dermatologischer Lebensqualitäts-Index) und den Health Assessment Questionnaire (HAQ).

### 2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus  $n=66$  Patienten kaukasischer Abstammung; davon waren 45 weiblich und 21 männlich. Die Patienten wurden aus der Psoriasis-Sprechstunde, in der Klinik für Dermatologie und Allergologie, aus der Rheumatologischen Fachambulanz-Dispensaire sowie aus den stationären und tagesstationären Bereichen der Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie der Universitätsklinik Charité Berlin rekrutiert. Potentielle Patienten wurden über die Studie informiert und dokumentierten schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Probanden wurden in drei Gruppen unterteilt:

- Kohorte 1: Die erste Kohorte umfasste Patienten mit gesicherter PsA nach den CASPAR-Kriterien (n= 26 Patienten)
- Kohorte 2: Die zweite Kohorte bestand aus Patienten mit Psoriasis vulgaris und dem Verdacht auf PsA oder einer anderen Arthritis mit Betonung von Hand- und Fußgelenken (n= 34 Patienten).
- Kontrollkohorte: Die dritte Kohorte bestand aus Patienten mit Psoriasis vulgaris (n= 6 Patienten).

Das Alter der Probanden lag zwischen 26 und 75 Jahren.

## 2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

### Einschlusskriterien (PsA Kohorten)

Die wichtigsten Einschlusskriterien waren die Diagnose einer gesicherten Psoriasis der Haut sowie wiederholte Schmerzen oder Schwellungen an den Gelenken, eine Enthesitis (Schmerzen an den Sehnenansätzen) oder Daktylitis (schmerzhafte Schwellung eines ganzen Fingers oder Zehs). Die Krankheitsdauer sollte  $\geq 6$  Wochen betragen und stabil sein. Die Patienten mussten über 18 Jahre alt sein. Voraussetzung für die Studienteilnahme war die Vorlage einer schriftlichen Einverständniserklärung. Klinisch relevante Grunderkrankungen wurden mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung erfasst.

### Einschlusskriterien (Kontrollkohorte)

Die Patienten für die Kontrollkohorte mussten über 18 Jahre alt sein mit reiner Psoriasis der Haut ohne Vorhandensein von Gelenkbeschwerden.

### Ausschlusskriterien

Wenn die o.g. Einschlusskriterien nicht vorlagen, wurden die Patienten nicht eingeschlossen. Für die FOI-Untersuchung wird der Fluoreszenzfarbstoff Indozyaningrün (ICG) intravenös verabreicht. Da dieser Stoff 5% Jodid enthält, wurden Patienten mit bekannter Jod- und Kontrastmittel-Allergie sowie mit Kontraindikationen gegenüber der i.v.-verabreichten Fluoreszenzfarbstoffe ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine terminale Niereninsuffizienz oder ein Schrittmacher sowie eine Schwangerschaft. In die Studie wurden keine Personen einbezogen, die vom Studienarzt und/oder

Sponsor abhängig waren. Ein Widerruf der Teilnahme, das Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber in der Studie verwendeten Stoffe, eine Verschlechterung der Nierenfunktion im Verlauf der Studie oder eine Non-Compliance des Patienten gehörten zu den Abbruchkriterien der Studie.

## **2.4 Teilnahmebedingungen und organisatorischer Ablauf**

Die Studienteilnahme umfasste zwei Tage, Tag 1: Aufklärung, Anamnese; Tag 2: die dermatologischen und rheumathologischen Untersuchungen. Die Teilnehmerinformation wurde vom Studienarzt bzw. vom behandelnden Arzt der rheumatologischen Fachambulanz CCM oder dermatologischen Ambulanz ausgegeben. Die Patienten wurden sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt. Die Aufklärung beinhaltete Informationen zum Prinzip und Ziel der Studie, zum Ablauf, zum Nutzen und zu den Risiken der Studie sowie zu möglichen Nebenwirkungen der Untersuchungen. Die Studienteilnehmer hatten ausreichend Zeit, um sich mit dem Inhalt der Studie vertraut zu machen und Fragen zu stellen. Erst nachdem alle Fragen geklärt waren, wurde die schriftliche Einwilligung unterschrieben. Die Patientendaten wurden pseudonymisiert und mit vierstelligen Zahlencodes versehen. Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe von Excel-Tabellen erfasst, dabei wurden die persönlichen Daten mit Hilfe von Patientencodes pseudonymisiert. Die Daten wurden auf einem Forschungsserver abgelegt. Nur berechtigte Personen hatten Zugang zu dieser Datenbank.

## **2.5 Untersuchungen**

### **2.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung**

Nach der Einwilligung des Patienten erfolgte die Überprüfung von Einschluss- und Ausschlusskriterien. Nur wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren und kein Ausschlusskriterium zutraf, erfolgten weitere Maßnahmen. Zunächst wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt. Bei der ersten Untersuchung wurden die Patienten zu ihrer Krankheitsvorgeschichte bezogen auf die Haut- und Gelenkbeteiligung befragt. Dabei wurden Daten über Vortherapien, Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen erhoben. Zusätzlich wurden die Größe und das Gewicht dokumentiert und im Anschluss der BMI berechnet. Nach der symptombezogenen Anamnese wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt, bei der neben dem Hautbefund auch Kopf, Hals, Lunge, Herz, Ab-

domen beurteilt wurden. Die Vitalparameter wurden mittels Blutdruck- und Herzfrequenzmessung bestimmt. Der Schweregrad der Hautbeteiligung wurde mittels PASI und BSA berechnet. Die Nagelbeteiligung wurde mittels NAPSI beurteilt. Die klinische Aktivität der Gelenkbeteiligung wurde entsprechend dem Zielparameter der OMERACT-Empfehlungen erfasst (98). Ein kompletter Gelenkstatus mit Anzahl der geschwollenen (swollen joint count, SJC) und druckschmerzhaften (tender joint count, TJC) Gelenke wurde ermittelt. Die Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität erfolgte mittels der Bestimmung des DAS28 und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG). Die BSG wurde nach der ersten Stunde abgelesen und dieser Wert wurde zur Auswertung benutzt. Anschließend wurde ein venöser Zugang gelegt und Blut abgenommen. Es wurden folgende Parameter durch das Zentrallabor der Charité bestimmt: Blutbild, Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ GT), Glucose, Kreatinin, Harnstoff, Rheumafaktoren (Immunglobulin-(Ig)-M, IgG), Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (Anti-CCP-AK), Antinukleäre Antikörper (ANA), Extrahierbare nukleäre Antigene-(ENA)-Differenzierung, Antikörper gegen Doppelstrang DNA (Anti-dsDNA-AK), C-reaktives Protein (CRP). Mittels VAS (0–100 mm) wurde die Krankheitsaktivität bezüglich der Hautbeteiligung (Hautbefall, Hautschmerzen, Juckreiz) und Gelenkbeteiligung nach Einschätzung des Patienten und des Arztes erhoben. Die subjektive Lebensqualität des Patienten wurde mittels DLQI und HAQ gemessen. Am Tag der Untersuchung wurde weiter eine Arthrosonographie der klinisch führenden Hand und eine FOI-Untersuchung beider Hände durchgeführt. Die Dokumentation der Anamnese und der Untersuchung erfolgte vollständig pseudonymisiert (Zahlencode: 2001-2100) in einer studienspezifischen Case Report Form (CRF). Die CRF wurden in einem abgeschlossenen Raum aufbewahrt und waren nur dem Studienpersonal zugänglich.

## 2.6 Messinstrumente

### 2.6.1 BMI (Body Mass Index)

Der BMI wurde von Adolphe Quetelet im XIX Jahrhundert entwickelt und wird seit 1980 von der World Health Organization (WHO) verwendet. Der BMI misst die Relation zwischen dem Gewicht und der Körperoberfläche, die aus dem Quadrat der Körpergröße berechnet wird. Die Formel lautet (55, 99):

BMI =	Gewicht in kg
	(Größe in m) <sup>2</sup>

Für die BMI-Berechnungen wurde ein im Internet verfügbarer Rechner (<http://www.bmi-rechner.net>) verwendet. Laut WHO gelten folgende Grenzwerte:

- Untergewicht: BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>
- Normalgewicht: BMI zwischen 18,5 und 25 kg/m<sup>2</sup>
- Präadipositas: BMI zwischen 25 und 30 kg/m<sup>2</sup>.
- Adipositas: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> ist (99).

### 2.6.2 PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

Der PASI wurde 1978 von T. Frederiksson und U. Petterson entwickelt und dient zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis. Die maximale Punktzahl beträgt 72 Punkte. Ein PASI-Wert >10 wird als mittelschwere bis schwere Psoriasis gewertet, PASI-Werte >20 als schwere Psoriasis (100). Die PASI-Bestimmung ist eine subjektive Einschätzung des Schweregrades und hängt somit vom Untersuchenden ab. Die vier großen Körperbereiche (Kopf, Arme, Rumpf, Beine) werden dem klinischen Befall nach beurteilt. Als Hauptkriterien werden Erythem, Infiltration und Schuppung herangezogen und die prozentuale Fläche des Befalls angegeben. Alle Hauptkriterien werden mit einer Skala 0–4 bewertet. Aus den Werten für Erythem, Infiltration, Schuppung für alle vier Körperbereiche wird die Summe gebildet und mit dem Flächenfaktor multipliziert (100). Die Fläche wird nach einer Skala von 0-6 bewertet (siehe Tabelle 2.1). Je nach Größe des Körperareals wird der Wert mit einem Faktor von 0,1–0,4 multipliziert (siehe PASI Formel). Der PASI-Wert ergibt sich aus der Summation der arealgewichteten Werte. Der Maximalwert beträgt 72 Punkte. Die folgende Tabelle 2.1 wurde zur Berechnung genutzt.

**Tabelle 2.1 – PASI-Bogen**

Erythem, Infiltration, Schuppung (Grad 0–4);

Fläche (Grad 0–6): 0 = 0%; 1 ≤ 10%, 2 = 10–29%; 3 = 30–49%; 4 = 50–69%; 5 = 70–89%; 6 ≥90%)

	Kopf	Arme	Rumpf	Beine
<b>Erythem</b>				
<b>Infiltration</b>				
<b>Schuppung</b>				
<b>Summe</b>				
<b>Fläche (0-6)</b>				
<b>x Faktor</b>	0,1	0,2	0,3	0,4
<b>PASI gesamt (Summe)</b>				

**PASI Formel:**

**Kopf (K) = 0,1 x (EK+IK+DK) x AK**

**Obere Extremität (oE) = 0,2 x (EoE+IoE+DoE) x AoE**

**Stamm (St) = 0,3 x (ESt+ISt+DSt) x ASt**

**Untere Extremität (uE) = 0,4x (EuE+IuE+DuE) x AuE**

**PASI-Wert = K+oE+St+uE**

K=Kopf, EK= Erythem Kopf, IK=Infiltration Kopf, DK= Desquamation Kopf, AK= Oberfläche Kopf, oE= obere Extremität, EoE=Erythem obere Extremität, IoE= Infiltration obere Extremität, DoE= Desquamation obere Extremität, AoE= Oberfläche obere Extremität, St= Stamm, ESt= Erythem Stamm, ISt= Infiltration Stamm, DSt= Desquamation Stamm, ASt= Oberfläche Stamm, uE= untere Extremität, EuE= Erythem untere Extremität, IuE= Infiltration untere Extremität, DuE= Desquamation untere Extremität, AuE= Area untere Extremität.

### 2.6.3 NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)

Der NAPSI ist ein Messinstrument zur Bestimmung des Schweregrades der Nagelpsoriasis. Die Manifestationen an den Nägeln werden entweder von pathologischen Prozessen in der Nagelmatrix oder im Nagelbett verursacht. Um den Nagel zu beurteilen, wird der betroffene Fingernagel durch zwei sich im rechten Winkel kreuzende Linien in vier gleiche Quadranten aufgeteilt (siehe Abb. 2.1). Jeder Quadrant wird nach seinen Nagelmatrix- und Nagelbetteigenschaften beurteilt (20).



**Abbildung 2.1 – NAPSI: Aufteilung des Nagels in vier Quadranten (14)**

Folgende Nagelmatrixveränderungen können auftreten:

1. Grübchennagel
2. Leukonychie
3. Rote Pünktchen in der Lunula
4. Krümelnagel

Folgende Nagelbettveränderungen können auftreten:

1. Onycholyse,
2. subunguale Keratose
3. Ölflecken
4. Hämorrhagien.

Jeder Quadrant wird auf Nagelmatrix- bzw. Nagelbettveränderung untersucht und bewertet:

- 0 – keine Nagelmatrix-/Nagelbettveränderungen vorhanden,
- 1 – Nagelmatrix-/Nagelbettveränderungen in einem Quadranten vorhanden,
- 2 – Nagelmatrix-/Nagelbettveränderungen in zwei Quadranten vorhanden,
- 3 – Nagelmatrix-/Nagelbettveränderungen in drei Quadranten vorhanden,
- 4 – Nagelmatrix-/Nagelbettveränderungen in vier Quadranten vorhanden.

Nach der Untersuchung und Einschätzung werden die zugeteilten Punkte (für Nagelmatrix-/Nagelbettveränderungen) addiert. Dabei können entweder ein einzelner Nagel (Score von 0–8), beide Hände (Score 0–80) oder Hände und Füße (Score 0–160) bewertet werden. In der vorliegenden Studie wurden beide Hände beurteilt. Der Maximalwert betrug pro Hand 40 Punkte. Je höher der Wert des NAPSI-Scores, desto stärker ist der Nagel von der Nagelpsoriasis betroffen (20).

### 2.6.4 DAS28 (Disease Activity Score 28), klinische Untersuchung der Anzahl druckschmerzhafter (TJC) und geschwollener Gelenke (SJC)

Finger- (MCP 1–5, PIP 2–5, DIP 2–5), Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke sowie Fuß-, und Zehengelenken wurden auf Vorhandensein von Schwellung und Druckschmerz überprüft und dokumentiert. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität in Bezug auf die Gelenksymptomatik wurde der DAS28 berechnet. Das Instrument ist ein validiertes Messinstrument bei der RA. Die Zahl "28" beim DAS28 beschreibt die Anzahl der untersuchten Gelenke (Finger- (MCP 1–5, PIP 1–5), Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke beidseits). Der DAS28 setzt sich aus folgenden Einzelkriterien zusammen:

- Anzahl der geschwollenen Gelenke (0–28)
- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (0–28)
- BSG in der ersten Stunde (mm/h)
- globales Patientenurteil zur Krankheitsaktivität (VAS 0–100 mm).

Nach der Bestimmung der genannten Parameter wird der DAS28 nach einer Formel berechnet (siehe Formel).

#### DAS 28 Formel:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0,70 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{VAS mm}$$

DAS 28= Disease activity score 28, TJC= Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, SJC= Anzahl geschwollener Gelenke, BSG= Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit mm/1h, VAS= Visuelle Analogskala

DAS28-Werte reichen von 2,0–10,0 und werden folgendermaÙe beurteilt:

- $0 < 2,6$                       Remission
- $\geq 2,6$  und  $\leq 3,2$             fehlende oder geringe Krankheitsaktivität
- $> 3,2$  und  $\leq 5,1$             mittlere Krankheitsaktivität
- $> 5,1$                             hohe Krankheitsaktivität (101).

### 2.6.5 DLQI (Dermatologischer Lebensqualitäts-Index)

Die Psoriasis geht mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einher (45), die mit dem 1994 entwickelten DLQI bestimmt werden kann (102). Der DLQI beinhaltet zehn Fragen, die die psychosozialen Einflüsse chronischer Hauterkrankungen auf verschiedene Lebensbereiche innerhalb der letzten sieben Tage erfassen. Die berücksichtigten Bereiche sind: Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit oder Schule, persönli-

che Beziehungen, Auswirkungen der Therapie auf den Alltag. Die Antworten werden auf einer Skala von 0–3 (Skalenwert 3 = sehr, Skalenwert 2 = ziemlich, Skalenwert 1 = ein bisschen, Skalenwert 0 = überhaupt nicht) bewertet (siehe Abb. 2.2). Maximal können 30 Punkte erreicht werden. Je höher der Wert, desto stärker wird die Lebensqualität des Patienten durch die Krankheit beeinträchtigt. Werte > 10 beschreiben einen großen negativen Effekt auf die Lebensqualität des Patienten (102, 103).

## Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen

**Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.**

1.	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen <b>gejuckt</b> , war <b>wund</b> , hat <b>geschmerzt</b> oder <b>gebrannt</b> ?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen <b>verlegen</b> oder <b>befangen</b> gemacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei <b>Einkäufen</b> oder bei <b>Haus- oder Gartenarbeit</b> behindert?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
4.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der <b>Kleidung</b> beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
5.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre <b>Aktivitäten mit anderen Menschen</b> oder Ihre <b>Freizeitgestaltung</b> beeinflusst?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
6.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, <b>sportlich</b> aktiv zu sein?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

7.	Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, daß Sie Ihrer <b>beruflichen Tätigkeit</b> nicht nachgehen oder nicht <b>studieren</b> konnten?	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
	Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer <b>beruflichen Tätigkeit</b> bzw. Ihrem <b>Studium</b> gewesen?	ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem <b>Partner, Freunden</b> oder <b>Verwandten</b> verursacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
9.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr <b>Liebesleben</b> beeinträchtigt?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
10.	Inwieweit war die <b>Behandlung</b> Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

**Bitte prüfen Sie, ob Sie wirklich ALLE Fragen beantwortet haben. Vielen Dank!**

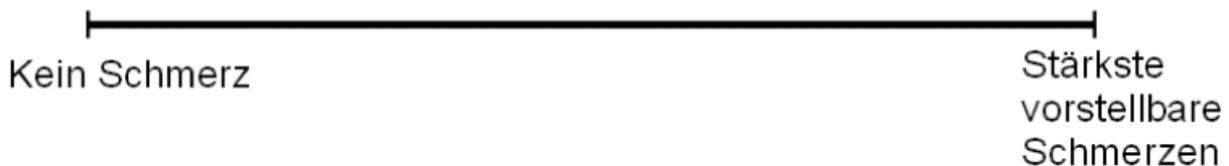
**Abbildung 2.2 – Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (DLQI)(14, 102)**

### **2.6.6 HAQ (Health assessment questionnaire)**

Der HAQ wurde in 1978 von Jim Fries und Kollegen an der Universität Stanford entwickelt und 1980 publiziert (104). Der HAQ beinhaltet Fragen zu Bereichen des täglichen Lebens. Zu diesen Bereichen gehören: Anziehen und Körperpflege, Aufrichten, Essen, Gehen, Hygiene, Gegenstände reichen, greifen, Aktivitäten. Die Durchführbarkeit der Tätigkeiten werden auf einer Skala von 0–3 bewertet (0 = keine Behinderung, 1 = mit Mühe durchführbar, 2 = mit fremder Hilfe durchführbar, 3 = nicht durchführbar). Der Fragebogen wurde von den Patienten selbständig ausgefüllt. Der HAQ-Behinderungsindex ist der Mittelwert der Zahlenwerte, die für die oben aufgezählten Bereiche angegeben werden. Je höher der HAQ-Wert ist, desto ein höherer Grad an Behinderung besteht (104). Der HAQ wird seit 1980 weiterentwickelt und modifiziert (105).

### 2.6.7 Visuelle Analogskala

Visuelle Analogskalen dienen der subjektiven Einschätzung der Haut- und Gelenksbeschwerden, sowie der Stärke des Juckreizes innerhalb der letzten sieben Tage. Die Länge der Skala in mm betrug 100 mm, die Ziffern von 0 bis 10 beschrifteten die Skala, null bedeutete keine Beschwerden, zehn bedeutete maximale Beschwerden.



#### Abbildung 2.3 Visuelle Analogskala zur Einschätzung der Schmerzaktivität (106)

Auf dem Bild ist eine visuelle Analogskala zur Einschätzung der Schmerzintensität zu sehen, linke Ecke bedeutet kein Schmerz, rechte Ecke stärkste vorstellbare Schmerzen.

### 2.6.8 Röntgen

Im Rahmen der Studie wurden beide Hände der Patienten a. p. (anterior-posterior) geröntgt, um die möglicherweise bestehenden destruktiven Veränderungen in den Gelenken und Knochen mit den Befunden vom US in B-Mode, und PDUS sowie FOI zu vergleichen. Die Röntgenuntersuchung fand am Tag der FOI- und US-Untersuchung statt, falls die letzte Röntgen-Aufnahme älter als ein Jahr war (entsprechend den nationalen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zum Einsatz von Röntgenstrahlen in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von entzündlichen Gelenkerkrankungen) (76).

### 2.6.9 Arthrosonographie

Am Tag der FOI-Untersuchung wurde die beschwerdeführende (hinsichtlich Schmerzen und/oder Schwellungen) Hand mithilfe der Arthrosonographie untersucht. In der bildgebenden Diagnostik von entzündlichen Gelenkerkrankungen ist die Arthrosonographie ein gut etabliertes Verfahren (107). In der vorliegenden Studie wurde ein hoch auflösendes US-Gerät (MyLab 70 XVG, ESAOTE, Genua; Italien) verwendet. Der US-Kopf hatte eine Frequenz von 10–18 MHz.

Die beschwerdeführende Hand wurde auf Synovitis, Tenosynovitis, Erosionen und Gelenkkonturunregelmäßigkeiten untersucht. Folgende Gelenke wurden untersucht: Handgelenke (von median, ulnar und radial), MCP 2–5, PIP 2–5, DIP 2–5. Die Untersuchung wurde von der palmaren und dorsalen Seite des jeweiligen Gelenks mittels B-

Mode US und PD-Mode US durchgeführt und auf das Vorhandensein einer Synovitis untersucht. Im Bereich des Handgelenks als auch MCP-Gelenke 2-5 wurde außerdem nach einer Tenosynovitis/Paratenonitis geschaut. Eine Synovitis wurde als vorhanden bewertet, wenn ein Erguss bzw. eine Synovialproliferation zu sehen war. Eine Synovitisproliferation zeigt sich im US als abnormales echoarmes bzw. -genes intraartikuläres Gewebe, welches sich nicht verschieben lässt und kaum komprimierbar ist und PD-Signale aufweisen kann. Ein Erguss zeigt sich im US als abnormales echofreies intraartikuläres Gewebe, welches sich verschieben lässt, komprimierbar ist und keine PD-Signale aufweist. Tenosynovitis zeigt sich als krankhaftes echoarmes oder -freies verdicktes Gewebe, mit oder ohne Flüssigkeit innerhalb der Sehnenscheide und mit möglicher PD-Aktivität, darstellbar in zwei zueinander senkrecht stehenden Ebenen (77, 79). Das Vorhandensein einer Synovitis wurde auf einer semiquantitativen Skala von 0–3 im B-Mode (0 = keine Kapselanhebung/keine Synovitis, 1 = niedriger Grad einer Kapselanhebung/Synovitis, 2 = mäßige Distension der Gelenkkapsel bzw. mäßige Synovitis, 3 = deutliche Synovitis) (108) 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) bewertet (109). Eine eventuell vorhandene Tenosynovitis/Paratenonitis im Handgelenk und in den MCP 2–5 wurde im PD-Mode ebenfalls auf einer Skala von 0–3 bewertet. Ein Summations-score/Summenscore (US-Scores) für Synovitis und Tenosynovitis/Paratenonitis wurden über alle Gelenke errechnet und mit dem Summationsscore der FOI verglichen.

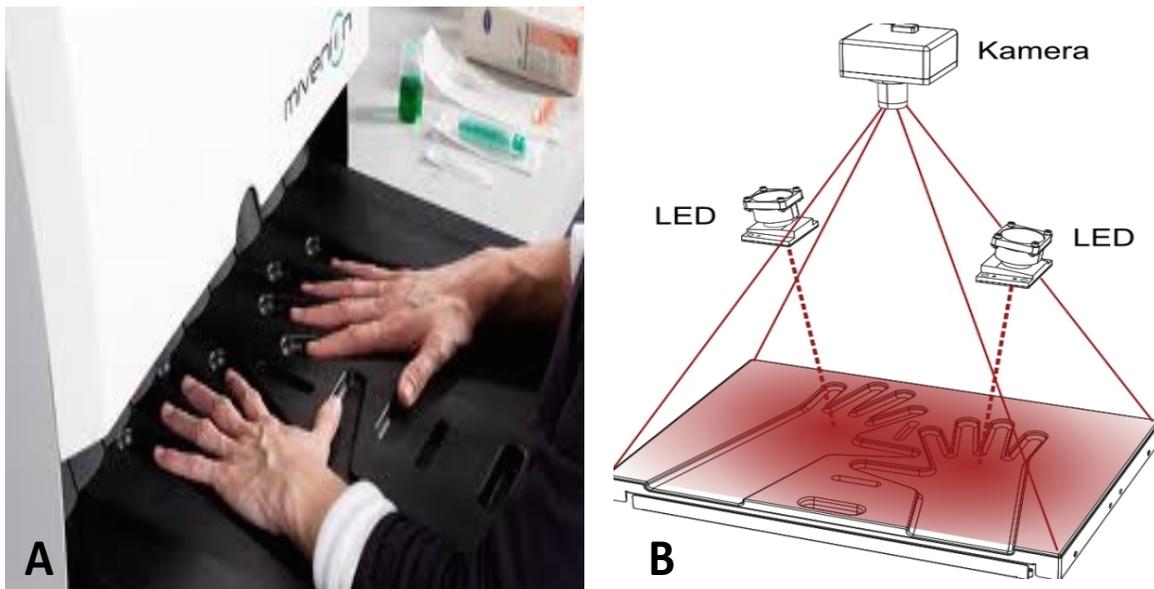
### **2.6.10 FOI – Fluoreszenzoptische Bildgebungsverfahren (Xiralite®-System)**

Das Xiralite®-System (FOI) ist in der EU seit April 2009 zugelassen. Die Methode findet Einsatz in verschiedenen Bereichen der Medizin (Augenheilkunde, Kardiologie). Studien mit Patienten mit verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen ergaben eine gute Übereinstimmung zwischen FOI-Ergebnissen und Ergebnissen validierter Methoden wie US oder MRT (110).

#### **2.6.10.1 Aufbau des FOI (Xiralite®-Systems)**

Das Gerät besteht aus dem Fluoreszenzkamerasystem Xiralite® und der Diagnosesoftware XiraView®. Der Arbeits- und Untersuchungsplatz besteht aus dem Kamerasystem (sensitive Kamera mit einem charge-coupled device Sensor), einem Untersuchungs-

tisch mit einer Tischfläche von ca. 125 x 75 cm und einem PC mit Monitor, Drucker und der XiraView-Software. Für die Dauer der Untersuchung platziert der Patient die Hände in eine präformierte Auflagefläche. Mit Hilfe spezieller Hochleistungs-Leuchtdioden (LED) werden die Hände von der dorsalen Seite beleuchtet. Short-pass-Filter und Long-pass-Filter schalten Störfaktoren aus (siehe Abb. 2.4) (111, 112).



**Abbildung 2.4– Xiralite®-System (96, 112)**

- A. Untersuchungsplatz mit präformierten Handauflageflächen
- B. Schematische Darstellung der Durchleuchtung

### 2.6.10.2 Indozyaningrün (ICG)

ICG ist ein hydrophiler, anionischer Farbstoff. ICG wurde ursprünglich im Zweiten Weltkrieg als Farbstoff für die Photographie entwickelt und erstmals 1959 in der Humanmedizin zur Diagnostik von Lebererkrankungen eingesetzt. Aktuell ist ICG als Farbstoff für die Diagnostik von Herzerkrankungen, für Angiographien des Auges bei Verdacht auf ein Aderhautmelanom und zur Perfusionsdiagnostik von Geweben und Organen zugelassen (113, 114). Das intravenös verabreichte ICG bindet zu 98% an Plasmaproteine, wird mikrosomal in der Leber metabolisiert, über Gallenwege initial mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 3–4 Minuten und dann nach 60–80 Minuten biphasisch eliminiert (115). Das in Pulverform vorliegende ICG-Natriumsalz muss vor der Injektion gelöst werden. Die ICG-Injektion sollte aufgrund selten auftretender allergischer Reaktionen unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. ICG wird über einen peripheren Zugang als Bolus verabreicht. Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Kinder zwischen 11–18 Jahre beträgt 0,1 mg/kg/Körpergewicht. Die Tageshöchstosis beträgt

5 mg/kg/Körpergewicht. Das Fluoreszenzspektrum des ICG liegt im nahinfraroten Bereich. ICG absorbiert hauptsächlich Licht zwischen 600 nm und 900 nm und emittiert Licht zwischen 750 nm und 950 nm, seine Peaks liegen zwischen 735 und 800 nm (111). Aufgrund der großen Überlappung der Absorptions- und Fluoreszenzspektren kommt es zu einer starken Reabsorption der Fluoreszenz. ICG enthält als Zubereitung Natriumjodid. Deshalb es ist wichtig, eine Iodunverträglichkeit und Schilddrüsenerkrankungen vor der Untersuchung auszuschließen. ICG wird in der Regel gut vertragen. Mögliche Nebenwirkungen sind Halsschmerzen und Hitzewallungen. Die genannten Nebenwirkungen sind sehr selten (1:42.000 Fälle). Andere mögliche Reaktionen, wie ein anaphylaktischer Schock oder Urtikaria, sind nur in Einzelfällen beschrieben. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz scheint die Wahrscheinlichkeit des Auftretens anaphylaktischen Reaktionen häufiger zu sein. Zu den möglichen Symptomen gehören Unruhe, Wärmegefühl, Juckreiz, Urtikaria, Tachykardie, Hypotonie, Atemnot und Übelkeit. Zusammen mit der anaphylaktoiden Reaktion kann eine Hypereosinophilie auftreten. Die Häufigkeiten von milden, mittelgradigen und schweren Nebenwirkungen sind extrem selten (113, 115).

#### **2.6.10.3 Funktionsweise des Xiralite®-Systems**

Die FOI verwendet zur Darstellung der Hände sichtbares Licht. In akut entzündetem Gewebe ist die Durchblutung gesteigert. Aufgrund dessen wird ICG in den betroffenen Geweben angereichert (Kontrastmittel ähnliches Prinzip). Daher können gesunde und entzündete Areale differenziert werden (111). Das FOI-Gerät besteht aus LED-Lampen, Long-Pass-, sowie Short-Pass-Filtern (siehe Abb. 2.4). Die Hochleistung-LEDs beleuchten das Sichtfeld mit dunkel-rotem Licht der Wellenlänge 740 nm. Licht aus dem infrarotnahen Spektralbereich >760 nm wird durch den Short-Pass-Filter eliminiert. Licht mit einer Wellenlänge von <800 nm und reflektiertes Licht werden vom Long-Pass-Filter eliminiert. Eine Kamera mit einem sensiblen (CCD) Sensor dokumentiert die von dem Gewebe reflektierten Licht-/Fluoreszenzsignale (Wellenlänge ca. 832 nm). Die FOI-Signale spiegeln die Verteilung des ICG wider. Eine FOI-Untersuchung dauert etwa sechs Minuten und erfasst alle Gelenke. Die Software XiraView steuert die Untersuchung. Die ICG-Kinetik wird in Echtzeit dargestellt (111).

#### **2.6.10.4 Ablauf der Untersuchung, Bildinterpretation**

Für die Untersuchung wird eine Vene punktiert und ein peripherer Zugang wird gelegt. Danach werden beide Hände auf der vorgeformten Handauflagefläche im Gerät plat-

ziert. Die Beleuchtung der dorsalen Seite der Hände erfolgt über LED-Lampen. Nach korrekter Platzierung der Hände wird 0,1 mg/kg/Körpergewicht ICG in Form eines Bolus über den peripheren Zugang verabreicht. Die ersten zehn Bilder sind „Leeraufnahmen“ und zeigen keine ICG-Signale. Bereits ca. 60 Sekunden nach der intravenösen Injektion des ICG kann eine Anreicherung in der gestörten Mikrozirkulation der entzündeten Gelenke festgestellt werden. Pro Sekunde wird ein Bild aufgenommen. Die Abnahme oder Zunahme der Signalintensität korreliert mit der ICG-Konzentration (111). Die Ergebnisse können direkt nach der sechs Minuten dauernden Untersuchung ausgewertet werden. Etwa zehn Minuten nach der Untersuchung wird der periphere Zugang entfernt. Die Leeraufnahmen dienen zur Hintergrundkorrektur. Hintergrundsignale können entstehen, wenn die Hände nicht komplett lichtdicht im Gerät platziert werden oder bei inkompletter Suppression durch die Filter. Der Untersucher wählt ein Bild ohne Farbstoff aus den ersten 50 Bildern aus. Danach berechnet die Software ein Summenbild, das zur Hintergrundkorrektur genutzt wird. Die Farbintensitäten wurden wie folgt interpretiert:

1. blau und grün:                   Signalminimum
2. gelb:                               mittlere Signalintensität
3. rot und weiß:                   maximale Signalintensität (96, 111).

Die Signalintensität kann durch die Veränderung der Farbintensität angepasst werden. Die Darstellung der Bilder erfolgte in zwei Modi: Prima Vista Mode (Summenbild der Bilder 1–240) und Filmmode (einzelne Bilder in Form eines Films). Die Bildeinstellung ist wichtig, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Die Bildauswertung, wie bereits von Werner beschrieben, erfolgte nach folgendem Schema:

1. Der PrimaVista-Mode wurde in einer automatisch generierten oder leicht erhöhten Intensität ausgewertet. Das Helligkeitsfenster lag bei 20.000-50.000 Einheiten, die Fingerbeeren zeigten eine Anreicherung des Farbstoffs. Die 360 Bilder einer Sequenz im Filmmode werden auf das signalreichste Bild normiert, bei Bedarf wie beim PrimaVista-Mode nachgeregelt und ausgewertet.
2. Der PrimaVista-Mode wurde mit einer automatisch generierten Intensität ausgewertet. Das Helligkeitsfenster lag bei 20.000-50.000 Einheiten und/oder die Fingerbeeren zeigten eine fokale Anreicherung des Farbstoffs. Weiterhin werden die 360 Bilder ohne weiteres Nachregeln ausgewertet (111).

Die Einstellung wurde als richtig bewertet, wenn eine Signalanreicherung in den Fingerbeeren zu finden war und nicht zu viele weiße Areale detektiert wurden. Die dargestellten Strukturen mussten gut abgrenzbar sein.

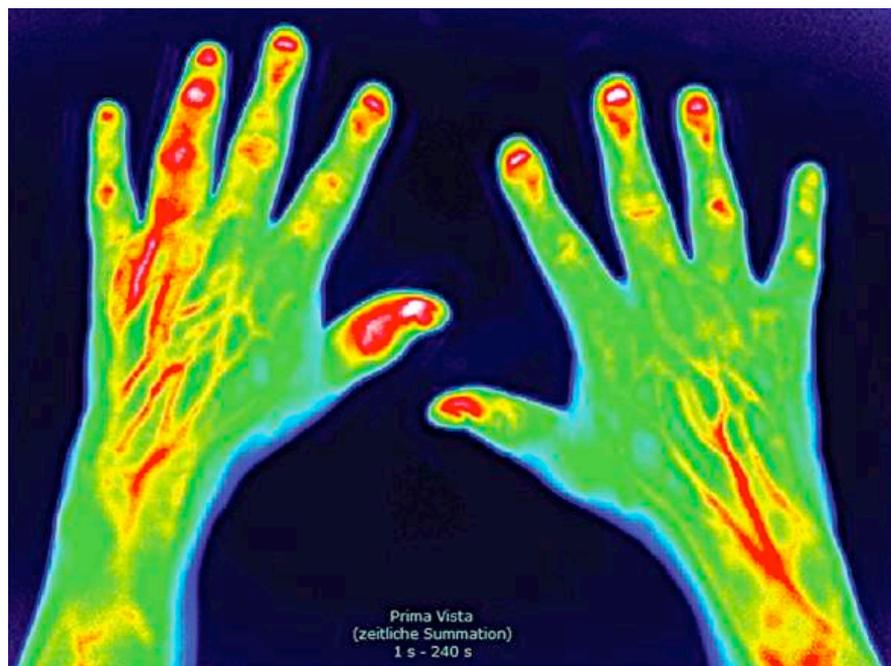
Es wurden drei Phasen der Untersuchung differenziert:

1. Phase 1: sichtbare ICG-Anreicherung in den Fingerbeeren
2. Phase 2: Abflutung der ICG-Anreicherung aus den Fingerbeeren
3. Phase 3: nach vollständigem Abfluten des ICG aus den Fingerbeeren

Zur Aktivitätsbeurteilung der Bilder wurde ein semiquantitativer Score verwendet:

- |   |   |  |
|---|---|--|
| 0 | = | 0% der Fläche der Gelenkregion betroffen/keine Signalanreicherung        |
| 1 | = | >0–25% der Fläche der Gelenkregion betroffen, geringe Anreicherung       |
| 2 | = | >25–50% der Fläche der Gelenkregion betroffen, mäßige Signalanreicherung |
| 3 | = | > 50% der Fläche der Gelenkregion betroffen, starke Anreicherung (110).  |

Die Abbildung 2.5 zeigt ein Bildbeispiel einer FOI in PsA.



**Abbildung 2.5 FOI in PsA (96)**

FOI zeigt eine deutliche Anreicherung in allen Gelenketagen des 4. Fingers (MCP 4, PIP 4, DIP 4 linke Hand) inklusive der umgebenden Sehnen und des Knochens entsprechend einer (auch klinischen) Daktylitis. Zusätzlich moderate Signalintensitäten in den DIP II bds. und im Bereich der Dig. III und Dig. IV der rechten Hand eine dreieckige Anreicherung ausgehend vom Nagelbett.

FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging)

## 2.7 Statistik

### 2.7.1 Sensitivität, Spezifität

Die Sensitivität eines diagnostischen Testverfahrens gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Tests tatsächlich feststellbar ist, d.h. ein positives Testresultat auftritt. Die Spezifität bezeichnet die Fähigkeit, tatsächlich Gesunde als gesund zu identifizieren (116). Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

**Sensitivität= richtig als krank Erkrankte/alle Kranken**

**Spezifität= richtig als gesund Erkrankte/alle Gesunden**

Die Sensitivitäts- und Spezifitätsbestimmung der FOI für alle Gelenke wurde mit einem modifizierten und adjustierten Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dabei wurden bei allen verwendeten Methoden Gelenke mit einer Gradzahl von 0 als nicht betroffen gewertet, Gelenke mit einer Gradzahl  $\geq 1$  wurden als betroffen eingestuft.

### 2.7.2 Übereinstimmungsraten

Die Übereinstimmungsraten (Agreement Rates: AR) wurden berechnet als "agree", wenn die beiden Methoden übereinstimmen und als "not agree", wenn sie nicht übereinstimmen. Die Agreement Rate ist dann die Anzahl "agree" durch die Gesamtzahl der Vergleiche. Die Übereinstimmungsraten für die Kohorten (PsA und Verdacht auf PsA) wurden mithilfe einer logistischen Regression berechnet. Die 95% Konfidenzintervalle (KI) berechnen sich in Approximation an die Normalverteilung. Das 95% KI ist dabei äquivalent zum statistischen Test.

### 2.7.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt unter Verwendung von SPSS Version 22. Die Ergebnisse wurden auf Patienten- und Gelenkebene analysiert. Die Arthrosonographie (B-Mode, PD-Mode) diente als Referenzmethode für die Evaluation der FOI-Ergebnisse. Die Befunde (Grad 1-3, sowie Grad 2-3) zwischen Arthrosonographie (B-Mode, PD-Mode) und FOI in jeder Phase wurden miteinander verglichen. Es erfolgte die Bestimmung der Sensitivitäten, Spezifitäten sowie der Übereinstimmungsraten (siehe Methodikteil). Als parametrische und non-parametrische Tests wurden der Chi-Quadrat- und Mann-Whitney-Test verwendet. Die Korrelationen wurden mithilfe des Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten ( $r$ ) bestimmt. Die Werte wurden wie folgt

bewertet:  $0 < r \leq 0,2$  entspricht keiner Korrelation,  $0,2 < r \leq 0,4$  entspricht einer schwachen bis mäßigen Korrelation,  $0,4 < r \leq 0,8$  entspricht einer deutlichen Korrelation,  $0,8 < r \leq 1$  entspricht einer hohen bis perfekten Korrelation. Die statistische Signifikanz wurde auf einen zweiseitigen p-Wert unter 0,05 festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienpopulationen

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 66 Patienten untersucht. Die Patienten wurden in drei Untergruppen unterteilt: Patienten mit einer anhand der CASPAR-Kriterien gesicherten PsA-Diagnose (n= 26, Kohorte 1) und Patienten ohne gesicherte Diagnose (n=34, Kohorte 2). Sechs Patienten mit reiner Psoriasis der Haut bilden die Kontrollkohorte.

Von den 60 eingeschlossenen PsA- bzw. Verdacht auf PsA-Patienten (Kohorte 1 und Kohorte 2) waren 18 Patienten männlich. Es wurden von diesen Patienten n=57 (95%) Arthrosonographie-Untersuchungen und n=54 (90%) FOI-Untersuchungen durchgeführt. Ein Patient synkopierte, bevor das ICG appliziert worden ist, woraufhin die Untersuchung vor der eigentlichen Durchführung abgebrochen worden ist. Die FOI-Untersuchungen selbst wurden bei allen n=57 Patienten problemlos vertragen. Die Tabelle 3.1 liefert eine Übersicht über die demographischen und klinischen Basisdaten der PsA - Patientenkohorte.

**Tabelle 3.1 – Charakteristika der PsA - Studienpopulation (n=60 Patienten)**

Vergleich der beiden Kohorten (Kohorte 1 n=26 Patienten, Kohorte 2 n=34 Patienten).

Angegeben sind: Mittelwert ± Standardabweichung (Median, Minimum–Maximum); \*\* p<0,05

	Studienpopulation (PsA) (n=60)	Kohorte 1 (n=26)	Kohorte 2 (n=34)
<b>Geschlecht (♀/♂)</b>	42/18	18/8	24/10
<b>Alter (Jahre)</b> <i>p=0,2</i>	50,45 ±11,81 (48;25–75)	52 ±13,62 (49,5;26–75)	49 ±10,19 (47;34–72)
<b>Abstammung</b>	kaukasisch	kaukasisch	kaukasisch
<b>Hautbeteiligung seit (Jahre) <i>p=0,5</i></b>	12,18±15,59 (6;0,5–61)	12,85±17,37 (6;0,5–61)	11±14,5 (5,5;0,5–51)
<b>Gelenkbeteiligung seit (Jahre) <i>**p=0,001</i></b>	7,43±9,13 (0,5–37;4)	10,88±10,64 (0,5–37;7,5)	4,79±6,83 (0,5–34;2,5)
<b>Größe (cm)</b> <i>p=0,18</i>	167,12±24,34 (169;151–193)	167,91±7,66 (169;151–182)	166,53±31,73 (169;157–193)
<b>Gewicht (kg) <i>p=0,065</i></b>	82,05±25,56 (80;47–150)	77,91±17,79 (74;55–116)	85,15±30,02 (85;47–150)
<b>Systemische Therapie (MTX, Biologika) <i>**p=0,001</i></b>	65%	88%	47%
<b>MTX <i>p=0,18</i></b>	36,7%	46%	29%

An der Studie nahmen n=42 (70%) Frauen und n=18 (30%) Männer teil (siehe Tab. 3.1), wobei die Mehrzahl der männlichen Patienten in der Kohorte 2 zu finden waren (10/18). Alle eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung. Die Patienten in der gesicherten PsA-Gruppe (Kohorte 1) waren im Mittel geringfügig älter im Vergleich zu Kohorte 2 (52 vs. 49 Jahre), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,2$ ). Die Patienten in Kohorte 1 zeigten mit  $12,85\pm 17,37$  Jahren eine länger andauernde Hautbeteiligung als Patienten der Kohorte 2 ( $11\pm 14,5$  Jahre); auch dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,5$ ). In Kohorte 1 bestanden die Gelenkbeschwerden seit  $10,88\pm 10,64$  Jahren und damit signifikant länger im Vergleich zur Dauer der Gelenkbeschwerden in Kohorte 2 ( $4,79\pm 6,83$  Jahren;  $p=0,001$ ). Die Körpergröße der Patienten in den beiden Kohorten war vergleichbar (Kohorte 1:  $167\pm 7$  cm vs. Kohorte 2:  $166\pm 31$  cm,  $p=0,18$ ). Das Gewicht der Patienten in Kohorte 2 betrug  $85\pm 30$  kg und lag damit tendenziell über dem Gewicht der Patienten aus Kohorte 1 ( $77\pm 17$  kg;  $p=0,065$ ). 65% aller Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung mit einer systemischen Therapie (MTX oder Adalimumab oder Etanercept) behandelt. Zwischen den beiden Kohorten bestand ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der systemischen Therapie (Kohorte 1 88% vs. Kohorte 2 47%;  $p=0,001$ ). Am häufigsten wurde mit 36,7% aller Patienten MTX verabreicht (Kohorte 1 46% vs. Kohorte 2 29%,  $p=0,18$ ). 40% aller Patienten erhielten zusätzlich NSAR als antientzündliche Schmerztherapie.

## 3.2 Ausprägung der Haut- und Gelenkbeteiligung

Aus nachfolgender Tabelle 3.2 lassen sich Mittelwerte und Medianwerte von klinischen und laborchemischen Untersuchungen zur Beurteilung der Haut- und Gelenkaktivität entnehmen. Die Werte wurden für die Gesamtkohorte und für die Subgruppen ermittelt.

**Tabelle 3.2 –Haut- und Gelenkbeteiligung in Kohorte 1 (n=26) und Kohorte 2 (n=34)**

BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; DAS28: Disease activity score 28; DLQI: Dermatologischer Lebens-Qualitäts-Index; NAPS I: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SJC: Anzahl geschwollener Gelenk, TJC: Anzahl Druckschmerz-empfindlicher Gelenke; VAS : Visuelle Analogskala

Angegeben sind: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Median; Spannweite)

	Gesamte Kohorte (n=60)	Kohorte 1 (n=26)	Kohorte 2 (n=34)
<b>PASI</b> <i>p=0,36</i>	2,46 $\pm$ 2,56 (1,8; 0–11,4)	2,62 $\pm$ 2,72 (1,9; 0–11,4)	2,33 $\pm$ 2,47 (1,6; 0–10,7)
<b>NAPS I rechts</b> <i>p=0,2</i>	6,2 $\pm$ 8,38 (0; 0–26)	7,2 $\pm$ 8,84 (0; 0–26)	5,45 $\pm$ 8,06 (0; 0–24)
<b>NAPS I links</b> <i>p=0,18</i>	7 $\pm$ 9,17 (0; 0–30)	7,96 $\pm$ 9,55 (6; 0–30)	6,27 $\pm$ 8,94 (0; 0–28)
<b>DLQI</b> <i>p=0,2</i>	7,31 $\pm$ 6,02 (8; 0–23)	7,76 $\pm$ 6,09 (8; 0–21)	6,97 $\pm$ 6,04 (7; 0–23)
<b>TJC 28</b> <i>p=0,17</i>	5,37 $\pm$ 5,27 (5; 0–25)	5,3 $\pm$ 3,92 (5; 0–17)	5,43 $\pm$ 6,17 (3; 0–25)
<b>SJC 28</b> <i>p=0,38</i>	1,0 $\pm$ 1,85 (0; 0–9)	0,78 $\pm$ 0,99 (0; 0–3)	1,16 $\pm$ 2,3 (0; 0–9)
<b>DAS28</b> <i>p=0,083</i>	3,79 $\pm$ 1,12 (3,78; 0,91–6,55)	3,99 $\pm$ 0,68 (4,11; 2,46–4,88)	3,63 $\pm$ 1,35 (3,62; 0,91–6,55)
<b>VAS-Haut</b> <i>p=0,4</i>	38,6 $\pm$ 25,4 (30; 0–100)	37,3 $\pm$ 24,2 (30; 0–90)	39,7 $\pm$ 26,5 (30; 0–100)
<b>VAS-Gelenk</b> <i>p=0,84</i>	50,83 $\pm$ 23,38 (50; 0–90)	55,5 $\pm$ 22,85 (60; 0–90)	47,15 $\pm$ 23,47 (40; 0–90)
<b>VAS-Juckreiz</b> <i>p=0,4</i>	31,5 $\pm$ 30,2 (20; 0–100)	29,2 $\pm$ 26,5 (20; 0–90)	33,2 $\pm$ 33 (25; 0–100)
<b>BSG</b> <i>p=0,4</i>	16,23 $\pm$ 9,67 (14,5; 0–40)	16,46 $\pm$ 9,08 (14,5; 1–40)	16,05 $\pm$ 10,23 (14,5; 0–38)

### 3.2.1 PASI und NAPS I

Die Patienten zeigten eine milde Hautbeteiligung; der PASI-Wert lag im Gesamtkollektiv im Schnitt unter 3,0 (siehe Tab. 3.2). Es bestand hinsichtlich des PASI kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten; (Kohorte 1: 2,62 $\pm$ 2,72, Kohorte 2: 2,33 $\pm$ 2,4; *p=0,3*). Der mittlere NAPS I-Wert lag für alle Patienten (n=60) für die linke Hand bei 7,0 $\pm$ 9,17 und für die rechte Hand bei 6,2 $\pm$ 8,38. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten gefunden werden. Es zeigte sich eine milde Beeinträchtigung der Haut, sowie eine moderate Beeinträchtigung der Nägel, al-

lerdings sind bei Patienten der Kohorte 1 mit gesicherter PsA höhere Werte (PASI und NAPS) festzustellen, diese waren jedoch statistisch nicht signifikant höher ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2 Klinische Untersuchung (TJC, SJC und DAS28)

Bei der klinischen Untersuchung wurden die Druckschmerzhaftigkeit (TJC) und das Vorhandensein von Schwellungen (SJC) untersucht (siehe Tab. 3.2). Bei den Patienten mit gesicherter PsA (Kohorte 1) wurden  $5,3 \pm 3,92$  und bei Patienten mit V.a PsA (Kohorte 2)  $5,43 \pm 6,17$  TJC gefunden ( $p = 0,17$ ). In Kohorte 1 wurde pro Patient in weniger als einem Gelenk  $0,78 \pm 0,99$  eine Schwellung festgestellt, in Kohorte 2 lag der Wert leicht darüber  $1,16 \pm 2,3$  ( $p = 0,38$ ). Die Schwellung war somit häufiger bei Kohorte 2 vorzufinden. Zur Ermittlung der Krankheitsaktivität wurde der DAS28 berechnet (Formel siehe Methodikteil). In der Kohorte 1 betrug der DAS28 durchschnittlich  $3,99 \pm 0,68$  und in der Kohorte 2  $3,63 \pm 1,35$ . Beide Gruppen zeigten somit eine mittlere Krankheitsaktivität. Der Mann-Whitney U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich SJC, TJC und DAS28 zwischen den Gruppen (siehe Tab. 3.2).

### 3.2.3 Bestimmung der Krankheitsaktivität mit visueller Analogskala (VAS)

Die Krankheitsaktivität wurde ferner mit Hilfe der VAS bestimmt (siehe Tab. 3.2). Der Wert der VAS-Haut lag in der gesamten Kohorte bei 38,6mm, ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten ( $p = 0,4$ ). Für die VAS-Juckreiz wurde ein Mittelwert von  $31,5 \pm 30,24$  mm für alle Patienten ermittelt; die Werte zwischen den beiden Kohorten (Kohorte 1:  $29,2 \pm 26,5$  mm vs. Kohorte 2:  $39,7 \pm 26$  mm) unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,4$ ). Auch die Gelenksymptomatik (VAS-Gelenke) wurde von den Patienten der beiden Kohorten nicht signifikant unterschiedlich beurteilt ( $p = 0,84$ ), obgleich die Werte in Kohorte 1 mit  $55,0 \pm 22,9$  mm über denen in Kohorte 2 ( $47,15 \pm 23,47$  mm) lagen. Die Lebensqualität wurde mithilfe des DLQI bestimmt. In Kohorte 1 lag der Wert bei  $7,76 \pm 6,09$  und in Kohorte 2 bei  $6,97 \pm 6,04$ . Dieser Unterschied war statistisch ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,2$ ). Ein DLQI im Bereich von 7 entspricht einer moderaten Einschränkung der Lebensqualität.

### 3.2.4 Laborchemische Untersuchung

Die Laborwerte lagen größtenteils im Normbereich. Fünf Patienten zeigten eine Erhöhung des  $\gamma$ GT-Wertes und zwei Patienten hatten erhöhte ALT-Werte. Von 93% ( $n = 56$ ) der Patienten lag eine  $\gamma$ GT-Bestimmung vor. Der Mittelwert für alle Patienten betrug  $34,28 \pm 25,07$  U/l. Der  $\gamma$ GT-Wert unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden

Kohorten ( $p=0,31$ ). Die Rheumafaktoren waren in beiden Kohorten negativ. Auch die Entzündungsparameter waren in beiden Kohorten nicht erhöht. Die BSG in der ersten Stunde in Kohorte 1 betrug  $16,46\pm 9,08$  mm/h und in Kohorte 2  $16,05\pm 10,23$  mm/h ( $p=0,43$ ). Bei 88% ( $n=23$ ) der Patienten aus Kohorte 1 und 88% ( $n=30$ ) der Patienten aus Kohorte 2 erfolgte eine CRP-Bestimmung zum Zeitpunkt der FOI-Untersuchung. In Kohorte 1 lag der CRP-Mittelwert bei  $0,29$  mg/dl. Der höchste gemessene Wert betrug  $1,34$  mg/dl. In Kohorte 2 hatten die Patienten im Mittel einen CRP-Wert von  $0,39$  mg/dl. Der maximale Wert lag bei  $1,66$  mg/dl. Die Signifikanzprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der CRP-Werte zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,18$ ).

### 3.3 Die kardiovaskulären Risikofaktoren

In der Tabelle 3.3 werden das Körpergewicht, die Körpergröße, der BMI, der Blutdruck (RR), der Puls (Hf/min) und der Glucosewert der Patienten der Kohorte 1 und 2 aufgeführt, um das Risiko des metabolischen Syndroms und das ggf. damit einhergehende erhöhte kardiovaskuläre Risiko der Patienten einzuschätzen.

**Tabelle 3.3 – Übersicht über die Risikofaktoren für das metabolische Syndrom**  
Angegeben sind: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen

	Gesamte Kohorte n=60	Kohorte 1 (n=26)	Kohorte 2 (n=34)
<b>Größe (cm)</b> $p=0,18$	167,12 $\pm$ 24,34	167,91 $\pm$ 7,66	166,53 $\pm$ 31,73
<b>Gewicht (kg)</b> $p=0,065$	82,05 $\pm$ 25,56	77,91 $\pm$ 17,79	85,15 $\pm$ 30,02
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> $p=0,22$	28,15 $\pm$ 7,79	27,56 $\pm$ 5,61	28,59 $\pm$ 9,16
<b>Hüftumfang (cm)</b> $p=0,022$	110,38 $\pm$ 14,33	107,02 $\pm$ 12,85	113,01 $\pm$ 15,07
<b>RR systolisch (mmHg)</b> $p=0,25$	133,94 $\pm$ 16,89	132,3 $\pm$ 17,50	135,32 $\pm$ 16,52
<b>RR diastolisch (mm HG)</b> $p=0,033$	81,73 $\pm$ 11,97	78,53 $\pm$ 11,36	84,35 $\pm$ 11,81
<b>Puls (Hf/min)</b> $p=0,44$	78,28 $\pm$ 8,01	78,03 $\pm$ 8,02	78,48 $\pm$ 8,12
<b>Glucose (mg/dl)</b> $p=0,12$	83,67 $\pm$ 49,54	86,75 $\pm$ 38,42	81,5 $\pm$ 56,56

Insgesamt wurden bei  $n=56$  (93,3%; Kohorte 1  $n=24$  Patienten, Kohorte 2  $n=32$  Patienten) Patienten die Körpergröße und das Gewicht ermittelt. Aus diesen Werten wurde der BMI errechnet (Formel siehe Methodikteil). Es bestand kein signifikanter Unter-

schied in der Körpergröße der Patienten der beiden Kohorten ( $p=0,18$ ). Das Körpergewicht in Kohorte 2 lag höher als in Kohorte 1, allerdings war auch diese Differenz nicht signifikant ( $p=0,065$ ). Der BMI betrug im Gesamtkollektiv  $28,15\pm 7,79$  kg/m<sup>2</sup>, was einem präadipösen Zustand entspricht. Der BMI war mit  $27,5\pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup> (Kohorte 1) und  $28,6\pm 9,2$  kg/m<sup>2</sup> (Kohorte 2) nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,22$ ). Die Patienten der Kohorte 2 zeigten einen signifikant größeren Hüftumfang ( $113,01\pm 15,07$  cm) als Patienten der Kohorte 1 ( $107,02\pm 12,85$  cm;  $p=0,022$ ). Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte wurden bei  $n=57$  (95%) Patienten erhoben. Der mittlere systolische RR lag in Kohorte 1 bei  $132,3\pm 17,50$  mmHg und in Kohorte 2 bei  $135,32\pm 16,52$  mmHg ( $p=0,25$ ). Der diastolische RR betrug in Kohorte 1  $78,53\pm 11,36$  mmHg und in Kohorte 2  $84,35\pm 11,81$  mmHg. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,033$ ). Die Herzfrequenz wurde bei  $n=57$  (95%) Patienten gemessen und lag im Mittel bei  $78,0\pm 8,01$ /min. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten konnte nicht ermittelt werden ( $p=0,44$ ). Bei  $n=13$  (21,6%) aller Patienten war eine arterielle Hypertonie vorbekannt, in der ersten Kohorte bei  $n=5$  (19%) Patienten, in der zweiten Kohorte bei  $n=8$  (23%) Patienten. Glucose wurde bei  $n=58$  (96,6%) Patienten bestimmt; der Mittelwert lag bei  $83,67\pm 49,54$  mg/dl. Der maximale Wert in Kohorte 1 betrug 156 mg/dl und in Kohorte 2: 350 mg/dl. Ein Diabetes mellitus war bei diesen Patienten (bisher) nicht bekannt. Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten war nicht signifikant.

### **3.4 Pathologische Veränderungen der Gelenke – Vergleich der Methoden**

In der Tabelle 3.4 wird die Anzahl der mit verschiedenen Methoden (klinische Untersuchung, Arthrosonographie (B-Mode, PD-Mode), FOI (P1, P2, P3)) detektierten positiven Veränderungen (Grad 1-3) in den Handgelenken, MCP 2-5, PIP 2-5 und DIP 2-5 der beschwerdeführenden Hand in der gesamten Studienpopulation ( $n=60$ ) miteinander verglichen. Die Bestimmung erfolgte mittels 0/1 Aufteilung, wobei 0 – „Veränderung nicht vorhanden“, 1 – „Veränderung vorhanden“ bedeutet.

**Tabelle 3.4 – Häufigkeit pathologischer Veränderungen bei der klinischen Untersuchung, sowie im B-Mode US, PD-Mode US und FOI (P1, P2, P3), Grad 1-3, für Handgelenke (HG), MCP, PIP und DIP im Gesamtkollektiv (n=60 Patienten)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; B-Mode US: B-Bild Ultraschall; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3

Angegeben sind absolute Zahlen und prozentuale Anteile.

	Klinische Untersuchung		B-Mode US		PD-Mode US		FOI		
	Druck-schmerz	Schwel-lung	dorsal	palmar	dorsal	palmar	P1	P2	P3
<b>HG</b>	10 18,5%	1 1,8%	39 68%	10 17,5%	16 28%	0 0%	10 18,8%	16 30%	15 28%
<b>MCP</b>	32 14,8%	5 2,3%	22 9,6%	23 10%	9 3,9%	1 0,4%	16 7,5%	16 7,5%	5 2,3%
<b>PIP</b>	45 20,8%	21 9,7%	51 22,3%	56 24,5%	3 1,3%	6 2,6%	45 21%	137 64%	111 52%
<b>DIP</b>	8 3,7%	5 2,3%	35 15,3%	56 24,5%	0 0%	7 3%	58 27%	144 67%	96 45%

Mit der klinischen Untersuchung (Druckschmerz) wurden im Bereich der PIP (20,8%) und MCP (14,8%) die meisten Auffälligkeiten registriert. Bei den US-Untersuchungen im B-Mode wurden von palmar (ausgenommen Handgelenke) häufiger auffällige Befunde registriert als von dorsal. Die US-Untersuchungen des Handgelenkes detektierten häufiger von dorsal auffällige Befunde als von palmar (sowohl B-Bild US als auch PDUS); diese Untersuchungsergebnisse waren für die MCP und PIP etwa gleich verteilt; bei der Untersuchung der DIP zeigten dorsal lediglich n=35 (15,3%) DIP positive Befunde im Vergleich zu palmar mit n=56 (24,5%) positiven Befunden. Bei den FOI-P1 mit 27% (n=58) und FOI-P2 mit 67% (n=144) zeigten die DIP am häufigsten vorhandene pathologische Veränderungen, und bei den FOI-P3 zeigten die PIP mit 52% (n=111) die häufigsten positiven Befunde.

Im Vergleich aller drei Methoden untereinander konnten die häufigsten positiven Befunde im Handgelenk mittels B-Mode US, in den MCP mittels klinischer Untersuchung, und in den PIP und DIP mittels FOI-P2 und -P3 detektiert werden. Insgesamt mittels FOI waren die PIP und DIP deutlich häufiger betroffen als MCP und HG.

Bezüglich des Vergleichs der Patienten beider Kohorten konnten deutliche Unterschiede bei der Detektion positiver Befunden mit den genannten Methoden ermittelt werden (siehe Tab 3.5 und Tab. 3.6).

**Tabelle 3.5 – Häufigkeit pathologischer Veränderungen bei der klinischen Untersuchung, sowie im B-Mode US, PD-Mode US und FOI (P1, P2, P3), Grad 1-3, für Handgelenke (HG), MCP, PIP und DIP in Kohorte 1 (n=26 Patienten)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; B-Mode US: B-Bild Ultraschall; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3

Angegeben sind absolute Zahlen und prozentuale Anteile.

	Klinische Untersuchung		B-Mode US		PD-Mode US		FOI		
	Druck-schmerz	Schwell-lung	dorsal	palmar	dorsal	palmar	P1	P2	P3
<b>HG</b> n=24	5 20,8%	0 0%	15 62,5%	6 25%	4 16,6%	0 0%	2 8,6%	7 30,4%	6 26%
<b>MCP</b> n=96	14 14,5%	3 3,1%	14 14,5%	10 10,4%	6 6,2%	1 1%	9 9,7%	9 9,7%	3 3,2%
<b>PIP</b> n=96	13 13,5%	8 8,3%	24 25%	15 15,6%	2 2%	2 2%	21 23%	58 63%	51 55%
<b>DIP</b> n=96	1 1%	2 2%	16 16,6%	25 26%	0 0%	6 6,2%	16 17%	57 62%	40 43%

**Tabelle 3.6 – Häufigkeit pathologischer Veränderungen bei der klinischen Untersuchung, sowie im B-Mode US, PD-Mode und FOI (P1, P2, P3), Grad 1-3, für Handgelenke (HG), MCP, PIP und DIP in Kohorte 2 (n=34 Patienten)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; B-Mode US: B-Bild Ultraschall; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3

Angegeben sind absolute Zahlen und prozentuale Anteile.

	Klinische Untersuchung		B-Mode US		PD-Mode US		FOI		
	Druck-schmerz	Schwell-lung	dorsal	palmar	dorsal	palmar	P1	P2	P3
<b>HG</b>	5 16,6%	1 3,3%	24 72%	4 12%	12 36%	0 0%	5 16,6%	8 26,6%	9 30%
<b>MCP</b>	18 15%	2 1,6%	8 6%	11 8,3%	3 2,2%	0 0%	4 3,3%	5 4,1%	2 1,6%
<b>PIP</b>	32 26,6%	13 11%	27 20,4%	41 31%	1 0,7%	4 3%	24 20%	79 65%	60 50%
<b>DIP</b>	7 6%	3 2,5%	19 14,3%	31 23,4%	0 0%	1 0,7%	42 35%	87 72%	56 46%

Insgesamt erfasste der B-Mode US von dorsal in beiden Kohorten mehr positive Befunde im Handgelenk (von dorsal: Kohorte 1: 62,5%; Kohorte 2: 72%;  $p=0,064$ ) als die klinische Untersuchung und FOI. Eine Druckschmerzhaftigkeit der HG in der Kohorte 1 war häufiger zu finden ( $p=0,733$ ). Die Patienten mit einer gesicherten PsA zeigten häufiger positive Befunde in den MCP in allen Phasen der FOI (FOI-P1  $p=0,095$ , FOI-P2  $p=0,04$ , FOI-P3  $p=0,385$ ) als Patienten der Kohorte 2; letztere wiesen dagegen häufig pathologische Veränderungen in den DIP auf (FOI-P1: 35%;  $p=0,001$ , FOI-P2: 72%;  $p=0,275$ , FOI-P3: 46%;  $p=0,520$ ). Patienten der Kohorte 1 litten seltener unter geschwollenen und druckschmerzhaften PIP- und DIP-Gelenken als Patienten der Kohorte 2. Auffällig war eine deutliche höhere Zahl der druckschmerzhaften PIP-Gelenke in Kohorte 2 (26,6%;  $p=0,031$ ), auch Schwellungen waren hier häufiger vertreten (11%;  $p=0,65$ ). Bei den PIP ergab die FOI-P2-Untersuchung häufiger auffällige Befunde (65%;  $p=0,313$ ), als der B-Mode US (31%;  $p=0,001$ ) oder der PD-Mode US (3%;  $p=0,5$ ). Mit der Arthrosonographie wurde in den PIP in der Kohorte 2 häufiger ein auffälliger Befund von palmar detektiert als in der ersten Kohorte (Kohorte 2: 20,4% von dorsal, 31% von palmar vs. Kohorte 1: 25% von dorsal, 15,6% von palmar;  $p=0,001$ ).

Bei den DIP-Gelenken ergaben in Kohorte 2 alle FOI-Analysen (P1: 35%, P2: 72%, P3: 46%) häufiger auffällige Befunde als die anderen Methoden (z. B. B-Mode US von palmar: 23,4%;  $p=0,206$ , klinische Untersuchung: 6%). Bei den DIP-Gelenken zeigten die FOI-Analysen mehr positive Befunde in der Kohorte 2 als in der Kohorte 1, jedoch Patienten der Kohorte 1 zeigten deutlich mehr PD-Signal in DIP (6,2%;  $p=0,023$ ).

In Tabelle 3.7 wurden die sicher pathologischen Gelenke Grad 2–3 (mäßig bis schwer) in jeder Methode selektiert und diese in den verschiedenen Methoden und zwischen den beiden Kohorten verglichen.

**Tabelle 3.7 – Häufigkeit der Detektion pathologischer Veränderungen Grad 2–3 in Kohorte 1 (n=26 Patienten) und Kohorte 2 (n=34 Patienten)**

Kohorte 1: gesicherte PsA (n=26 Patienten); Kohorte 2: Verdacht auf PsA (n=34 Patienten); HG: Handgelenk; MCP (2-5): Metocarpophalangealgelenk (2-5); PIP (2-5): Proximales Interphalangealgelenk (2-5); DIP (2-5): Distales Interphalangealgelenk (2-5); B-Mode US: B-Bild Ultraschall; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3

Angegeben sind absolute Zahlen und prozentuale Anteile.

	Kohorte 1 PsA (Grad 2–3)				Kohorte 2 PsA (Grad 2–3)			
	HG	MCP (2-5)	PIP (2-5)	DIP (2-5)	HG	MCP (2-5)	PIP (2-5)	DIP (2-5)
<b>B-Mode US dorsal</b>	15,4% (4)	6,3% (6)	4,2% (4)	0% (0)	35,3% (12)	0,8% (1)	3,8% (5)	1,5% (2)
<b>B-Mode US palmar</b>	0% (0)	6,2% (6)	1% (1)	9,4% (9)	0% (0)	1,5% (2)	10,6% (14)	4,5% (6)
<b>PD-Mode US dorsal</b>	3,8% (1)	3,1% (3)	1% (1)	0% (0)	8,8% (3)	0,8% (1)	0% (0)	0% (0)
<b>PD-Mode US palmar</b>	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
<b>FOI-P1</b>	3,8% (1)	4,4% (4)	7,6% (7)	6,5% (6)	11,8% (4)	2,5% (3)	8,4% (10)	20,9% (25)
<b>FOI-P2</b>	11,5% (3)	6,5% (6)	42,4% (39)	51,1% (47)	8,8% (3)	1,6% (2)	40% (48)	52,5% (63)
<b>FOI-P3</b>	14,3% (4)	3,3% (3)	10,9% (10)	16,3% (15)	8,8% (3)	1,6% (2)	6,6% (8)	10% (12)

Die HG zeigten deutlich mehr pathologische Befunde (Grad  $\geq 2$ ) im US als in FOI. Mittels B-Mode US wurden bei 35,3% ( $p=0,341$ ) der HG mäßige bis schwere pathologische Veränderungen in Kohorte 2 detektiert, wohingegen in FOI-P1: 11,8% ( $p=0,214$ ), FOI-P2 und -P3: 8,8% zu finden werden. Zusammenfassend waren die Handgelenke nach den Ergebnissen der meisten Messmethoden in Kohorte 2 stärker betroffen als in Kohorte 1 (B-Mode US: 35,3% vs. 15,4%;  $p=0,341$ ; PD-Mode US: 8,8% vs. 3,8%;  $p=0,225$ ; FOI-P1: 11,8% vs. 3,8%;  $p=0,214$ ). Dagegen zeigten die MCP in Kohorte 1 häufiger pathologische Veränderungen Grad  $\geq 2$  nicht nur im B-Mode US und PD-Mode US (B-Mode US dorsal: 6,3% vs. 0,8%;  $p=0,035$ , PD-Mode US: 3,1% vs. 0,8%;  $p=0,283$ ), sowie in FOI in jeder Phase. Im B-Mode US traten moderate Veränderungen in MCP (entsprechend Grad  $\geq 2$ ) signifikant häufiger von dorsal als von palmar auf

( $p=0,035$ ). Am häufigsten wurden Veränderungen in den MCP mittels FOI-Untersuchungen in P2 (Kohorte 1: 6,5%;  $p=0,299$ ) detektiert. Die PIP waren häufiger betroffen bei Patienten der Kohorte 2 im B-Mode US von palmar (10,6% vs. 1%;  $p=0,014$ ) und im FOI-P1 (8,4% vs. 4,4%; nicht signifikant). Mittels FOI-P2 (42,4% vs. 40%;  $p=0,356$ ) und FOI-P3 (10,9% vs. 6,6%;  $p=0,472$ ) wurden dagegen häufiger Veränderungen bei Patienten der Kohorte 1 gefunden. Interessentweise zeigten die die DIP-Gelenke unterschiedliche Ergebnisse. Mit B-Mode US und FOI-P3 wurden in Kohorte 1 (gesicherte PsA) häufiger auffällige Befunde detektiert (9,4% vs. 4,5%;  $p=0,337$  in B-Mode US; 16,3% vs. 10% in FOI-P3;  $p=0,104$ ) wohingegen in Kohorte 2 (V.a PsA) in FOI-P1- (20,9% vs. 6,5%;  $p=0,006$ ) und FOI-P2 (52,5% vs. 51,1%;  $p=0,190$ ). Mit PD-Mode US wurden keine pathologischen Veränderungen bei den DIP erfasst. Zusammenfassend detektierte die FOI mehr pathologische Veränderungen bei den PIP und DIP als die Arthrosonographie.

Patienten der Kohorte 1 zeigten häufiger pathologische Untersuchungsbefunde mit schwerer Aktivität in FOI-P2 und FOI-P3 als Patienten der Kohorte 2, welche mehr pathologische Befunde in FOI-P1 zeigten. In Kohorte 1 waren hauptsächlich die MCP und in Kohorte 2 die Handgelenke und DIP betroffen. Wir fanden eine dreieckige Anreicherung („triangular sign“) von ICG ausgehend vom Nagelbett sprechend für eine PsA bei  $n=10$  (11%) Patienten in der ersten Kohorte und bei  $n=6$  (5%) Patienten in der zweiten Kohorte.

Die Tabelle 3.8 zeigt die Ergebnisse der Kontrollkohorte von n=6 Patienten mit Psoriasis vulgaris.

**Tabelle 3.8 – Pathologische Veränderungen Grad 2–3 in FOI-P1, -P2 und -P3 für die Kontrollkohorte (n=6 Patienten)**

HG: Handgelenk; MCP (2-5): Metocarpophalangealgelenk (2-5); PIP (2-5): Proximales Interphalangealgelenk (2-5); DIP (2-5): Distales Interphalangealgelenk (2-5); B-Mode US: B-Bild Ultraschall; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3

Angegeben sind absolute Zahlen und prozentuale Anteile.

	rechte Hand				linke Hand			
	HG n=6	MCP (2-5) n=24	PIP (2-5) n=24	DIP (2-5) n=24	HG n=6	MCP (2-5) n=24	PIP (2-5) n=24	DIP (2-5) n=24
<b>FOI-P1</b>	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	4,1% (1)	0% (0)	0% (0)
<b>FOI-P2</b>	0% (0)	0% (0)	4,1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
<b>FOI-P3</b>	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)

Die in den FOI-Untersuchungen detektierte pathologische Aktivität war in der Kontrollgruppe deutlich seltener als bei Patienten der Kohorte 1 und 2. Lediglich ein MCP- und ein PIP-Gelenk zeigten diskrete Signalanreicherung bei den FOI-Untersuchungen. Bei den übrigen Gelenken wurden keine pathologischen Veränderungen detektiert.

### 3.5 Häufigkeiten der befallenen Gelenke

Die Tabelle 3.9 vergleicht die Anzahl der mit den verschiedenen bildgebenden Verfahren detektierten Fälle von Synovitis bzw. entzündlicher Anreicherung an den Handgelenken, MCP 2–5, PIP 2–5 und DIP 2–5 der Patienten der Kohorten 1 und 2.

**Tabelle 3.9 – Vergleich der Anzahl detektierter Fälle von Synovitis Grad 1–3 an Handgelenken, MCP (2–5), PIP (2–5), DIP (2–5) mit verschiedenen bildgebenden Verfahren**

Kohorte 1: gesicherte PsA (n=26 Patienten); Kohorte 2: Verdacht auf PsA (n=34 Patienten); HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; B-Mode US: B-Bild Ultraschall; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3  
Angegeben sind absolute Zahlen.

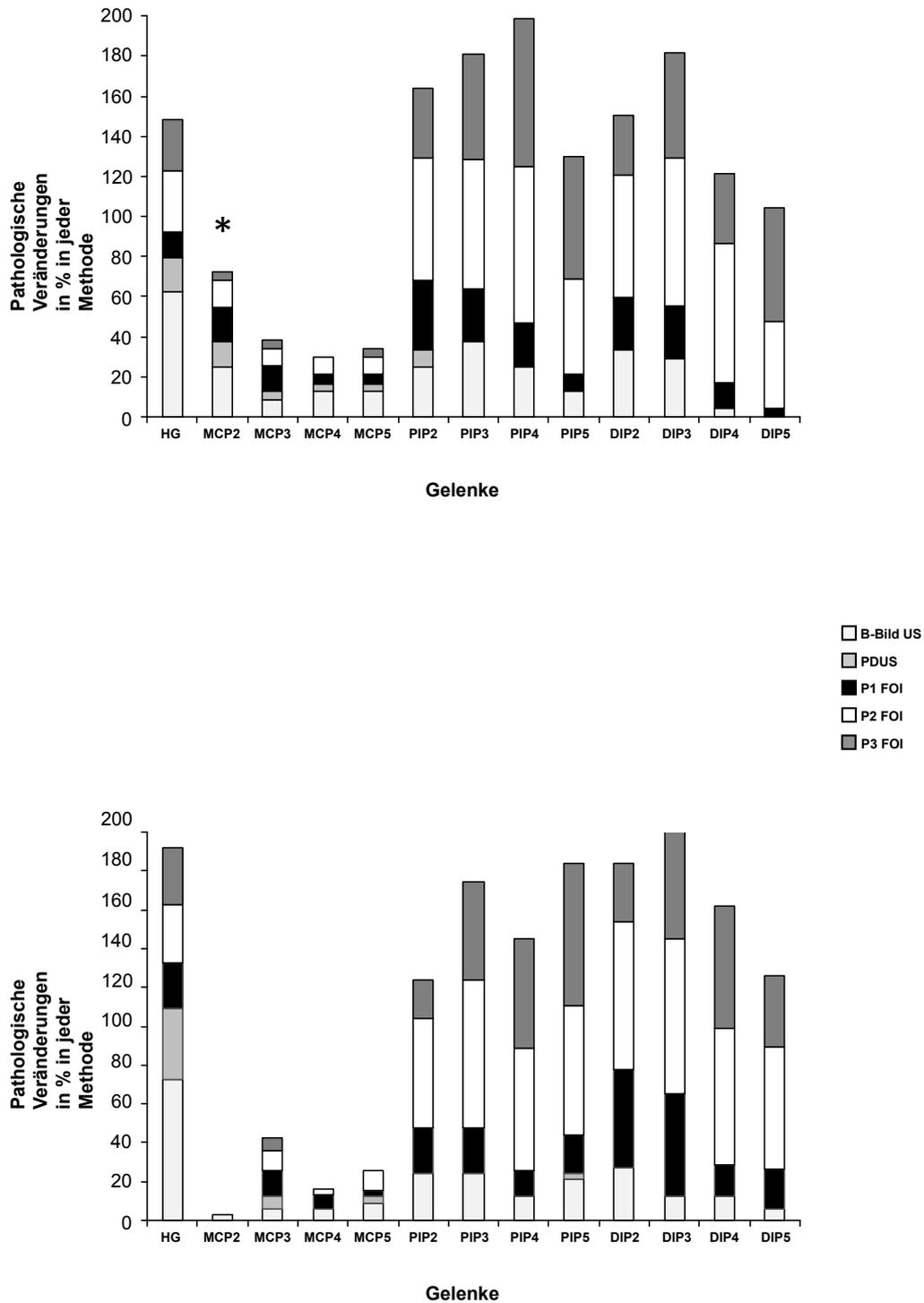
	Kohorte 1 gesicherte PsA (n=26)					Kohorte 2 Verdacht auf PSA (n=34)				
	B-Mode US	PD- Mode US	P1 FOI	P2 FOI	P3 FOI	B-Mode US	PD- Mo- deUS	P1 FOI	P2 FOI	P3 FOI
<b>HG</b>	15	4	3	7	6	24	12	7	9	9
<b>MCP 2</b>	6	3	4	3	1	1	0	0	0	0
<b>MCP 3</b>	2	1	3	2	1	2	2	4	3	2
<b>MCP 4</b>	3	1	1	2	0	2	0	2	1	0
<b>MCP 5</b>	3	1	1	2	1	3	1	1	3	0
<b>PIP 2</b>	6	2	8	14	8	8	0	7	17	6
<b>PIP 3</b>	9	0	6	15	12	8	0	7	23	15
<b>PIP 4</b>	6	0	5	18	17	4	0	4	19	17
<b>PIP 5</b>	3	0	2	11	14	7	1	6	20	22
<b>DIP 2</b>	8	0	6	14	7	9	0	15	23	9
<b>DIP 3</b>	7	0	6	17	12	4	0	16	24	17
<b>DIP 4</b>	1	0	3	16	8	4	0	5	21	19
<b>DIP 5</b>	0	0	1	10	13	2	0	6	19	11

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass mittels FOI (P2 und P3) Veränderungen in den PIP und DIP in beiden Kohorten häufiger detektiert wurden als durch die Arthrosonographie (B-Mode und PD-Mode). FOI erwies sich damit im Vergleich zu den anderen in der vorliegenden Studie verwendeten Methoden als sensitiver bei der Detek-

tion von pathologischen Veränderungen in den kleinen Fingergelenken wie PIP und DIP.

### **3.6 Gelenksbefallsmuster für beide Kohorten – Summation der Häufigkeiten**

Abbildung 3.1 fasst die mit den verschiedenen Methoden detektierten Gelenkbefallsmuster der Gelenke der Patienten der Kohorten 1 und 2 zusammen und demonstriert unterschiedliche Gelenkbefallsmuster zwischen den verschiedenen Stadien der Erkrankung. Die mit den verschiedenen Methoden ermittelten Häufigkeiten wurden addiert und aufeinander gestapelt.



**Abbildung 3.1 – Gelenksbefallsmuster (Synovitis) für beide Kohorten – Summation der mit den verschiedenen Methoden ermittelten Häufigkeiten**

Kohorte 1: gesicherte PsA (n=26 Patienten) oben auf dem Bild; Kohorte 2: Verdacht auf PsA (n=34 Patienten) unten auf dem Bild; HG: Handgelenk; MCP (2-5): Metocarpophalangealgelenk (2-5); PIP (2-5): Proximales Interphalangealgelenk (2-5); DIP (2-5): Distales Interphalangealgelenk (2-5); B-Mode US: B-Bild Ultraschall; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3, \* p<0,05

Die Patienten mit einer gesicherten PsA zeigten einen stärkeren Befall der MCP-Gelenke. Für das MCP 2 war der Unterschied signifikant ( $p=0,018$ ). Das MCP 2-Gelenk war deutlich aktiver in der Kohorte 1 als in der Kohorte 2; MCP 4 und MCP 5 zeigten einen häufigeren Befall in der Kohorte 1. Ferner konnte ein stärkerer Befall von PIP 2, PIP 3, PIP 4 in Kohorte 1 detektiert werden. Dahingegen waren in Kohorte 2 (V.a PsA) die DIP 2–5 häufiger betroffen (Abbildung 3.1).

### 3.7 Sensitivität und Spezifität von FOI im Vergleich zur Arthrosonographie

Die Tabelle 3.10 zeigt die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten von FOI-P1, -P2, -P3 für die Diagnose einer Synovitis in den Handgelenken, MCP-, PIP- sowie DIP-Gelenken bei Patienten der Kohorte 1. Als Referenzmethode diente die Arthrosonographie im B-Mode von.

**Tabelle 3.10 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (B-Mode US) von dorsal oder palmar für die Diagnose einer Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP, DIP bei Patienten der Kohorte 1 (n=26)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; B-Mode US: B-Bild Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3; Spez.: Spezifität; Sens.: Sensitivität

Angegeben sind absolute Zahlen.

FOI	B-Mode US									
	HG		MCP		PIP		DIP		Gesamt	
	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.
<b>P1</b>	100	18,75	92,86	22,22	76,92	25	85,96	25,81	86,49	23,76
<b>P2</b>	100	43,75	94,29	27,78	46,15	75	38,6	64,52	63,78	58,42
<b>P3</b>	100	37,5	5,56	97,14	46,15	58,33	57,89	45,16	70,81	41,58

Die Sensitivität variierte in Abhängigkeit vom betrachteten Gelenk zwischen 18,75%–97,14%, die Spezifität zwischen 5,56%–100%. Für alle Gelenke der Patienten der Kohorte 1 zusammen ergaben die FOI-Analysen eine Spezifität von 63,78–86,49% und Sensitivität von 23,76–58,42%. FOI-P2 und -P3 zeigten höhere Sensitivitäten, wohingegen FOI-P1 sich als spezifischer erwies. FOI-Untersuchungen an den Handgelenken

zeigten sich unabhängig von der gewählten Phase als hochspezifisch. FOI-P2-Untersuchungen zeigten für Handgelenke die höchste Sensitivität. Bei den MCP-Gelenken waren FOI-P1 und -P2 spezifischer als FOI-P3, die wiederum eine starke Sensitivität zeigte. FOI-P2-Untersuchungen erwiesen sich für PIP und DIP als sensitiv, wohingegen FOI-P1 bei diesen Gelenken die stärkste Spezifität zeigte.

Die Tabelle 3.11 zeigt die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten von FOI-P1, -P2, -P3 für die Diagnose einer Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP sowie DIP bei Patienten der Kohorte 1. Als Referenzmethode diente der PD-Mode US.

**Tabelle 3.11 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (PD-Mode US) für die Diagnose einer Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP, DIP bei Patienten der Kohorte 1 (n=26)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3, Spez.: Spezifität; Sens.: Sensitivität

Angegeben sind absolute Zahlen.

FOI	PD-Mode US									
	HG		MCP		PIP		DIP		Gesamt	
	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.
P1	84,53	38,1	92,77	60	76,19	25	82,93	33,33	93,75	33,33
P2	75	50	92,77	60	39,29	100	37,8	66,67	57,74	66,67
P3	75	33,33	97,59	20	45,24	75	57,32	50	67,17	42,86

Die höchste Spezifität für alle Gelenke von 93,75% zeigte FOI-P1, die niedrigste FOI-P2. Allerdings erwies sich FOI-P2 als sensitivste Methode für alle Gelenke (66,67%). Für die Handgelenke ergaben sich Spezifitäten von 100% für FOI-P1 und von 75% für FOI-P2 und -P3. Die Sensitivität bei den Handgelenken war für FOI-P1 und -P3 vergleichbar niedrig, FOI-P2 erwies sich hier am sensitivsten (50%). Bei den MCP zeigten alle FOI-Messungen unabhängig von den gewählten Phasen hohe Spezifitäten von über 90%, für FOI-P1 und FOI-P2 betrug die Sensitivität 60%. Die Spezifität für PIP lag zwischen 39,29% und 76,19%, die Sensitivität zwischen 25% und 100%, die FOI-P2 erwies sich dabei als sensitivste Methode. Die Spezifität von FOI-Messungen für DIP lag zwischen 37,8% und 82,9% (FOI-P1). Die maximale Sensitivität wurde mit FOI-P2 (66,67%) erreicht.

Die Tabelle 3.12 zeigt die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten von FOI-P1, -P2, -P3 für die Diagnose einer Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP sowie DIP bei Patienten der Kohorte 2. Als Referenzmethode diente die Arthrosonographie im B-Mode.

**Tabelle 3.12 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (B-Mode US) von dorsal oder palmar für die Diagnose einer Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP, DIP bei Patienten der Kohorte 2 (n=34)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; B-Mode US: B-Bild Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3, Spez.: Spezifität; Sens.: Sensitivität

Angegeben sind absolute Zahlen.

FOI	B-Mode US									
	HG		MCP		PIP		DIP		Gesamt	
	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.
<b>P1</b>	60	20	96,08	16,67	81,82	22,22	63,29	31,71	81,35	23,91
<b>P2</b>	60	28	95,1	11,11	42,42	75,93	25,32	68,29	58,73	56,52
<b>P3</b>	80	32	99,02	5,56	51,52	51,85	51,9	43,9	71,43	39,86

Die Sensitivität lag für alle Gelenke gemeinsam zwischen 23,91%-56,52%, die Spezifität zwischen 58,73-81,35%. FOI-P2 erwies sich als sensitivste Methode und FOI-P1 als die spezifischste. Für Handgelenke zeigte die FOI-P3 eine hohe Spezifität. Für die MCP zeigten die FOI-Messungen unabhängig von der gewählten Phase eine hohe Spezifität (die höchste für FOI-P3 mit 99%). Für PIP und DIP erwies sich FOI-P2 als sensitivste Methode. Dagegen war FOI-P1 mit 81,82% für PIP die spezifischste Form. Die höchsten Spezifitäten ergaben sich für MCP (FOI-P1–P3 <94%), die höchsten Sensitivitäten für DIP (FOI-P2 und -P3 100%).

Die Tabelle 3.13 zeigt die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten von FOI-P1, -P2, -P3 für die Diagnose einer Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP sowie DIP bei Patienten der Kohorte 2. Als Referenzmethode diente die Arthrosonographie im PD-Mode.

**Tabelle 3.13 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (PD-Mode US) für die Diagnose einer Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP, DIP bei Patienten der Kohorte 2 (n=34)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3, Spez.: Spezifität; Sens.: Sensitivität

Angegeben sind absolute Zahlen.

FOI	PD-Mode US									
	HG		MCP		PIP		DIP		Gesamt	
	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.
<b>P1</b>	63,16	0	94,87	33,33	79,83	0	64,71	0	78,88	6,25
<b>P2</b>	57,89	9,09	94,87	33,33	33,61	0	27,73	100	52,14	18,75
<b>P3</b>	68,42	27,27	99,15	33,33	49,58	0	53,78	100	67,38	31,25

Für alle Gelenke gemeinsam zeigte FOI-P1 die höchste und FOI-P2 die niedrigste Spezifität. Für FOI-P3 konnte dagegen die höchste Sensitivität ermittelt werden. Für die Handgelenke lag die Spezifität der FOI-Bestimmungen zwischen 57,89% und 68,42%. Die höchste Sensitivität zeigte FOI-P3. Für die MCP ergaben die FOI-Messungen unabhängig von der Phase hohe Spezifitäten von über 90% und niedrige Sensitivitäten. Bei den PIP lag die Spezifität der FOI-Messungen zwischen 33,61% und 79,83%, die Sensitivität bei 0%. Bei den DIP wurde die maximale Sensitivität von 100% bei Verwendung von FOI-P2 und FOI-P3 erreicht.

Die Tabelle 3.14 zeigt die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten von FOI-P1, -P2, -P3 für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken und MCP bei Patienten der Kohorte 1. Als Referenzmethode diente die Arthrosonographie im B-Mode.

**Tabelle 3.14 – Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (B-Mode US) von dorsal oder palmar für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken und MCP bei Patienten der Kohorte 1 (n=26)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; B-Mode US: B-Bild Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3, Spez.: Spezifität; Sens.: Sensitivität

Angegeben sind absolute Zahlen.

FOI	B-Mode US					
	HG		MCP		Gesamt	
	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.
<b>P1</b>	85,71	0	90,59	33,33	89,62	25
<b>P2</b>	66,67	0	91,76	66,67	86,79	50
<b>P3</b>	76,19	100	96,47	0	92,45	25

Die Tabelle 3.15 zeigt die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten von FOI-P1, -P2, -P3 für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken und MCP bei Patienten der Kohorte 1. Als Referenzmethode diente die Arthrosonographie im PD-Mode.

**Tabelle 3.15 Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (PD-Mode US) für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken und MCP bei Patienten der Kohorte 1 (n=26)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3, Spez.: Spezifität; Sens.: Sensitivität, n.b.: nicht berechenbar

Angegeben sind absolute Zahlen

FOI	PD-Mode US					
	HG		MCP		Gesamt	
	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.
<b>P1</b>	86,36	n.b.	89,66	0	88,99	0
<b>P2</b>	68,18	n.b.	89,66	0	85,32	0
<b>P3</b>	72,73	n.b.	96,55	0	91,74	0

Für alle ausgewerteten Gelenke in Kohorte 1 lagen die Spezifitäten zwischen 86,79% und 92,45% (FOI-P3) im Vergleich zum B-Mode US (Tabelle 3.14), sowie zwischen 85,325% und 91,74% (FOI-P3) im Vergleich zum PD-Mode US (Tabelle 3.15) als Referenzmethode. Die Sensitivitäten betragen für alle Kombinationen 0% in PD-Mode. Alle drei FOI-Messmethoden erwiesen sich als spezifischer für MCP als für Handgelenke (in B-Mode und PD-Mode). Die höchste Spezifität zeigte die Kombination aus FOI-P3 und MCP (96,47% in B-Mode; 96,55% in PD-Mode).

Die Tabelle 3.16 zeigt die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten von FOI-P1, -P2, -P3 für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken und MCP bei Patienten der Kohorte 2. Als Referenzmethode diente die Arthrosonographie in B-Mode.

**Tabelle 3.16– Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (B-Mode US) von dorsal oder palmar für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken und MCP bei Patienten der Kohorte 2 (n=34)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; B-Mode US: B-Bild Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3, Spez.: Spezifität; Sens.: Sensitivität, n.b.: nicht berechenbar  
Angegeben sind absolute Zahlen.

FOI	B-Mode US					
	HG		MCP		Gesamt	
	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.
P1	77,78	33,33	94,17	n.b.	91,16	33,33
P2	70,37	33,33	94,17	n.b.	89,8	33,33
P3	70,37	33,33	98,33	n.b.	93,2	33,33

Die Tabelle 3.17 zeigt die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten von FOI-P1, -P2, -P3 für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken, MCP, PIP sowie DIP bei Patienten der Kohorte 2. Als Referenzmethode diente die Arthrosonographie im PD-Mode.

**Tabelle 3.17– Sensitivität und Spezifität von FOI-P1, -P2, -P3 im Vergleich zur Arthrosonographie (PD-Mode US) für die Diagnose einer Tenosynovitis in Handgelenken und MCP bei Patienten der Kohorte 2 (n=34)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3, Spez.: Spezifität; Sens.: Sensitivität, n.b.: nicht berechenbar

Angegeben sind absolute Zahlen.

FOI	PD-Mode US					
	HG		MCP		Gesamt	
	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.
P1	76,67	n.b.	94,17	n.b.	90,67	n.b.
P2	70	n.b.	94,17	n.b.	89,33	n.b.
P3	70	n.b.	98,33	n.b.	92,67	n.b.

Für alle ausgewerteten Gelenke gemeinsam lagen die Spezifitäten der FOI-Messmethoden zwischen 89,8% und 93,2% (FOI-P3) bei B-Mode (Tabelle 3.16) als Referenzmethode sowie zwischen 89,33% (FOI-P2) und 92,67% (FOI-P3) bei PD-Mode (Tabelle 3.17). Die Sensitivitäten waren unterschiedlich in Abhängigkeit von der verwendeten Referenzmethode (Tabelle 3.16 und Tabelle 3.17). Alle FOI-Messmethoden erwiesen sich als spezifischer für MCP als für Handgelenke. Die Kombination aus FOI-P3 und MCP-Gelenke ergab die höchste Spezifität. Für MCP zeigte FOI-P3 mit 98,33% die höchste Spezifität, FOI-P1 und -P2 lagen mit 94,17% nur knapp darunter. Die Spezifität der FOI für die Handgelenke war höher im Vergleich zu B-Mode US als Referenzmethode (Tabelle 3.17) als zu PD-Mode US, die Sensitivität im Vergleich zu B-Mode US lag bei 33,33% in allen Phasen von FOI.

### 3.8 Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie

Tabelle 3.18 zeigt die Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode bei der Detektion einer Synovitis in den verschiedenen Gelenken in Kohorte 1.

**Tabelle 3.18 –Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode für eine Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP und DIP in der Kohorte 1 (n=26 Patienten).**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; B-Mode US: B-Bild Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3  
Angegeben sind prozentuale Zahlen.

FOI	B-Mode US				
	HG	MCP	PIP	DIP	Gesamt
P1	50%	85,23%	65,91%	73,86%	73,08%
P2	50%	87,5%	50%	40,91%	58,74%
P3	45,45%	85,23%	45,45%	51,14%	59,44%

Die Übereinstimmungsraten zwischen B-Mode US und FOI lagen zwischen 45,45% und 87,5%, abhängig von dem untersuchten Gelenk und der untersuchten FOI-Phase. Die höchste Übereinstimmung bestand mit 85,23–87,5% für die MCP. Der höchste Wert wurde in der FOI-P2 erreicht. Die Übereinstimmung bei den Handgelenken lag bei 45,45 (FOI-P3) und 50% (FOI-P1 und FOI-P2). Bei den PIP wurde die höchste Übereinstimmung mit FOI-P1 detektiert (65,91%). Bei den DIP zeigten die Methoden Übereinstimmungen zwischen 40,91% und 73,86%. Die beste Übereinstimmung bei allen ausgewerteten Gelenken lag bei 73,08% (FOI-P1).

Tabelle 3.19 zeigt die Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode bei der Detektion einer Synovitis in den verschiedenen Gelenken in Kohorte 1.

**Tabelle 3.19 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode für eine Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP und DIP in der Kohorte 1 (n=26 Patienten)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3  
Angegeben sind prozentuale Zahlen.

FOI	PD-Mode US				
	HG	MCP	PIP	DIP	Gesamt
P1	77,27%	90,91%	76,14%	81,82%	82,52%
P2	68,18%	90,91%	39,77%	37,5%	56,99%
P3	63,64%	93,18%	44,32%	56,82%	64,69%

Die Übereinstimmungsraten lagen zwischen 37,5% und 93,18%. Die beste Übereinstimmung wurde wiederum bei den MCP ermittelt (90,91–93,18%). Bei den Handgelenken zeigte die FOI-P2-Messung mit 77,27% die höchste Übereinstimmung. Die Übereinstimmung bei den PIP betrug zwischen 39,77 (FOI-P2) und 76,14% (FOI-P1). Bei den DIP lagen die Übereinstimmungen zwischen 37,5% und 81,82%. Bei der gemeinsamen Analyse aller Gelenke zeigte die FOI-P1-Messung die größte Übereinstimmung mit den PD-Mode US-Befunden.

Tabelle 3.20 zeigt die Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode bei der Detektion einer Synovitis in den verschiedenen Gelenken in Kohorte 2.

**Tabelle 3.20 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode für eine Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP und DIP in der Kohorte 2 (n=34 Patienten)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; B-Mode US: B-Bild Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3  
Angegeben sind prozentuale Zahlen.

FOI	B-Mode US				
	HG	MCP	PIP	DIP	Gesamt
P1	33,33%	92,5%	68,33%	56,67%	69,49%
P2	33,33%	89,17%	47,5%	27,5%	53,08%
P3	46,67%	93,33%	51,67%	50%	63,59%

Die Übereinstimmungsraten zwischen B-Mode US und FOI für Kohorte 2 lagen zwischen 33,33% und 93,33%. Wiederum war die Übereinstimmung bei den MCP mit 89,17% (FOI-P2), 92,5% (FOI-P1) und 93,33% (FOI-P3) am höchsten. Die Übereinstimmung bei den Handgelenken lag zwischen 33,33% (FOI-P1 und -P2) und 46,67% (FOI-p3). Bei den PIP wurde die höchste Übereinstimmung mit FOI-P1 detektiert (68,33%). Bei den DIP lagen die Übereinstimmungen zwischen 27,5% und 56,67% (FOI-P1). Betrachtet man alle Gelenke zusammen, erzielte die FOI-P1 mit 53,08% die höchste Übereinstimmung mit B-Mode US-Befunden.

Tabelle 3.21 zeigt die Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode bei der Detektion einer Synovitis in den verschiedenen Gelenken in Kohorte 2.

**Tabelle 3.21 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode für eine Synovitis in Handgelenken, MCP, PIP und DIP in der Kohorte 2 (n=34 Patienten)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3  
Angegeben sind prozentuale Zahlen.

FOI	PD-Mode US				
	HG	MCP	PIP	DIP	Gesamt
P1	43,33%	93,33%	80%	65%	76,67%
P2	43,33%	93,33%	34,17%	27,5%	51,03%
P3	56,67%	97,5%	50%	53,33%	66,15%

Die Übereinstimmungsraten lagen zwischen 27,5% und 93,33%. Eine sehr hohe Übereinstimmung (93,33–97,5%) wurde für die MCP gefunden. Die beste Übereinstimmung zeigte die FOI-P3-Messung. Bei den Handgelenken ergaben die FOI-P1- und -P2-Messungen nur geringe Übereinstimmungen, FOI-P3 erzielte eine Übereinstimmung von 56,67%. Bei den PIP lag die Übereinstimmung zwischen 34,17% (FOI-P2) und 80% (FOI-P1). Die Übereinstimmung bei den DIP lag zwischen 27,5% und 65% (FOI-P1). Bei der Analyse aller Gelenke zeigte FOI-P1 die höchste und FOI-P2 die geringste Übereinstimmung.

Tabelle 3.22 zeigt die Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode bei der Detektion einer Tenosynovitis in den verschiedenen Gelenken in Kohorte 1.

**Tabelle 3.22 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode für eine Tenosynovitis in Handgelenken und MCP in der Kohorte 1 (n=26 Patienten)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; B-Mode US: B-Bild Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3  
Angegeben sind prozentuale Zahlen.

FOI	B-Mode US		
	HG	MCP	Gesamt
P1	81,82%	88,64%	87,27%
P2	63,64%	88,64%	83,64%
P3	77,27%	95,45%	91,82%

Die Übereinstimmungsraten lagen zwischen 63,64% und 95,45%. Die höchste Übereinstimmung wurde mit 95,45% mit FOI-P3 bei den MCP gefunden. Bei den Handgelenken lag die Übereinstimmung zwischen 63,64% und 81,82%. Bei der Analyse aller untersuchten Gelenke zeigte FOI-P3 mit 91,82% die beste Übereinstimmung.

Tabelle 3.23 zeigt die Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode bei der Detektion einer Tenosynovitis in den verschiedenen Gelenken in Kohorte 1.

**Tabelle 3.23 Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode für eine Tenosynovitis in Handgelenken und MCP in der Kohorte 1 (n=26 Patienten)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3  
Angegeben sind prozentuale Zahlen.

FOI	PD-Mode US		
	HG	MCP	Gesamt
P1	86,36%	88,64%	88,18%
P2	68,18%	88,64%	84,55%
P3	72,73%	95,45%	90,91%

Die detektierten Übereinstimmungen lagen zwischen 68,18% und 95,45%. Die höchste Übereinstimmung für alle Gelenke wurde mit FOI-P3 registriert (90,91%). Die geringste Übereinstimmung wurde mit FOI-P2 erzielt. Bei den Handgelenken stimmten die Ergebnisse zu 68,18–86,36% überein. Bei den MCP ergaben sich höhere Übereinstimmungen (88,64–95,45%).

Tabelle 3.24 zeigt die Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode bei der Detektion einer Tenosynovitis in den verschiedenen Gelenken in Kohorte 2.

**Tabelle 3.24 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im B-Mode für eine Tenosynovitis in Handgelenken, und MCP in der Kohorte 2 (n=34 Patienten)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3  
Angegeben sind prozentuale Zahlen.

FOI	B-Mode US		
	HG	MCP	Gesamt
P1	73,33%	94,17%	90%
P2	66,67%	94,17%	88,67%
P3	66,67%	98,33%	92%

Die Übereinstimmung lag zwischen 66,67% und 98,33% in Abhängigkeit vom untersuchten Gelenk und von der verwendeten FOI-Phase. FOI-P3 zeigte eine hohe Übereinstimmung (Handgelenke: 66,67%, MCP: 98,33%). Die Ergebnisse der Methoden stimmten bei den MCP besser überein als bei den Handgelenken. Die HG zeigten die beste Übereinstimmung in FOI-P1, die MCP in FOI-P3.

Tabelle 3.25 zeigt die Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode bei der Detektion einer Tenosynovitis in den verschiedenen Gelenken in Kohorte 2.

**Tabelle 3.25 – Übereinstimmungsraten von FOI vs. Arthrosonographie im PD-Mode für eine Tenosynovitis in Handgelenken und MCP in der Kohorte 2 (n=34 Patienten)**

HG: Handgelenk; MCP: Metocarpophalangealgelenk; PIP: Proximales Interphalangealgelenk; DIP: Distales Interphalangealgelenk; PD-Mode US: Power Doppler Ultraschall; FOI: Fluoreszenzbildgebung (fluorescence optical imaging); P1: Phase 1; P2: Phase 2; P3: Phase 3  
Angegeben sind prozentuale Zahlen.

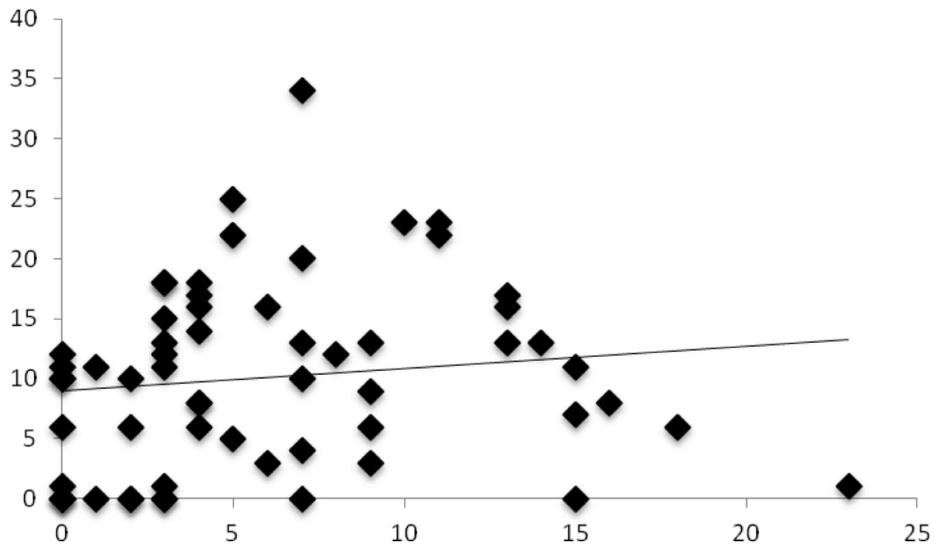
FOI	PD-Mode US		
	HG	MCP	Gesamt
P1	76,67%	94,17%	90,67%
P2	70%	94,17%	89,33%
P3	70%	98,33%	92,67%

Die Übereinstimmung bei dieser Konstellation war gut und lag zwischen 70% und 98,33%. Bei der Analyse aller Gelenke gemeinsam zeigte FOI-P3 mit 92,67% die höchste und FOI-P2 mit 89,33% die geringste Übereinstimmung. Die Übereinstimmung bei den Handgelenken lag zwischen 70% (FOI-P2 und -P3) und 76,67% (FOI-P1). Bei den MCP lag die Übereinstimmung zwischen 94,17% und 98,33% (FOI-P3) und damit höher als bei den Handgelenken.

Zusammenfassend lag die beste Übereinstimmung von FOI vs. US in B-Mode und PD-Mode für eine Tenosynovitis bei Kohorte 1 u. 2 in FOI-P3.

### 3.9 Korrelation

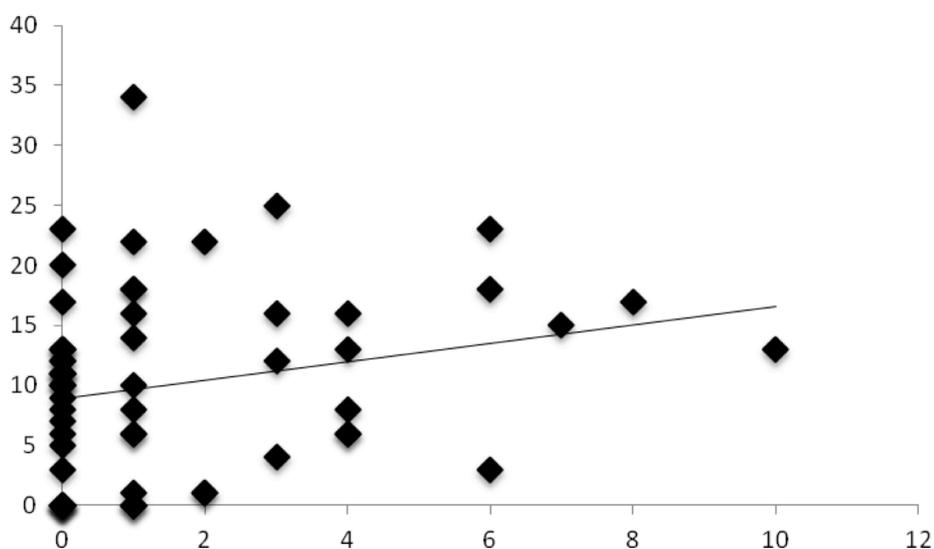
Die zwei Abbildungen 3.2 bis 3.3 zeigen die für alle Patienten berechneten Korrelationen. Eine getrennte Analyse für die Kohorte 1 und 2 wurde nicht dargestellt. Abbildung 3.2 zeigt die Korrelationsanalyse zwischen der Arthrosonographie (B-Bild) und FOI-P2.



**Abbildung 3.2 – Korrelation zwischen den positiven Befunden der Arthrosonographie (B-Mode) und FOI-P2 (alle Patienten),**

Spearman's Rangkorrelationsanalyse:  $r=0,337$ ,  $p=0,008$ .

Abbildung 3.3 zeigt die Korrelationsanalyse zwischen den schmerzhaften Gelenken bei der klinischen Untersuchung und FOI-P2.



**Abbildung 3.3 – Korrelation zwischen den schmerzhaften Gelenken in der klinischen Untersuchung und FOI-P2 (alle Patienten)**

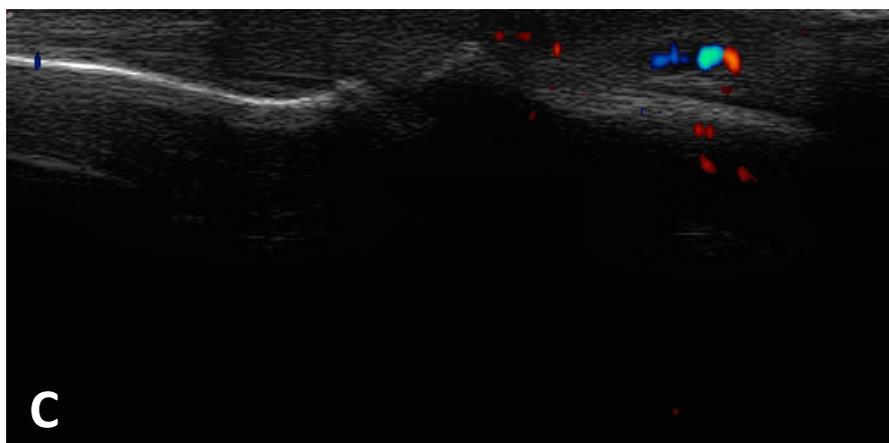
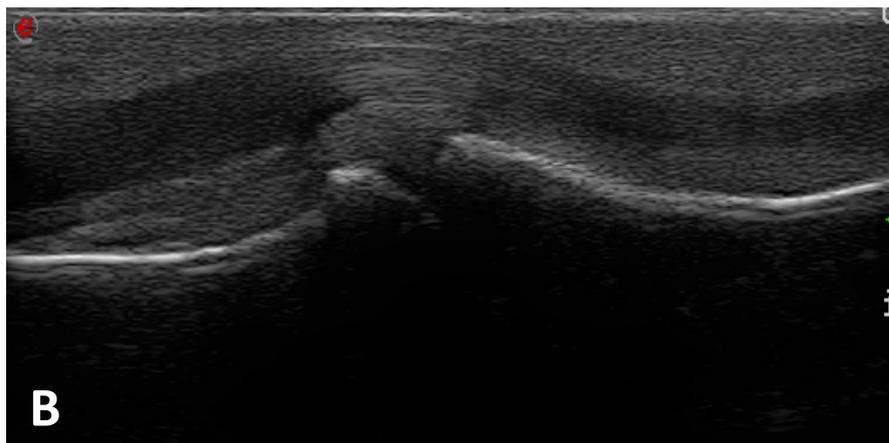
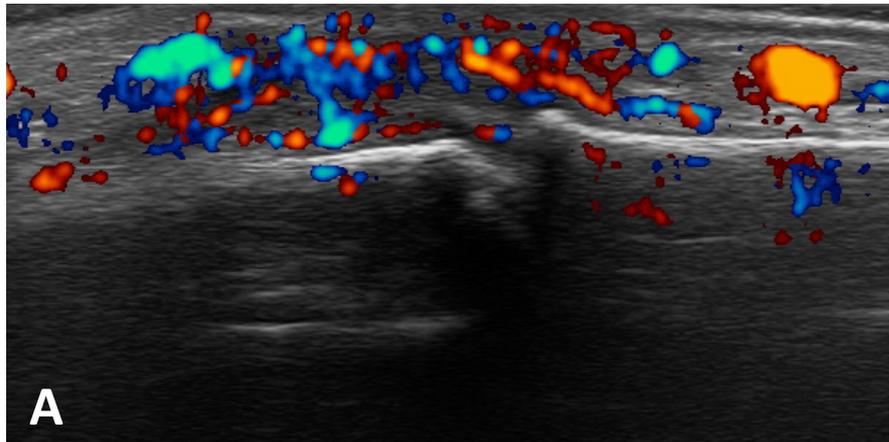
Spearman's Rangkorrelationsanalyse:  $r=0,344$ ,  $p=0,007$ .

Zwischen den positiven Befunden im B-Mode US und FOI-P2 bestand mit einem Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten  $r=0,337$  ( $p=0,008$ ) eine mäßige Korrelation. Eine signifikante Korrelation wurde jedoch zwischen den druckschmerzhaften Gelenken in der klinischen Untersuchung und FOI-P2 ( $r=0,344$ ,  $p=0,007$ ) beobachtet.

Bei einer Korrelationsanalyse der Daten der Patienten mit einer gesicherten PsA (Kohorte 1) konnte eine Korrelation zwischen geschwollenen MCP und mit FOI-P1 detektierten pathologischen Veränderungen in den MCP ( $r=0,46$ ,  $p=0,019$ ) gefunden werden, sowie zwischen den MCP und pathologischen Veränderungen in PDUS ( $r=0,502$ ,  $p=0,009$ ).

### 3.10 Bildbeispiele zu Arthrosonographie und FOI

Die Abbildung 3.4 zeigt Bildbeispiele für einen arthrosonographischen Befund bei der PsA.



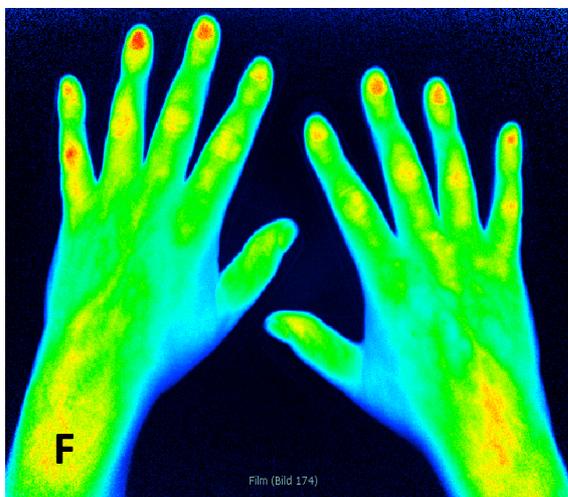
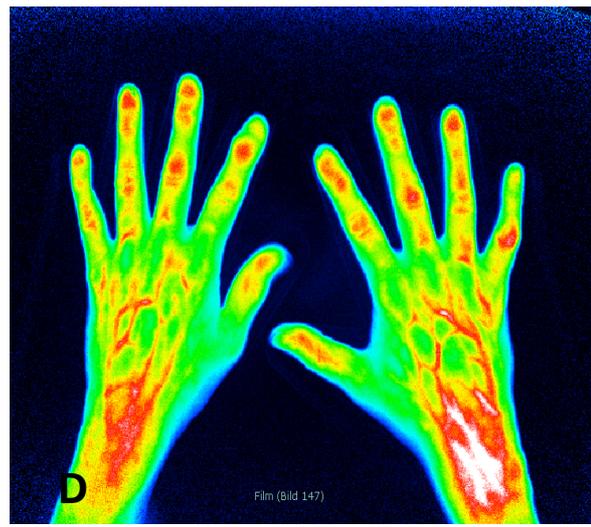
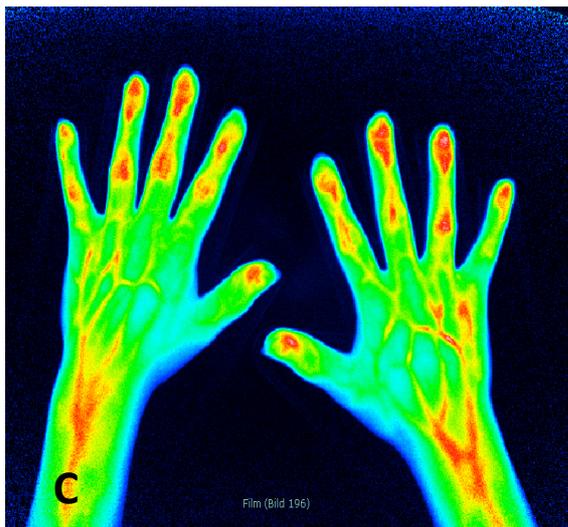
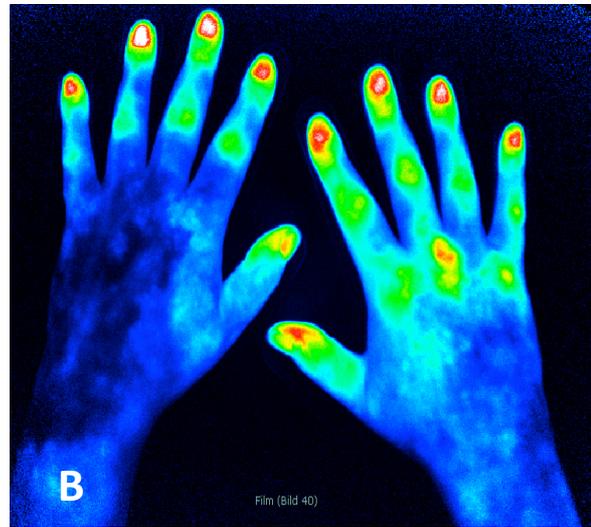
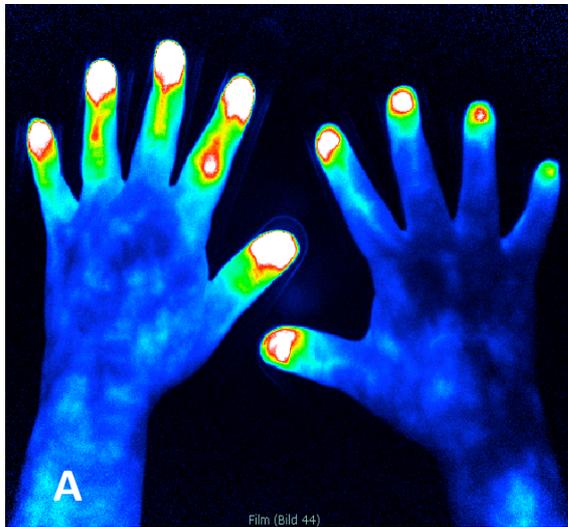
**Abbildung 3.4 – Bildbeispiele für Befunde in der Arthrosonographie bei PsA bzw. Verdacht auf PsA**

A. PD-Mode-positive Synovitis (und Paratenonitis – wurde in dieser Studie nicht gewertet, da nur auf Höhe des PIP darstellbar) entsprechend Grad 3 mit deutlicher Kapselanhebung/Synovitis über dem linken PIP 2; untersucht von dorsal

B. Synovitis im B-Mode entsprechend Grad 2 mit mäßiger Distension der Gelenkkapsel bzw. mäßiger Synovitis im rechten PIP-Gelenk 3; untersucht von palmar

C. Synovitis im B-Mode (PDUS) entsprechend Grad 2 mit mäßiger Distension der Gelenkkapsel im rechten PIP-Gelenk 5; untersucht von dorsal

Die Abbildung 3.5 zeigt Bildbeispiele für einen FOI-Befund (FOI P1-P3) bei der PsA in unserem Patientenkollektiv.



**Abbildung 3.5 – Bildbeispiele für Befunde in der FOI bei PsA bzw. Verdacht auf PsA**

- A. FOI Phase 1 – linke Hand: deutliche Anreicherung im PIP 2 (überwiegend rot-weiße Farbe) entsprechend Grad 3 bei einer Patientin aus Kohorte 1
- B. FOI Phase 1 – rechte Hand: moderate Anreicherung im MCP 3 entsprechend Grad 1–2 (überwiegend rot-gelbe Farbe) bei einem Patienten aus Kohorte 1
- C. FOI Phase 2 – linke und rechte Hand: mäßige Anreicherung im PIP 4 entsprechend Grad 2 bds. (überwiegend rote Farbe) bei einer Patientin aus Kohorte 1
- D. FOI Phase 2 – linke Hand: mäßige Anreicherung in DIP 2 und PIP 3, rechte Hand: mäßige Anreicherung in PIP 5 entsprechend Grad 2 (überwiegend rote Farbe) bei einer Patientin aus Kohorte 2
- E. FOI Phase 3 – linke Hand: leichte Anreicherung in PIP 5 entsprechend Grad 1-2 (rot-gelbe Farbe) bei einem Patienten der Kohorte 1

## 4 Diskussion

### 4.1 Epidemiologie und Diagnostik der PsA

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung der Validität der fluoreszenzoptischen Bildgebung (FOI) in der (frühen) Diagnose einer PsA durch den Vergleich mit klinischen Parametern und Befunden der Arthrosonographie.

Die Überprüfung der FOI-Methode fand bei Patienten mit gesicherter PsA (Kohorte 1) und bei Patienten mit einem Verdacht auf PsA (Kohorte 2) statt. Als Kontrollkohorte wurden Patienten mit Psoriasis vulgaris rekrutiert.

Dreißig Prozent der Patienten mit Psoriasis vulgaris entwickeln nach durchschnittlich sieben Jahren eine PsA (117). Bei zwei Dritteln (67%) der Patienten tritt die Hautmanifestation vor den Gelenkveränderungen auf. Daher hat die Diagnostik von entzündlichen Gelenkerkrankungen auch in der Dermatologie einen wichtigen Stellenwert. Dermatologen sollten in der Lage dazu sein, eine PsA zu erkennen. Die betroffenen Patienten sollten dann zur weiterführenden Diagnostik in die Rheumatologie überwiesen werden. Gemeinsam mit den rheumatologischen Kollegen können die Dermatologen Therapiekonzepte erarbeiten bzw. bestehende Therapien optimieren - unter Berücksichtigung des zeitgleichen Befalls der Haut und der Gelenke. Für die Durchführung von Studien zur Evaluation von diagnostischen Maßnahmen ist es aus therapeutischen, ökonomischen und zeitlichen Gründen wichtig, die „richtigen“ Patienten zu rekrutieren. Bei PsA-Patienten gibt es prinzipiell zwei Populationen: bei der einen steht der Hautbefall und bei der anderen der Gelenkbefall im Vordergrund. In Abhängigkeit von den Beschwerden erfolgt die Erstvorstellung entweder in der Rheumatologie oder in der Dermatologie. Dennoch ist die PsA eine Erkrankung, die eine interdisziplinäre Behandlung von beiden Fachdisziplinen benötigt. Daher wäre eine einfache Methode wünschenswert, die es Dermatologen ermöglicht, eine PsA zu diagnostizieren.

Bei der PsA treten verschiedene Formen des Gelenkbefalls auf. Der oligoartikuläre Befall ist meist asymmetrisch, der polyartikuläre dagegen symmetrisch. Als Risikofaktoren für eine PsA wurden genetische und Umweltfaktoren beschrieben (34, 36, 37). Klinisch kann die Erkrankung mittels verschiedener Kriterien von anderen entzündlichen und primär nicht-entzündlichen Gelenkerkrankungen abgegrenzt werden. Unterschiedliche Scores, Fragebögen sowie diagnostische Messinstrumente ermöglichen die Diagnose-

stellung. Mit dem GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System) kann eine Enthesitis beurteilt werden. Bei Patienten mit Gelenkbeschwerden, die später eine PsA entwickelten, war der Score höher als bei der Vergleichsgruppe mit einem dominanten Hautbefall (118). Die Arbeitsgruppe „The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic arthritis (GRAPPA)“ entwickelte Screening-Methoden für die Evaluation der PsA, um die Diagnosestellung für Ärzte und auch für Patienten zu vereinfachen (119). Dennoch stellt die Sicherung einer PsA weiterhin eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Aus diesem Grund ist es notwendig, neue Methoden zu etablieren, die eine frühe Diagnosestellung und damit eine frühe Therapieeinleitung erlauben, um irreversiblen Schäden entgegenzuwirken.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Patienten in zwei Kohorten eingeteilt. Die Patienten aus der gesicherten PsA-Kohorte (Kohorte 1) erfüllten die CASPAR-Kriterien (69). Bei den übrigen Patienten (Kohorte 2) bestand lediglich der Verdacht auf eine PsA. Die Patienten mit der gesicherten PsA waren durchschnittlich älter als die Patienten mit einer ungesicherten Erkrankung. Dieser Befund stimmt gut mit den Charakteristika von Patienten aus anderen Studien überein (33, 120). Auch gaben Patienten mit einer gesicherten PsA an, bereits länger unter Gelenkbeschwerden zu leiden ( $10,88 \pm 10,64$  vs.  $4,79 \pm 6,83$  Jahre). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,001$ ).

Ein Großteil der Patienten leidet über viele Jahre an einer Psoriasis der Haut bevor er eine PsA entwickelt (121). In einer retrospektiven Studie von Wilson et al. wurde ca. 20 Jahre nach dem Auftreten einer Psoriasis vulgaris eine PsA-Inzidenz von 5,1% beobachtet (122). Scarpa et al. fanden, dass die Hautbeteiligung durchschnittlich 5–10 Jahre vor der Gelenkschädigung auftritt (123). Deshalb ist es von großer Wichtigkeit, bei dermatologischen Patienten frühzeitig eine potentielle PsA zu diagnostizieren, bevor die Gelenkzerstörung irreversibel fortschreitet.

## **4.2 Charakteristika der Population**

### **4.2.1 Systemische Therapie bei PsA**

Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielten 65% der Patienten eine systemische Therapie mit Disease-Modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), wie MTX oder Biologika, wie TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (z. B. Adalimumab, Etanercept). Die beiden Patientenkohorten

zeigten einen signifikanten Unterschied bezüglich der systemischen Therapie. Immerhin 88% der Patienten aus Kohorte 1 erhielten eine systemische Therapie; in der Kohorte 2 dagegen nur 44% ( $p=0,001$ ). 36,7% aller beteiligten Patienten erhielten MTX, 46% in der gesicherten PsA-Gruppe (Kohorte 1) und 29% in der ungesicherten PsA-Gruppe (Kohorte 2). Nach den NSAR ist der Folsäureantagonist MTX die am häufigsten verwendete systemische Therapie bei der PsA, da es sowohl dermatologische als auch arthritische Beschwerden verringert. Datenbanken in Europa und in den USA belegen, dass MTX sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen DMARDS oder mit Biologika (z. B. Infliximab) wirksam ist. Kombinationstherapien zeigen häufig eine größere Effektivität als Monotherapien (124). In einer zweijährigen, retrospektiven Analyse von PsA-Patienten, mit und ohne MTX-Therapie, konnte allerdings kein Unterschied bezüglich der radiologischen Progredienz der Gelenkschäden zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (125). Eine Folgestudie belegt, dass sich bei Patienten die Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Gelenke besserte. 57% der Patienten mit MTX zeigten unter der Therapie eine PASI-50-Reduktion (126). Zu den unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie mit MTX gehören: Übelkeit, Erbrechen, Anämie und Haarausfall. Die Hepatotoxizität von MTX stellt in Assoziation mit Steatosis hepatis, Alkoholkonsum und Übergewicht ein Problem dar. Weitere Nebenwirkungen, die bei einer PsA jedoch seltener als bei einer RA auftreten, sind eine Lungenfibrose und Alveolitis (124, 127). Die Patienten der vorliegenden Studie berichteten über keine akuten Nebenwirkungen bei der MTX-Therapie. Allerdings traten Gelenksbeschwerden in Form von Gelenkschwellungen, Gelenkschmerzen sowie Morgensteifigkeit in den peripheren Gelenken auf. Diese Befunde belegen, dass MTX bei diesem Teil der Patienten eine unzureichende Wirksamkeit zeigte. Auch andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (125).

#### **4.2.2 PASI und NAPS bei PsA**

In der vorliegenden Studie zeigten die Patienten mit gesicherter PsA nur einen relativ geringen PASI-Wert ( $2,62\pm 2,72$ ). Allerdings wurden bei einem Großteil der Patienten die Hautveränderungen sowohl systemisch als auch lokal therapiert. Die Patienten ohne gesicherte Diagnose (Kohorte 2) zeigten ebenfalls einen geringen Hautbefall ( $2,33\pm 2,47$ ). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren nicht signifikant. Die Ergebnisse bezüglich eines Zusammenhanges zwischen Haut- und Gelenkbeteili-

gung sind variabel. In einigen Untersuchungen zeigte sich, dass PsA-Patienten eine eher stärkere Hautbeteiligung aufweisen. Andere Studien hingegen deuten darauf hin, dass PsA-Patienten eine eher geringere Hautbeteiligung zeigen. Bei einem Vergleich von Patienten mit PsA und Patienten mit einer reinen Psoriasis der Haut (n=1560 Patienten, n=126 Patienten mit PsA) zeigten die PsA-Patienten einen stärkeren Hautbefall gemessen mittels BSA als Patienten mit Psoriasis der Haut ( $26,6 \pm 19,9\%$  vs.  $17,2 \pm 16,9\%$ ). Darüber hinaus waren die PsA-Patienten durchschnittlich älter ( $49,1 \pm 13,8$  Jahre), hatten eine längere Erkrankungsmanifestation ( $17,3 \pm 11,3$  Jahre) und waren zu 68% männlich (120). Eine andere multizentrische Studie in Deutschland mit insgesamt 1511 Probanden (1199 Psoriasis und 312 PsA) ergab ebenfalls, dass Patienten mit PsA einen höheren PASI-Wert aufweisen als Patienten ohne PsA (14,3 vs. 11,5) (33). Tey et al. detektierten in einer Studie mit 400 Probanden, dass die Entwicklung der PsA mit dem BSA-Befall und mit der Familiengeschichte der PsA signifikant korreliert (128). Läsionen der Kopfhaut und im perianalen Bereich erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer PsA (122). Dieser Zusammenhang trifft auf die Probanden der vorliegenden Studie nur eingeschränkt zu. Die Patienten der vorliegenden Studie zeigten einen eher milden Hautbefall. Dieser Befund stimmt mit den Daten von Cohen et al. überein, die bei 221 PsA-Probanden ebenfalls einen eher milden Hautbefall, dafür aber eine starke Korrelation zwischen Nagelbefall und DIP-Befall fanden (129). Elkayam et al. entdeckten keinen direkten Zusammenhang zwischen Hautmanifestation und Gelenkbeteiligung (130). In einer Studie mit 80 PsA-Patienten, 40 Psoriasis-Patienten und 40 gesunden Probanden wurden keine Unterschiede bezüglich der PASI-Beeinträchtigung zwischen den Gruppen gefunden (131). In der Studie von Rosen et al. zeigten Psoriasis-Patienten eine stärkere Hautbeteiligung als PsA-Patienten (132). Auch in der Studie von Eder et al. konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Hautbefalles bei Patienten mit und ohne PsA gefunden werden. Vielmehr wurden andere Risikofaktoren (genetische Faktoren, Umweltfaktoren) für die Entstehung einer PsA beschrieben (133). In der vorliegenden Studie wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Hautbeteiligung zwischen den Kohorten gefunden. Eine mögliche Ursache für diesen Befund ist, dass die Probanden in der Dermatologie rekrutiert wurden und daher mit topischen Vortherapien und multiplen UV-Bestrahlungen vortherapiert waren. Auch der häufige Einsatz von MTX oder Biologika kann die niedrigen PASI-Werte erklären (64, 126). Letztendlich existiert kein sicherer Beleg, dass der Schweregrad des Hautbe-

falls mit dem Schweregrad der PsA korreliert. Patienten mit einem geringen Hautbefall können dennoch eine schwere PsA entwickeln. Die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien lassen sich möglicherweise auf Unterschiede in den Patientengruppen (z.B. Ort der Rekrutierung; Dermatologie vs. Rheumatologie) zurückführen.

Die Prävalenz einer Nagelbeteiligung bei Psoriasis beträgt 10–55%; sie nimmt zu, wenn Gelenke betroffen sind (17). Eine Nagelpsoriasis ist mit einer längeren Erkrankungsdauer und einem höheren Schweregrad assoziiert und kann als Indikator für die Einschätzung der PsA-Aktivität dienen (134). Die Probanden der vorliegenden Studie zeigten eine moderate Beteiligung der Nägel; der mittlere NAPSI-Wert war erhöht (Gesamtkollektiv: linken Hand:  $7 \pm 9,17$ , rechte Hand:  $6,2 \pm 8,38$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten. In anderen Studien wurde dagegen häufig ein deutlicher Nagelbefall bei PsA-Patienten gefunden. Wilson et al. fanden ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PsA bei Psoriasis-Patienten mit Nageldystrophie (122). In der Studie von Radtke et al. war ein starker Nagelbefall mit dem Ausmaß der Hautaffektion und einer geringen Lebensqualität assoziiert (135). In einer Studie mit  $n=1116$  Psoriasis-Patienten wurde eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten einer Onycholyse und PsA gefunden. Andere Nagelveränderungen, wie eine Tüpfelung, korrelierten nicht mit der Entstehung einer PsA (136). 43% der Patienten der vorliegenden Studie (Kohorte 1 u. Kohorte 2) zeigten einen Nagelbefall. Bei der Bewertung der Befunde muss natürlich berücksichtigt werden, dass ein Großteil der Patienten unter einer systemischen Therapie stand (Kohorte 1: 88%; Kohorte 2: 44%).

Andere Studien belegen eine Assoziation zwischen Nagelbefall und DIP-Befall (137, 138). In der vorliegenden Studie wurde ein mäßig bis schwerer Befall (Grad 2–3) der DIP in Kohorte 2 bei 21% (FOI-P1) bzw. 52,5% (FOI-P2) und in Kohorte 1 bei 16,3% (FOI-P3) nachgewiesen. Die Ausprägung des detektierten Befalles war abhängig von der Kohorte und der Messmethode (FOI-Phase). Trotz des starken DIP-Befalles in beiden Kohorten zeigten die Patienten unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer Kohorte nur eine moderate Nagelbeteiligung. Bei der FOI handelt es sich nach bisherigen Ergebnissen um eine sehr sensitive Methode, die Veränderungen in einem frühen Stadium detektiert, in dem der Nagelbefall möglicherweise noch nicht weiter fortgeschritten ist.

### 4.2.3 Lebensqualität bei PsA

Die Patienten der vorliegenden Studie wiesen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität auf; 43% der Patienten zeigten einen DLQI-Wert  $>10$ .

Die Patienten der Kohorte 1 hatten einen höheren DLQI-Wert ( $7,76 \pm 6,09$ ), als die Patienten der Kohorte 2 ( $6,97 \pm 6,04$ ). Dieser Befund deutet auf eine schlechtere Lebensqualität der Patienten mit einer gesicherten PsA hin. Allerdings erreichte der Unterschied zwischen den Kohorten nicht das Signifikanzniveau ( $p=0,2$ ). Da eine Hautbeteiligung die Lebensqualität stark beeinträchtigt, beeinflusst die Erhöhung des PASI-Wertes den DLQI-Wert negativ (139). Bei der PsA handelt es sich um eine progressive Erkrankung, die Gelenkschäden und chronische Schmerzen verursacht sowie zur Abnahme der Produktivität und Lebensqualität führt. Depressionen treten häufiger bei Patienten mit PsA als bei Patienten mit einer reinen Psoriasis der Haut oder mit RA auf (45, 140). Patienten mit PsA fühlen sich auf dem Arbeitsmarkt benachteiligt. Durch die erkrankungsbedingten physischen Einschränkungen – Patienten mit schwerer Ausprägung sind z. B. nicht in der Lage schwere Kisten anzuheben oder Dokumente auszufüllen – geht die Tendenz dahin, dass sie schneller berentet oder nicht eingestellt werden (141). In einer Studie mit 80 PsA-, 40 Psoriasis-Patienten und 40 gesunden Kontrollen zeigten die PsA- und Psoriasis-Patienten eine vergleichbare Hautbeteiligung und einen ähnlichen PASI-Wert (PsA  $3,54 \pm 4,37$ , Psoriasis  $4,7 \pm 4,95$ , Differenz nicht signifikant). Die Patienten mit PsA hatten einen höheren VAS-Schmerz-Wert als die Patienten mit Psoriasis. Beide Gruppen hatten eine schlechtere Lebensqualität (gemessen mit PSAQoL (Psoriatic Arthritis Quality of Life)) als die gesunden Probanden. Der PSAQoL-Wert korrelierte mäßig mit dem VAS-Schmerz und schwach mit dem DAS28, was auf eine Einschränkung durch die Gelenkschädigung hindeutet. Eine Korrelation zum PASI-Wert bestand nicht (131). Rosen et al. fanden, dass Patienten mit Psoriasis ( $n=201$ ) eine höhere Hautbeteiligung (PASI-Wert  $5,5 \pm 6,0$ ) und einen höheren DLQI-Wert (7,7) aufwiesen, als Patienten mit PsA. Der Unterschied im DLQI-Wert war mit einem  $p=0,0001$  hochsignifikant, was auf eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität hinweist. Die mäßige Korrelation zwischen DLQI- und PASI-Wert war in der Subgruppe der Patienten mit PsA stärker ( $r=0,49$ ). Auch die auf die Funktionsfähigkeit basierende Lebensqualität war bei PsA-Patienten erniedrigt (132). Die Ergebnisse dieser Studie stimmen zum Teil mit unseren Daten überein. Die PsA-Patienten mit gesicherter Erkrankung (Kohorte 1) unserer Studie zeigten einen höheren PASI- und einen höheren

DLQI-Wert, als Patienten mit einer ungesicherten PsA (Kohorte 2). Christophers et al. untersuchten PsA-Probanden (n=126), die mit den Patienten der Kohorte 1 vergleichbar waren. Auch diese Autoren fanden eine signifikant stärkere Einschränkung der Lebensqualität bei PsA-Patienten als bei Patienten mit Psoriasis der Haut. Ferner war auch die Haut der Patienten in der PsA-Gruppe stärker befallen. Das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche war bei den PsA-Patienten signifikant größer ( $p < 0,0005$ ) (120). In der Studie von Reich et al. hatte die Kohorte mit PsA einen höheren PASI-Wert und dementsprechend einen höheren DLQI-Wert, was eine stärkere Einschränkung der Lebensqualität bedeutet. Dagegen war die Produktivität am Arbeitsplatz bei den PsA-Probanden geringer (33). Auch Gratacos et al. bestätigten, dass eine PsA mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Dieser Verlust wird durch physische Schmerzen sowie durch die eingeschränkte Möglichkeit zur Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens verursacht (142).

#### **4.2.4 Entzündungsparameter bei PsA**

In beiden Kohorten waren die Entzündungsparameter nicht erhöht. Die BSG-Werte lagen in beiden Kohorten unter 20 mm/h, in Kohorte 1 lag der Wert minimal höher als in Kohorte 2; dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,43$ ). In Kohorte 1 lag der Mittelwert des CRP bei 0,29 mg/dl und in Kohorte 2 bei 0,39 mg/dl. In beiden Kohorten waren die CRP-Werte somit nicht erhöht. Das Akute-Phase-Protein CRP ist einer der sensitivsten Marker für eine Entzündung (143). Auch andere Studien fanden heraus, dass bei bis zur Hälfte der PsA-Patienten die BSG- und CRP-Werte nicht ansteigen (144). Bei den Patienten mit Psoriasis hängt der CRP-Wert mit dem Ausmaß der Hautbeteiligung zusammen (145). Chandran et al. fanden bei PsA-Patienten keine signifikant unterschiedlichen CRP-Level bei Patienten mit und ohne systemische Therapie (144). In der Studie von Tezel et al. waren die BSG-Werte zwischen den Patienten mit Psoriasis und PsA vergleichbar, allerdings wiesen PsA-Patienten höhere CRP-Werte auf (131). Die in unserer Studie gemessenen Entzündungsparameter stimmten gut mit den Vorergebnissen überein. Im Gegensatz zur RA findet man - trotz der Gelenkbeteiligung - keine erhöhten Entzündungsparameter.

#### 4.2.5 Adipositas und Komorbiditäten

In der vorliegenden Studie wurde bei insgesamt  $n=56$  (93,3%) Patienten die Körpergröße und das Gewicht erfragt. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Körpergröße ( $p=0,18$ ). Das Körpergewicht in Kohorte 2 lag tendenziell höher als in Kohorte 1, dieser Unterschied lag an der Grenze zum Signifikanzniveau ( $p=0,065$ ). Zusätzlich hatten die Patienten in Kohorte 2 einen signifikant größeren Hüftumfang als die Patienten in Kohorte 1 ( $p=0,022$ ). Der Mittelwert des BMI-Wertes für das Gesamtkollektiv lag bei  $28,15 \pm 7,79$  kg/m<sup>2</sup> (Übergewicht), der BMI-Wert war in Kohorte 2 leicht höher als in Kohorte 1.

Love et al. berichteten von einer erhöhten Inzidenz der PsA bei Patienten mit Übergewicht (erhöhtem BMI-Wert) (146). Übergewicht ist darüber hinaus mit der Entwicklung einer Psoriasis assoziiert (147). Studien belegen, dass PsA-Patienten einen höheren BMI-Wert als gesunde Kontrollen haben und übergewichtiger sind, als Patienten mit einer reinen Psoriasis der Haut (55, 148). Das Risiko einer PsA korreliert mit dem Übergewicht und der daraus resultierenden BMI-Erhöhung im Alter von 18 Jahren (35). Der Zusammenhang zwischen BMI und PsA wird derzeit kontrovers diskutiert. Ungeklärt ist, ob die PsA durch das Übergewicht gefördert wird oder ob die PsA über eine Abnahme der körperlichen Aktivität zum Übergewicht führt. Das Übergewicht geht mit erhöhten Spiegeln proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und IL-8 einher, die das Risiko einer PsA bei prädisponierten Patienten erhöhen (35). Bhole et al. fanden bei PsA-Patienten sowohl im Vergleich zur gesunden Population als auch zu Patienten mit einer RA, höhere BMI-Werte, was auf metabolische Unterschiede bei den beiden Erkrankungen hindeutet (55). Übergewicht kann im Zusammenspiel mit anderen Faktoren wie Hypertonie das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (51). Das Ausmaß der Hautbeteiligung bei Patienten mit PsA korreliert mit dem kardiovaskulären Risiko (149). In der vorliegenden Untersuchung gab es keine Unterschiede bezüglich der systolischen Blutdruckwerte der beiden Kohorten; die diastolischen Blutdruckwerte waren in Kohorte 2 signifikant höher als in Kohorte 1 ( $p=0,033$ ). Die Herzfrequenz lag in beiden Gruppen im Normbereich, der Blutdruck lag im oberen Grenzbereich. 26% der Patienten aus der gesamten Kohorte zeigten Blutdruckwerte  $> 140/90$  mmHg, 21,6% aller Patienten hatten bereits eine Diagnose einer arteriellen Hypertonie, die damit die häufigste Komorbidität darstellte und zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Antihypertensiva behandelt wurde. In einer Studie von Gladman et al. mit  $n=648$  in einer Datenbank re-

gistrierten Patienten hatten 122 Patienten einen erhöhten Blutdruck (149). Favarato et al. fanden bei über 50% der PsA-Patienten (n=158) einen Hypertonus, bei 32% eine Dyslipidämie und bei 23% einen Diabetes mellitus. Die hohe Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen war mit dem Auftreten von Hypertonus und Diabetes assoziiert (150). In einer anderen Studie zeigten PsA-Patienten, neben einer erhöhten Tendenz zu einem Hypertonus, auch erhöhte CRP-, Cholesterin- und Glucose-Werte (148). Die Glucose-Werte bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung lagen zum großen Teil im Normbereich. Bei einem Patienten war ein Diabetes bekannt und wurde mit Insulin behandelt. Nach den AHA (American heart association)/NHLBI (National heart, lung and blood institute) - Kriterien besteht ein metabolisches Syndrom, wenn drei der folgenden Faktoren erfüllt sind: erhöhte Triglyceride oder spezifische Therapie, HDL - (high density lipoprotein) - Abfall, pathologischer Nüchtern Glucose-Wert, arterielle Hypertonie, viszerale Adipositas (52). Haroon et al. zeigten, dass bei 44% der PsA-Patienten ein metabolisches Syndrom nach den Leitlinien diagnostiziert werden kann. Als Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung wurden bei den Patienten ein erhöhter Blutdruck, ein erhöhter Bauchumfang, sowie erhöhte Triglyceride gefunden. Die Insulinresistenz war bei PsA-Patienten mit metabolischem Syndrom stärker ausgeprägt (151). Die Psoriasis ist eine chronische entzündliche Erkrankung, die mit einer starken entzündlichen Belastung für den Körper einhergeht. Diese Belastung erhöht sich weiter, wenn zusätzlich eine PsA auftritt. Die Entzündung steigert die Insulinresistenz, was zur endothelialen Zeldysfunktion und Atherosklerose führt. Als Resultat können kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall auftreten (152). Ein metabolisches Syndrom kommt bei PsA-Patienten häufig vor, besonders bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer und starker Aktivität der Gelenkveränderungen. In einer Studie von Raychaudhuri lag die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei 58,1% (153). Die Patienten der vorliegenden Studie hatten Übergewicht und einen höheren BMI-Wert, einen Blutdruck im grenzwertigen Normbereich oder eine Hypertonie, die mit einer antihypertensiven Therapie behandelt wurde, sowie einen erhöhten Hüftumfang. Bei den Patienten der zweiten Kohorte war der diastolische Blutdruck signifikant höher, die Patienten hatten ebenfalls einen größeren Hüftumfang und somit ein höheres Risiko für viszerales Fettgewebe. Die Triglycerid- und Cholesterinwerte wurden nicht bestimmt, kein Patient erhielt eine lipidsenkende Therapie. Daher kann das Vorhandensein eines metabolischen Syndroms nicht eindeutig beurteilt werden, allerdings

zeigen die erhobenen Daten deutlich, dass unsere Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wobei bei Patienten der Kohorte 2 das Risiko noch höher lag, als im chronischen Stadium der Erkrankung. Dies könnte auf eine akutere Entzündung und Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen hindeuten.

## 4.3 Validierung von FOI

### 4.3.1 Vergleich der Methoden

Das Hauptziel der vorliegenden Studie war die Überprüfung der Validität der fluoreszenzoptischen Bildgebung (FOI) in der (frühen) Diagnose einer PsA durch den Vergleich mit klinischen Parametern und Befunden der Arthrosonographie. Dadurch sollte ein weiterer Schritt in der Validitätsprüfung der FOI-Methode erfolgen. Es sollte unter anderem analysiert werden, ob es Unterschiede zwischen den verschiedenen „Stadien“ der Erkrankung gibt. Eine sichere Diagnose im Frühstadium der Erkrankung ist für eine frühzeitige Gelenkschäden-vermeidende Therapie unerlässlich. Die PsA kann ein unterschiedliches Befallsmuster aufweisen. Yang et al. differenzierten bei PsA-Patienten (n=112) verschiedene Manifestationen, die parallel zu finden waren und durch Rheumatologen detektiert wurden: DIP-Arthritis (5,4%), Oligoarthritis (48,2%), Polyarthritits (19,6%) und Spondylitis (26,8%) (154). In der Studie von Reich et al. stellte die Polyarthritits die häufigste Manifestation (58,7%) dar, gefolgt von einer DIP-Arthritis mit 41%. Eine asymmetrische Oligoarthritis war in 31,6% der Fälle zu sehen, eine Daktylitis in 23,7%, und eine Arthritis mutilans in 23,7% (33). In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten mit Gelenksbeschwerden in den Händen eingeschlossen. Daher fand sich häufig eine DIP-Arthritis (Kohorte 1: B-Mode US 9,4%, FOI-P2: 51,1%; Kohorte 2: B-Mode US: 4,5%, FOI-P2: 52,5%). Mit dem Ultraschall und FOI wurden lediglich die Hände untersucht. In der klinischen Untersuchung wurde in beiden Kohorten ein erhöhter DAS28-Wert bestimmt (Mittelwert-gesamt: 3,79), der eine mittelschwere Aktivität der Erkrankung widerspiegelt. Die Patienten der Kohorte 1 mit einer gesicherten und somit im chronischen Stadium befindlichen PsA hatten einen schlechteren DAS28-Wert und einen erhöhten VAS-Schmerz-Score. Dies kann u.a. an der längeren Krankheitsdauer ( $10,88 \pm 10,64$  Jahre;  $p=0,001$ ) bei diesen Patienten liegen.

Innerhalb der vergangenen Jahre wurden verschiedene bildgebende Verfahren zur Diagnostik rheumatologischer Erkrankungen entwickelt. In der vorliegenden Studie wur-

den die mit FOI-Messungen (verschiedene Phasen siehe Kap. 2.6.10) erzielten Ergebnisse mit denen des B-Mode US und PD-Mode US verglichen. US-Messungen gelten mittlerweile als valide Referenzmethode, weil diese Methode eine Detektion von entzündlichen Weichteil- und Knochenveränderungen, einschließlich Synovitis und Knochenerosionen, ermöglicht (155, 156). Vergleichende Studien mit MRT, Röntgen und Szintigraphie belegen die Eignung von US-Messungen. Weiner et al. zeigten, dass US-Messungen bei der Diagnostik einer Synovitis in den kleinen Gelenken der Hände und Füße eine hohe Sensitivität besitzen (157). US-Messungen haben beim Nachweis von entzündlichen Veränderungen (z. B. Enthesitis - Veränderungen) eine höhere Sensitivität, als die klinische Untersuchung oder das Röntgen (81). Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die Arthrosonographie als Referenzmethode ausgewählt. Bei den FOI-Messungen der vorliegenden Studie wurden die von Werner et al. differenzierten Phasen: P1, P2, P3 der FOI-Untersuchung getrennt ausgewertet. Zunächst wurden die Häufigkeiten der pathologischen Veränderungen zwischen den einzelnen Methoden (Klinische Untersuchung, B-Mode US, PD-Mode US sowie FOI) und allen Gelenken der Gesamtkohorte, sowie für Kohorte 1 und 2, getrennt gemessen. Für die erste Auswertung wurden alle Veränderungen Grad 1-3 meiteinbezogen. Die meisten Veränderungen im US, ausgenommen HG, wurden von palmar registriert. Scheel et al. zeigte ebenfalls, dass Synovitiszeichen häufiger im Bereich der Fingergelenke palmar proximal als dorsal nachweisbar sind (108). Bei den HG und MCP zeigte der US im B-Mode mehr pathologische Veränderungen als FOI (P1-P3), auch bei der Differenzierung beider Kohorten. FOI P2-P3 zeigte die meisten pathologischen Veränderungen in den PIP und DIP in beiden Kohorten, die deutlich stärker ausgeprägt waren als in der klinischen Untersuchung oder im B-Mode bzw. PD-Mode US; die Werte lagen bei über 60%. Verglichen mit dem US wurden so hohe Werte bei HG von dorsal gemessen (68%). Bei den Patienten der vorliegenden Studie war die Synovitis in den meisten Fällen im Ultraschall mild ausgeprägt (Grad 1 im B-Mode US und PD-Mode US). Ein Vergleich der Methoden ergab, nachdem die Befunde mit Grad 2-3 selektiert wurden, dass die FOI-Messungen häufiger Veränderungen Grad 2-3 anzeigten als US-Messungen (siehe Tab. 3.7). In allen Phasen von FOI zeigten unterschiedliche Gelenke, unterschiedliche pathologischen Veränderungen (Grad 2-3), und letztendlich ergaben die FOI-Messungen einen hohen Anteil positiver Befunde, was die bekannten Ergebnisse untermauert (96). FOI-Messungen wurde bereits zur Detektion einer Synovitis bei RA-

Patienten verwendet (93, 96). In einer Studie von Fischer et al. wurden erste Patienten mit PsA mit FOI untersucht und mit dem MRT verglichen. Die im MRT gemessenen Differenzen zwischen kranken und gesunden Gelenken waren signifikant ( $p < 0,05$ ). Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen den FOI- und MRT-Messergebnissen (93), was die FOI-Sensitivität unterstreicht.

In unserer Untersuchung, wurde die Synovitis, in vielen Fällen als mäßig bis schwer eingeschätzt (Grad 2–3) in FOI. Interessanterweise traten zwischen den beiden Kohorten Unterschiede bei den FOI-Messungen auf, die allerdings kein Signifikanzniveau erreicht haben, was am ehesten an der kleinen Anzahl der Fallkohorten lag. Die meisten pathologischen Veränderungen wurden mit der FOI-P2 detektiert. Übereinstimmend mit den Ergebnissen vorangegangener Studien zeigte sich bei Patienten mit PsA eine starke ICG-Anreicherung in den MCP, PIP und DIP (158), allerdings in unserer Studie mit unterschiedlichem Muster je nach vorliegendem Stadium der Erkrankung, was vorher noch nicht genauer untersucht worden war. Die Patienten der Kohorte 2 zeigten bei FOI-P1-Messungen gehäuft in den Handgelenken und DIP eine mittelschwere bis schwere Aktivität (Grad 2–3) im Unterschied zu Kohorte 1 in FOI-P1. Diese Befunde deuten auf eine starke entzündliche Aktivität der PsA bei den Patienten der Kohorte 2 hin, die dann über eine erhöhte Durchblutung in dem entzündlich veränderten Gewebe zu einer Anhäufung des ICG führt und in P1 gut zu detektieren ist. Lediglich in den MCP war eine vermehrte Aktivität bei Patienten mit einer gesicherten PsA (Kohorte 1) festzustellen. Die Patienten mit einer gesicherten PsA, untermauert durch eine längere Krankheitsdauer, zeigten häufiger pathologische Veränderungen bei FOI-P3-Messungen. Alle untersuchten Gelenke (Handgelenke, MCP, PIP und DIP Gelenke) zeigten eine stärker ausgeprägte Aktivität Grad 2–3 in dieser Kohorte. Diese Befunde deuten am ehesten auf Gefäßveränderungen im Rahmen eines fortgeschrittenen Gefäßumbaus hin („vascular leakage“). Die Unterschiede des Befallmusters zwischen Patienten mit einer gesicherten und ungesicherten Erkrankung weisen darauf hin, dass FOI-Messungen bei der Diagnose einer PsA in verschiedenen Stadien hilfreich sein könnten.

Wie bereits von uns sowie zuvor von Werner et al. beschrieben, wurden sehr viele stark befallene Gelenke mit FOI-P2-Messungen detektiert. Am stärksten befallen waren die DIP-, dicht gefolgt von den PIP-Gelenken. Eine Einzelauswertung der Gelenke ergab eine Häufung positiver Befunden in MCP 3, PIP 3 und DIP 3. Der starke DIP-Befall in

beiden Kohorten stimmt gut mit Ergebnissen anderer Studien überein, die ebenfalls eine DIP-Arthritis als typisch für eine PsA definierten (33, 158). Der starke Befall von PIP und DIP wurde sowohl in der klinischen Untersuchung als auch im B-Mode US und PD-Mode US bestätigt. Darüber hinaus bestand eine gute Korrelation zwischen pathologischen Veränderungen in FOI-P2 und pathologischen Veränderungen in B-Mode US ( $r=0.337$ ;  $p=0,008$ ). Interessanterweise konnten mit FOI-Messungen häufiger pathologische Veränderungen in Form einer Synovitis entdeckt werden als mit der klinischen Untersuchung oder mit US-Messungen. Vorhergehende Studien zeigten eine unterschiedliche Sensitivität zwischen FOI und Referenzmethoden in der Detektion entzündlicher Veränderungen. In der Studie von Werner et al. zeigten MRT-Messungen entzündliche Veränderungen in 16% der klinisch asymptomatischen Gelenke, FOI dagegen in 45% (MRT als Referenzmethode). Mittels B-Mode US konnte in 58% der asymptomatischen Gelenke pathologische Veränderungen detektiert werden, mittels PD-Mode US nur 10%, dagegen in den FOI-Messungen immerhin 77% (US als Referenzmethode) (96). FOI zeigte deutlich mehr pathologische Veränderungen, obwohl US- und MRT-Messungen als Goldstandard für die Erkennung entzündlicher Prozesse der Synovialhaut (155, 156) gelten. Der hochfrequente B-Mode US differenziert zwar zwischen festem oder flüssigem Gewebe, ist aber weniger effektiv bei der Unterscheidung zwischen einem entzündeten Synovium und inaktivem fibrotischen Gewebe. Um diese Gewebe zu differenzieren, wird der PD-Mode US oder Colour-Doppler eingesetzt, um den intraartikulären Blutfluss zu messen (77, 159). Durch FOI wird die Durchblutung direkt gemessen. Die Arthrosonographie hat viele Vorteile in der Diagnostik großer und kleiner Gelenke, sie eignet sich zum Nachweis periartikulärer Prozesse wie Bursitiden, Enthesitiden und Zysten und zum Nachweis von Gelenkergüssen sowie zur Unterstützung von Gelenkspunktionen. Die Methode detektiert äußerst sensitiv generalisierte Synovialisverdickungen, Erosionen, Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, Tenosynovialitiden in verschiedenen Erkrankungsstadien, auch bei noch unauffälligem radiologischem Befund (160). Laut aktuellen Studien zeigen MRT und US eine ähnliche Sensitivität in der Diagnostik einer PsA. Beide Methoden ermöglichen die Darstellung entzündlicher Veränderungen in den Gelenken vor oder direkt nach dem Einsetzen der klinischen Symptome und zeigen makroskopische Läsionen in dem Gelenk und in der periartikulären Region, bevor eine Schädigung des Knochens auftritt (76, 83, 84). Der Befund, dass FOI-Messungen häufiger pathologische Veränderungen anzeigen als MRT, US

oder klinische Untersuchungen (96), lässt vermuten, dass es sich bei der FOI um die sensitivste Methode zur Detektion einer Synovitis handelt. Dies lässt sich erklären durch die ICG-Anreicherung aufgrund der gestörten Mikrozirkulation in dem erkrankten Gewebe und einer daraus resultierenden Neoangiogenese, welche im frühen Stadium der PsA stattfindet und sich mit FOI direkt darstellen lässt. Fisher et al. zeigten Unterschiede in der Anreicherung von ICG in Gelenken zwischen Probanden und einer Kontrollgruppe (93), was die Aussagekraft der FOI betont. Entzündlich veränderte Gelenke zeigten, anders als die gesunden Gelenke, einen starken Anstieg der Fluoreszenz-Intensität direkt nach der Verabreichung des ICG-Bolus an. Die höchste Anreicherung wurde bei den gesunden Gelenken in den Fingerspitzen beobachtet. Auch Werner et al. fanden mit FOI-P1-Messungen bei gesunden Probanden eine erhöhte Signalintensität in den Fingerbeeren, allerdings keine fokalen erhöhten Signalanreicherungen. Laut der Autoren kommt es als Folge dieser Verteilung zum Abfließen des ICG von distal nach proximal (etagenweise und damit zu keiner Erhöhung der Signalintensität) (111). Patienten mit RA zeigten einen asymmetrischen Befall der kleinen Fingergelenke, PsA-Patienten dagegen einen Befall entlang eines Fingers und dem dazugehörigen MCP (93, 96, 111), passend zur Daktylitis. In der vorliegenden Studie kam es bei den Patienten der Kohorte 1 mit gesicherter PsA ebenfalls zu einem starken MCP-Befall in allen untersuchten Methoden. Dies spricht dafür, dass ein MCP-Befall häufiger im chronischen Stadium dieser Erkrankung auftritt. Interessanterweise waren in der Kohorte 2 mehr Gelenke schmerzhaft und geschwollen als in der Kohorte 1, dies spricht unter anderem für ein akuteres Stadium der PsA, bedingt durch eine verstärkte Durchblutung im akuten Stadium der Erkrankung (Kohorte 2) sowie durch die stattfindende Neoangiogenese mit Neubildung kleiner Gefäße (93).

Eine von Werner beschriebene, dreieckige Anreicherung von ICG trat bei n=10 (11%) Patienten der Kohorte 1 und bei n=6 (5%) Patienten der Kohorte 2 auf. Werner et al. zeigte diese dreieckige Anreicherung im Nagelbett in Richtung des DIP, die sie als typisch für eine PsA gewertet hat, welche sich allerdings in ihrer Studie deutlich häufiger zeigten. Die Unterschiede in der Ausprägung dieses Zeichens zwischen ihren und unseren Patienten können zum einen durch die systemischen Therapien, zum anderen durch die Größe der Stichprobe bedingt sein. Der DIP-Befall selbst, der damit assoziiert ist, war in unserer Kohorte sehr stark ausgeprägt.

Auch Veränderungen der Haut, wie Psoriasis-Plaques, konnten durch FOI detektiert werden (111).

Insgesamt konnten wir in unserer Studie als erste Arbeitsgruppe zeigen, dass bei der PsA ein unterschiedliches Befallsmuster einzelner Gelenke der Hände (HG, MCP 2-5, PIP 2-5, DIP 2-5) vorliegen kann (Abb. 3.1). Damit sind wir in der Lage pathologisch aktive Gelenke im akuten bzw. chronischen Stadium einer PsA zu differenzieren. Das MCP-2 Gelenk war in der Kohorte 1 signifikant häufiger pathologisch verändert und die DIP 2-5 in der Kohorte 2. Dies spricht dafür, dass MCP-Gelenke im chronischen Stadium häufiger betroffen sind, wohingegen DIP-Gelenke im akuten Stadium von Wichtigkeit sind.

Die Druckschmerzhaftigkeit in den MCP war mit pathologischen Befunden in den FOI-P1-, -P2-, und -P3-Messungen assoziiert. Ferner waren in der gesicherten PsA-Kohorte (Kohorte 1) hauptsächlich MCP befallen, während in Kohorte 2 häufiger Handgelenke und DIP betroffen waren. Der Unterschied zwischen den Kohorten bezüglich des Befalls der PIP-Gelenke war gering. Die kleinen Gelenke, wie PIP- und DIP-Gelenke, zeigten eine sehr starke Aktivität in allen Phasen der FOI, unabhängig von der untersuchten Kohorte. Diese Tatsache lässt vermuten, dass FOI nicht nur verschiedene Erkrankungen oder unterschiedliche Stadien einer Erkrankung erkennen lässt, sondern sich besonders zur Untersuchung von kleinen Gelenken eignet. Patienten mit einer ungesicherten und daher möglicherweise akuten PsA zeigten die meisten Veränderungen in FOI-P1-Untersuchungen, Patienten im chronischen Verlauf einer PsA dagegen in FOI-P3-Untersuchungen.

Die Untersuchung der Übereinstimmungsraten zwischen einerseits FOI-P1-, -P2- und -P3- und andererseits B-Mode US- und PD-Mode US-Messungen an Handgelenken, MCP, PIP und DIP ergab in beiden Kohorten moderate Ergebnissen, was dadurch bedingt sein kann, dass die US-Untersuchung vorwiegend noch Synovitis Grad 1 gezeigt hat, während im FOI schon Grad 2-3 vorlag. Deshalb wählten wir als pathologische Veränderungen die Grade 1 bis 3 und verglichen diese zum FOI. Dadurch fanden wir moderate bis gute Übereinstimmungsraten. Die Übereinstimmungsraten zwischen FOI und B-Mode US lagen in Kohorte 1 zwischen 40,91% und 87,5%, und in Kohorte 2 zwischen 33,33% und 93,33%. Wie bereits Werner et al. zuvor berichteten, waren die Übereinstimmungsraten für FOI-P1 und -P3 im Vergleich zum US besser als für FOI-P2. In der Studie von Werner et al. betrug die Übereinstimmungsrate zwischen FOI

und MRT 48–88%, zwischen FOI und den klinischen Untersuchungsergebnissen 44–88%, zwischen FOI und B-Mode US 53–72% sowie zwischen FOI und PD-Mode US 46–82% (96, 111). Wir fanden deutlich höhere Übereinstimmungsraten für FOI-P1 gefolgt von FOI-P3 (hoch für die Tenosynovitis), und schwächere für FOI-P2. Im Vergleich beider Methoden waren Übereinstimmungen zwischen FOI und PDUS für Kohorte 1 besser, dagegen zwischen FOI und B-Mode US für Kohorte 2 besser. Die unterschiedliche Empfindlichkeit/Sensitivität der Methoden nimmt sicherlich Einfluss auf das Ausmaß der Übereinstimmung. Mit FOI-P2-Untersuchungen wurden deutlich mehr pathologische Befunde entdeckt als in B-Mode US- und PD-Mode US-Untersuchungen, somit ergab sich eine schwächere Übereinstimmung. Die Übereinstimmungsraten waren ebenfalls abhängig von der Morphologie und vor allem von der Größe der untersuchten Gelenke. Die höchsten Übereinstimmungsraten wurden für MCP, die geringsten dagegen bei den Handgelenken gefunden. Bei einer PsA kommt es häufig zum Befall von Handgelenken und MCP. Die relativ schwache Übereinstimmung der Messmethoden bei den Handgelenken beruht möglicherweise auf der Größe des Gelenks, andererseits aber auch darauf, dass US mehr pathologische Veränderungen in HG detektiert hat als FOI, was dazu führte, dass die Übereinstimmung bei HG deutlich schwächer war. FOI detektierte pathologische Veränderungen in den kleinen Gelenken besser als in den großen Gelenken wie HG. US zeigte dagegen deutlich mehr pathologische Befunde in den HG als in den PIP und DIP-Gelenken, was die beiden Methoden unterscheidet und letztendlich zur geringen Übereinstimmung geführt hat. In den MCP-Gelenken waren die Befunde von FOI und US vergleichbar, somit ergaben sich hier gute Übereinstimmungsraten. Das Ausmaß der Übereinstimmung wurde prinzipiell dadurch limitiert, dass FOI-Messungen deutlich mehr pathologische Veränderungen als die US-Messungen detektierten, am meisten hinsichtlich der PIP- und DIP-Gelenke. Die Tatsache, dass sich die Übereinstimmungsraten in den beiden Kohorten kaum unterschieden, spricht dafür, dass die FOI in der Lage ist, entzündliche Aktivitäten unabhängig von dem vorliegenden Stadium der Erkrankung zu entdecken (111).

Mit dem B-Mode US als Referenzmethode erreichten FOI-P1-Messungen bei der Detektion einer Synovitis/Tenosynovitis aller Gelenke in Kohorte 1 eine Spezifität/Sensitivität von 86,49%/23,76%, FOI-P2-Messungen von 63,78%/58,42% und FOI-P3-Messungen von 70,81%/41,58%. In Kohorte 2 betragen die Werte 81,36%/23,91% für FOI-P1, 58,73%/56,52% für FOI-P2 und 71,43%/39,86% für FOI-P3. In beiden Ko-

horten erwiesen sich die FOI-P1- und -P3-Messungen als Methoden mit einer hohen Spezifität und einer geringen Sensitivität. In der FOI-P2 wurde die höchste Sensitivität in der Kohorte 1 für eine Synovitis (mit B-Mode und PD-Mode als Referenzmethode) gefunden. Bei der zweiten Kohorte mit V.a PsA zeigte, im Vergleich zu PD-Mode als Referenzmethode, die FOI-P3 die höchste Sensitivität. Insgesamt wurde in der Kohorte 1 eine höhere Spezifität für die Detektion einer Synovitis im Vergleich zu B-Mode und PDUS gefunden. Bei der Tenosynovitis von HG und MCP in beiden Kohorten wurde die höchste Spezifität in FOI-P3 detektiert, die Sensitivität war dagegen niedrig. Diese Befunde sprechen dafür, dass es sich bei der FOI um eine zuverlässige Methode zur Detektion von pathologischen Veränderungen handelt. Auch Werner et al. fanden in ihren Untersuchungen hohe Spezifitäten und geringe Sensitivitäten für FOI-P1 und -P3 (96). Die in der vorliegenden Arbeit ausgewählten Referenzmethoden B-Mode US und PD-Mode US sind deutlich sensitiver als die konventionelle Röntgenmethode hinsichtlich der Detektion von entzündlichen Veränderungen, allerdings weniger sensitiv als FOI. US-Untersuchungen stellen eine sensitive Methode zur Detektion von entzündlichen Veränderungen an den Händen und Füßen dar. Im Vergleich zu anderen gängigen bildgebenden Methoden wie MRT oder Szintigraphie erweisen sich US-Untersuchungen als aussagekräftiger bei synovialen entzündlichen Veränderungen (155, 157). Die relativ guten Übereinstimmungsraten und die hohen Spezifitäten der FOI-Analyse im Vergleich zum US sprechen für die Eignung von FOI-Messungen zur Detektion entzündlicher Veränderungen an den Händen von Patienten mit chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen. In unserer Studie wurden durch FOI deutlich mehr pathologische Veränderungen detektiert als mittels klinischer Untersuchungen oder US, die zu so unterschiedlichen Spezifitäten und Übereinstimmungsraten führten.

Es bestand eine gute Korrelation zwischen den positiven Befunden in B-Mode US und FOI-P2 für alle Patienten ( $r=0,337$ ,  $p=0,008$ ). Darüber hinaus korrelierten die schmerzhaften Gelenken in der klinischen Untersuchung und FOI-P2 (alle Patienten,  $r=0,344$ ,  $p=0,007$ ). In einer anderen Studie korrelierten die FOI-Resultate signifikant mit DAS28 und erhöhten CRP- und BSG-Werten. Werner et al. fanden eine signifikante Korrelation der FOI-Ergebnisse mit US-Scores sowie mit DAS28 und RAMRIS (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring System) (96). Insgesamt untermauern die genannten Ergebnisse die Aussagekraft von FOI im Vergleich zum US. Vor der Etablierung der Methode in den klinischen Alltag sind jedoch weitere Studien erforderlich.

### 4.3.2 Stärken und Schwächen der Studie

Die Studie wurde als Kooperation zwischen der Klinik für Dermatologie und der Klinik für Rheumatologie durchgeführt, wodurch die Probanden gezielt durch geschultes Personal beider Fachrichtungen untersucht werden konnten. Bei Erkrankungen, die, wie die PsA, verschiedene Organsysteme befallen, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von besonderer Bedeutung. Als Referenzmethode zur Validierung der FOI dienten US-Untersuchungen. Eine Arthrosonographie kann rasch, günstig, beliebig häufig, wiederholbar und ohne Belastung für den Patienten im Krankenhaus oder in der Praxis durchgeführt werden. Auf der Basis einer Anamnese und einer klinischen Untersuchung kann gezielt eine schmerzhafte oder geschwollene Region untersucht werden. Im Vergleich zur MRT-Untersuchung zeichnet sich die Sonographie aber durch ein kleines Bildfeld und daher durch eine schlechtere Bildqualität aus (80), was allerdings bei den neuen Geräten keine große Rolle mehr spielt. Wie bei vielen Untersuchungsmethoden besteht bei US-Untersuchungen eine Untersucher-Abhängigkeit. Die Untersuchung setzt eine große Erfahrung des Untersuchers voraus. Mit dem PD-Mode US wird die Blutströmung bei der aktiven Synovitis direkt, ohne Injektion von Kontrastmittel, beurteilt. Es gibt Hinweise, dass Patienten in der Regel eine US-Untersuchung einer MRT-Untersuchung vorziehen. Für die Wahl spielt die Angst vieler Patienten vor engen oder abgeschlossenen Räumen (Klaustrophobie) eine große Rolle (80).

Bei der FOI-Untersuchung handelt es sich um eine kostengünstige, schnelle (6 Minuten) und einfach durchzuführende Methode. Die Patienten werden keiner schädlichen Strahlung ausgesetzt. Die FOI-Untersuchung bietet einen direkten Überblick über alle Gelenke an den Händen. Nachteilig ist aktuell, dass ausschließlich die Hände untersucht werden können. Die Methode ist sehr empfindlich und detektiert auch Veränderungen wie Psoriasis-Plaques, Mückenstiche und kleine Wunden. Zur Unterscheidung zwischen derartigen Läsionen und einer Synovitis/Tenosynovitis müssen verschiedene Phasen der Signalanreicherung interpretiert werden. Dazu sind eine ausführliche Schulung des Untersuchers, sowie eine ausreichende Erfahrung notwendig. Der Einsatz der Methode wird limitiert durch die Möglichkeit einer allergischen Reaktion gegen ICG und durch Kontraindikationen wie Iodid-Unverträglichkeit und Schilddrüsenerkrankungen. Die Untersuchung erfordert keinen großen Raum und auch die Lichtverhältnisse spielen keine größere Rolle bei der Untersuchung. Die Methode ist patientenfreundlich und wurde von den Patienten der vorliegenden Studie und anderer Studien gut vertra-

gen (96, 111). Zu der Stärke der Studie gehört ein Vergleich der neuen Methode mit einer bereits validierten Methode wie Ultraschall.

Zu den Limitationen der Studie gehören das monozentrische Studiendesign, die relativ geringe Anzahl der Patienten (<100), sowie dass die Patienten lediglich zu einem Zeitpunkt untersucht wurden.

Eine Verlaufsuntersuchung wird in einer Folgestudie untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie stehen derzeit noch aus.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Das Kollektiv der vorliegenden Studie setzte sich aus 66 Probanden zusammen, die in der Klinik für Dermatologie und Allergologie, im Rheumatologischen Fachambulanz-Dispensaire sowie im stationären und tagesstationären Bereich der Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie der Universitätsklinik Charité Berlin rekrutiert wurden. Patienten, die die CASPAR-Kriterien erfüllten, wurden der Kohorte 1 mit gesicherter PsA zugeteilt (68, 69). In beiden Kohorten wurde ein erhöhter DAS28-Wert bestimmt (Mittelwert: 3,79), der einer mittelschweren Aktivität der Erkrankung entspricht. Die Patienten der Kohorte 1 hatten korrespondierend zu ihrem chronischen Stadium der Erkrankung und zu ihrer längeren Krankheitsdauer einen schlechteren DAS28-Wert und einen erhöhten VAS-Schmerz-Score. Die Unterschiede zwischen den DAS28-Werten der beiden Kohorten waren statistisch aber nicht signifikant. Durch die klinische Untersuchung konnten akute und chronische Stadien der PsA nicht sicher differenziert werden, was den Bedarf an neuen diagnostischen Verfahren unterstreicht.

Das primäre Ziel dieser Studie war FOI als neues bildgebendes Verfahren für die Diagnostik unterschiedlicher Stadien der PsA zu validieren. Dazu wurden die Gelenke der Hände von Patienten mit einer gesicherten PsA und Patienten mit dem Verdacht auf PsA mit Hilfe von bereits validierten bildgebenden Verfahren (US) und von FOI untersucht. Die Validitätsprüfung der FOI erfolgte über einen direkten Vergleich der mit den Methoden gefundenen pathologischen Befunde, sowie durch die Bestimmung der Sensitivität, Spezifität und Übereinstimmungsrate von FOI-Untersuchungen in Bezug zu US-Untersuchungen als Referenzmethode. Durch die getrennte Analyse von Patienten mit einer gesicherten PsA und Patienten mit dem Verdacht auf PsA sollten mögliche Kriterien gefunden werden, die die Diagnose einer PsA für Dermatologen erleichtern.

Mit der vorliegenden Studie, wurden erstmals, die unterschiedlichen Stadien der PsA untersucht. Aufgrund der gefundenen Unterschiede zwischen den beiden Kohorten halten wir FOI für eine effektive Methode zur Differenzierung zwischen akuten und chronischen Stadien der PsA und vor allem zur Detektion der Erkrankung im Frühstadium. Patienten mit einer ungesicherten und daher möglicherweise akuten Erkrankung zeigten die meisten Veränderungen in FOI-P1-Untersuchungen, Patienten im chronischen Krankheitsstadium dagegen in FOI-P3-Untersuchungen. Bei den Patienten mit ungesicherter PsA zeigten die Handgelenke und DIP in den FOI-P1-Analysen häufiger eine

mittelschwere bis schwere Aktivität (Grad 2–3) der Erkrankung als Patienten der Kohorte 1. Auch die PIP waren in Kohorte 2 aktiver, lediglich die MCP waren in Kohorte 1 stärker betroffen. Der starke DIP-Befall der Patienten in beiden Kohorten, deutlich nachgewiesen durch FOI, bestätigt die Ergebnisse anderer Studien, die eine DIP-Arthritis als typisch für die PsA werteten (33, 158). Diese Ergebnisse sprechen für die FOI-Methode bei der Frühdiagnostik. Die mäßigen Übereinstimmungsraten zwischen FOI- und US-Untersuchungen könnten auf unterschiedliche Empfindlichkeiten der beiden Methoden beruhen (FOI > US). Die Übereinstimmungsraten waren für verschiedene Gelenkgruppen und FOI-Untersuchungen unterschiedlich. Die größte Übereinstimmung bestand bei MCP, die geringste bei den Handgelenken. Bei den Handgelenken könnte neben den unterschiedlichen Sensitivitäten der Methoden auch die Größe des Gelenks für abweichende Ergebnisse verantwortlich sein. Möglicherweise ist FOI empfindlicher bei kleinen Gelenken.

Bei Verwendung des B-Mode US als Referenzmethode diagnostizierten FOI-P1- und FOI-P3-Untersuchungen in beiden Kohorten eine Synovitis und Tenosynovitis mit hoher Spezifität und geringer Sensitivität. Diese Befunde qualifizieren FOI als eine Methode, die über B-Mode US und PD-Mode US nachgewiesene pathologische Veränderungen zuverlässig detektiert.

Die Einschätzung der Krankheitsaktivität ist bei der PsA von großer Bedeutung für die Wahl einer systemischen Therapie. Eine frühzeitige Therapie mit Biologika unterdrückt die Entstehung der Synovitis und andere Veränderungen im Bewegungsapparat. Dadurch wird die Beeinträchtigung bzw. Zerstörung der Gelenke verhindert (121, 161). Die vorliegende Studie belegt, dass FOI-Untersuchungen zur Diagnose von frühen Stadien der PsA geeignet sind. Aufgrund der schnellen und einfachen Durchführung sowie der leichten Beurteilbarkeit kann die Methode in dermatologischen Praxen etabliert werden und hier die Diagnosestellung erleichtern. Die betroffenen Patienten können somit schneller interdisziplinär untersucht und behandelt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Saalman G. Die Psoriasis: Geschichte und Therapie vom Altertum bis zur Gegenwart 1998. 168 p.
2. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol.* 2012;39(3):212-8.
3. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii4-5.
4. Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CM, Beer WE. Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. *Dermatology.* 1993;186(3):181-6.
5. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450-6.
6. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, Nair RP, Debrus S, Raelson JV, et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet.* 2010;42(11):991-5.
7. Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, Allen MH, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet.* 2010;42(11):985-90.
8. Zhang XJ, Huang W, Yang S, Sun LD, Zhang FY, Zhu QX, et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet.* 2009;41(2):205-10.
9. Victor FC, Gottlieb AB. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2002;1(3):264-75.
10. Li L, Fu L, Lu Y, Wang W, Liu H, Li F, et al. TNF-like ligand 1A is associated with the pathogenesis of psoriasis vulgaris and contributes to IL-17 production in PBMCs. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(10):927-32.
11. van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 a--focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(2):158-70.
12. Maeda S, Hayami Y, Naniwa T, Ueda R. The Th17/IL-23 Axis and Natural Immunity in Psoriatic Arthritis. *International journal of rheumatology.* 2012;2012:539683.
13. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007;445(7130):866-73.

14. Charité – Universitätsmedizin zu Berlin KfD, Venerologie und Allergologie, Psoriasis Sprechstunde.
15. 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.
16. Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: the impact of area should be increased. *Br J Dermatol.* 2004;151(2):381-7.
17. Farber EM, Nall L. Nail psoriasis. *Cutis.* 1992;50(3):174-8.
18. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A, Grasso V, Cananzi R, Fornara L, et al. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(11):1354-9.
19. Lavaroni G, Kokelj F, Pauluzzi P, Trevisan G. The nails in psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;186:113.
20. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):206-12.
21. Ruderman EM, Tambar S. Psoriatic arthritis: prevalence, diagnosis, and review of therapy for the dermatologist. *Dermatol Clin.* 2004;22(4):477-86, x.
22. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2001;303(1-2):33-9.
23. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):321-8.
24. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis.* 2007;190(1):1-9.
25. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol.* 2011;147(9):1031-9.
26. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):68-73.
27. Campalani E, Allen MH, Fairhurst D, Young HS, Mendonca CO, Burden AD, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *Br J Dermatol.* 2006;154(2):345-52.

28. Wright V. Seronegative polyarthritis: a unified concept. *Arthritis Rheum.* 1978;21(6):619-33.
29. Zochling J, Smith EU. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):747-56.
30. McGonagle D. Imaging the joint and enthesis: insights into pathogenesis of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii58-60.
31. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaci D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):729-35.
32. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis--new insights into pathogenesis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international.* 2009;106(1-2):11-8, quiz 9.
33. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1040-7.
34. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(5):672-6.
35. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol.* 2010;146(7):721-6.
36. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Cook RJ, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):219-24.
37. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):1-19.
38. Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN dermatology.* 2013;2013:630620.
39. Benham H, Norris P, Goodall J, Wechalekar MD, FitzGerald O, Szentpetery A, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R136.
40. Chandran V, Rahman P. Update on the genetics of spondyloarthritis--ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(5):579-88.
41. Nograles KE, Brasington RD, Bowcock AM. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009;5(2):83-91.

42. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet.* 2004;13 Spec No 1:R43-55.
43. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Duan S, Helms CA, Nair RP, et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):796-808.
44. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):784-95.
45. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;45(2):151-8.
46. <http://de.wikipedia.org/wiki/Synovitis>.
47. Helliwell PS. Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(4):344-9.
48. Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO. The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large, multicenter cohort. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Skeletal Radiol.* 1999;28(4):196-201.
49. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1868-72.
50. Khraishi M, MacDonald D, Rampakakis E, Vaillancourt J, Sampalis JS. Prevalence of patient-reported comorbidities in early and established psoriatic arthritis cohorts. *Clin Rheumatol.* 2011;30(7):877-85.
51. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen CF, Cook RJ, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(12):1729-35.
52. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
53. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 2003;278(46):45777-84.
54. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 2005;98(4):1154-62.

55. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):552-6.
56. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1267-72.
57. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1349-56.
58. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1387-94.
59. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):4-12.
60. D'Angelo S, Palazzi C, Olivieri I. Psoriatic arthritis: treatment strategies using biologic agents. *Reumatismo*. 2012;64(2):113-21.
61. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9.
62. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):349-56.
63. Gisondi P, Dalle Vedove C, Girolomoni G. Efficacy and safety of secukinumab in chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis therapy. *Dermatology and therapy*. 2014;4(1):1-9.
64. Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis*. 2012;2012:176298.
65. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012;83(12):1583-90.
66. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues JF, Vessey AR, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3156-67.
67. Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: latest treatments and their place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(4):194-203.

68. Taylor WJ, Helliwell PS. Development of diagnostic criteria for psoriatic arthritis: methods and process. *Current rheumatology reports*. 2004;6(4):299-305.
69. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
70. Wassenberg S, Fischer-Kahle V, Herborn G, Rau R. A method to score radiographic change in psoriatic arthritis. *Z Rheumatol*. 2001;60(3):156-66.
71. Anandarajah A. Imaging in psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44(2):157-65.
72. Bennett DL, Ohashi K, El-Khoury GY. Spondyloarthropathies: ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Radiol Clin North Am*. 2004;42(1):121-34.
73. Marsal S, Armadans-Gil L, Martinez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(4):332-7.
74. Jenkinson T, Armas J, Evison G, Cohen M, Lovell C, McHugh NJ. The cervical spine in psoriatic arthritis: a clinical and radiological study. *Br J Rheumatol*. 1994;33(3):255-9.
75. Sankowski AJ, Lebkowska UM, Cwikla J, Walecka I, Walecki J. Psoriatic arthritis. *Polish journal of radiology / Polish Medical Society of Radiology*. 2013;78(1):7-17.
76. Hermann KG, Ohrndorf S, Werner SG, Finzel S, Backhaus M. [Imaging modalities in psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol*. 2013;72(8):771-8.
77. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2485-7.
78. Coates LC, Hodgson R, Conaghan PG, Freeston JE. MRI and ultrasonography for diagnosis and monitoring of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(6):805-22.
79. Backhaus M. Ultrasound and structural changes in inflammatory arthritis: synovitis and tenosynovitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1154:139-51.
80. McNally EG. Ultrasound of the small joints of the hands and feet: current status. *Skeletal Radiol*. 2008;37(2):99-113.
81. Grassi W, Gutierrez M. Psoriatic arthritis: need for ultrasound in everyday clinical practice. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89:39-43.

82. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Kane D, Grassi W. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: "the five targets". *Clin Rheumatol.* 2010;29(2):133-42.
83. Braum LS, McGonagle D, Bruns A, Philipp S, Hermann S, Aupperle K, et al. Characterisation of hand small joints arthropathy using high-resolution MRI--limited discrimination between osteoarthritis and psoriatic arthritis. *Eur Radiol.* 2013;23(6):1686-93.
84. Cimmino MA, Parodi M, Zampogna G, Paparo F, Silvestri E, Garlaschi G, et al. Magnetic resonance imaging of the hand in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:39-41.
85. Giovagnoni A, Grassi W, Terilli F, Blasetti P, Paci E, Ercolani P, et al. MRI of the hand in psoriatic and rheumatological arthritis. *Eur Radiol.* 1995;5(6):590-5.
86. Ostendorf B, Scherer A, Backhaus M, Edelmann E, Kellner H, Schalm J, et al. [Imaging techniques in rheumatology: magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol.* 2003;62(3):274-86.
87. Hermann KG, Backhaus M, Schneider U, Labs K, Loreck D, Zuhlsdorf S, et al. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3338-49.
88. Spira D, Kotter I, Henes J, Kummerle-Deschner J, Schulze M, Boss A, et al. MRI findings in psoriatic arthritis of the hands. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(5):1187-93.
89. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):39-46.
90. Holzmann H, Krause BJ, Kaltwasser JP, Werner RJ. [Psoriatic osteoarthropathy and bone scintigraphy]. *Hautarzt.* 1996;47(6):427-31.
91. Gompels LL, Lim NH, Vincent T, Paleolog EM. In vivo optical imaging in arthritis--an enlightening future? *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(8):1436-46.
92. Meier R, Krug C, Golovko D, Boddington S, Piontek G, Rudelius M, et al. Indocyanine green-enhanced imaging of antigen-induced arthritis with an integrated optical imaging/radiography system. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2322-7.
93. Fischer T, Ebert B, Voigt J, Macdonald R, Schneider U, Thomas A, et al. Detection of rheumatoid arthritis using non-specific contrast enhanced fluorescence imaging. *Acad Radiol.* 2010;17(3):375-81.
94. Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(1):15-27.

95. Parekattil S, Yeung LL, Su LM. Intraoperative tissue characterization and imaging. *Urol Clin North Am.* 2009;36(2):213-21, ix.
96. Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S, Bahner M, Schott P, Schwenke C, et al. Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):504-10.
97. Garg A, Gladman D. Recognizing psoriatic arthritis in the dermatology clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(5):733-48; quiz 49-50.
98. Ostergaard M, McQueen F, Wiell C, Bird P, Boyesen P, Ejbjerg B, et al. 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;36(8):1816-24.
99. Welborn TA, Knuiman MW, Vu HT. Body mass index and alternative indices of obesity in relation to height, triceps skinfold and subsequent mortality: the Busselton health study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(1):108-15.
100. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-44.
101. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S93-9.
102. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6.
103. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):659-64.
104. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-45.
105. Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum.* 1983;26(11):1346-53.
106. [https://de.wikipedia.org/wiki/Visuelle\\_Analogskala](https://de.wikipedia.org/wiki/Visuelle_Analogskala).
107. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 1999;42(6):1232-45.
108. 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.

109. 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.
110. Werner SG, Langer HE, Schott P, Bahner M, Schwenke C, Lind-Albrecht G, et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence optical imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3036-44.
111. Werner SG. Implementierung, Standardisierung und Evaluierung einer neuen ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebungstechnologie mit dem Xiralite-Verfahren zur Entzündungsdiagnostik bei rheumatischen Krankheitsbildern. 2012. p. 98.
112. <http://www.mivenion.com>.
113. Mordon S, Devoisselle JM, Soulie-Begu S, Desmettre T. Indocyanine Green: Physicochemical Factors Affecting Its Fluorescence in Vivo. *Microvasc Res.* 1998;55(2):146-52.
114. Bergstra A, Hoendermis ES, Talsma MD, Mook GA, Zijlstra WG, Berger RM. Pulse densitometer indocyanine green dilution curves: a simple applicable and accurate method for determination of cardiac shunts. *Congenit Heart Dis.* 2009;4(5):362-8.
115. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. INDOCYANINE GREEN: OBSERVATIONS ON ITS PHYSICAL PROPERTIES, PLASMA DECAY, AND HEPATIC EXTRACTION\*. *The Journal of Clinical Investigation.* 1960;39(4):592-600.
116. <http://flexikon.doccheck.com/de>.
117. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med.* 1987;62(238):127-41.
118. Tinazzi I, McGonagle D, Biasi D, Confente S, Caimmi C, Girolomoni G, et al. Preliminary evidence that subclinical enthesopathy may predict psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2691-2.
119. Qureshi AA, Dominguez P, Duffin KC, Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, et al. Psoriatic arthritis screening tools. *J Rheumatol.* 2008;35(7):1423-5.
120. Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, Dauden E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(5):548-54.
121. Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):214.

122. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233-9.
123. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torella M, Vignone L, Riccio A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol.* 1984;23(4):246-50.
124. Helliwell PS, Taylor WJ. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs -- comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol.* 2008;35(3):472-6.
125. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol.* 1995;22(2):241-5.
126. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol.* 2008;35(3):469-71.
127. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1370-82.
128. Tey HL, Ee HL, Tan AS, Theng TS, Wong SN, Khoo SW. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *J Dermatol.* 2010;37(5):426-30.
129. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1999;26(8):1752-6.
130. Elkayam O, Ophir J, Yaron M, Caspi D. Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. *Clin Rheumatol.* 2000;19(4):301-5.
131. Tezel N, Yilmaz Tasdelen O, Bodur H, Gul U, Kulcu Cakmak S, Oguz ID, et al. Is the health-related quality of life and functional status of patients with psoriatic arthritis worse than that of patients with psoriasis alone? *Int J Rheum Dis.* 2014.
132. Rosen CF, Mussani F, Chandran V, Eder L, Thavaneswaran A, Gladman DD. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):571-6.
133. Eder L, Law T, Chandran V, Shanmugarajah S, Shen H, Rosen CF, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1091-7.
134. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):1-27.

135. Radtke MA, Langenbruch AK, Schafer I, Herberger K, Reich K, Augustin M. Nail psoriasis as a severity indicator: results from the PsoReal study. Patient related outcome measures. 2011;2:1-6.
136. Love TJ, Gudjonsson JE, Valdimarsson H, Gudbjornsson B. Psoriatic arthritis and onycholysis -- results from the cross-sectional Reykjavik psoriatic arthritis study. J Rheumatol. 2012;39(7):1441-4.
137. Scarpa R, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Attenuo M, Oriente P. Is the involvement of the distal interphalangeal joint in psoriatic patients related to nail psoriasis? Clin Rheumatol. 2004;23(1):27-30.
138. Stern RS. The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. J Rheumatol. 1985;12(2):315-20.
139. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol. 2001;137(3):280-4.
140. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. Health and quality of life outcomes. 2009;7:25.
141. Feldman SR, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM, Rapp SR, Bradham DD, Exum ML, et al. The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. J Am Acad Dermatol. 1997;37(4):564-9.
142. Gratacos J, Dauden E, Gomez-Reino J, Moreno JC, Casado MA, Rodriguez-Valverde V. Health-related quality of life in psoriatic arthritis patients in Spain. Reumatol Clin. 2014;10(1):25-31.
143. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. Baillieres Clin Rheumatol. 1994;8(3):513-30.
144. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. Rheumatology (Oxford). 2010;49(7):1399-405.
145. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. Br J Dermatol. 2008;159(2):322-30.
146. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1273-7.
147. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. Arch Intern Med. 2007;167(15):1670-5.

148. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):718-23.
149. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1131-5.
150. Favarato MH, Mease P, Goncalves CR, Goncalves Saad C, Sampaio-Barros PD, Goldenstein-Schainberg C. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):182-7.
151. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O. High Prevalence of Metabolic Syndrome and of Insulin Resistance in Psoriatic Arthritis is Associated with the Severity of Underlying Disease. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1357-65.
152. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303-7.
153. Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, Kaur M, Jialal I, Raychaudhuri SP. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(4):331-4.
154. Yang Q, Qu L, Tian H, Hu Y, Peng J, Yu X, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1409-14.
155. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, Moller JM, Vestergaard A, Norregaard J, et al. 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.
156. Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(5):966-71.
157. Weiner SM, Jurenz S, Uhl M, Lange-Nolde A, Warnatz K, Peter HH, et al. Ultrasonography in the assessment of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis : a comparison with radiography, MRI and scintigraphy. *Clin Rheumatol*. 2008;27(8):983-9.
158. 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.
159. Klauser AS. Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatic disease. *Eur Radiol*. 2005;15 Suppl 5:E117-22.

160. Iagnocco A, Ceccarelli F, Perricone C, Valesini G. The role of ultrasound in rheumatology. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011;32(2):66-73.
161. Ciocon DH, Kimball AB. Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same? *Br J Dermatol*. 2007;157(5):850-60.

## 7 Anhang

### 7.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Magdalena Erdmann-Keding versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Fluoreszenzoptische Bildgebung in der Frühdiagnostik der Psoriasisarthritis - Vergleich mit den klinischen Parametern und der Arthrosonographie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Magdalena Erdmann-Keding

## **7.2 Curriculum Vitae**

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

## 7.3 Publikationsliste

### Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Magdalena Erdmann-Keding hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Ellen Witte, Georgios Kokolakis, Katrin Witte, Sandra Philipp, Wolf-Dietrich Doecke, Nina Babel, Bianca M Wittig, Katarzyna Warszawska, Agata Kurek, Magdalena Erdmann-Keding, Stefanie Kunz, Khusru Asadullah, Marshall E Kadin, Hans-Dieter Volk, Wolfram Sterry, Kerstin Wolk, Robert Sabat

**IL-19 Is a Component of the Pathogenetic IL-23/IL-17 Cascade in Psoriasis**, *Journal of Investigative Dermatology* (2014) **134**, 2757–2767; doi:10.1038/jid.2014.308; published online 11 September 2014

Beitrag im Einzelnen: Anamnese, klinische Untersuchung, Entnahme der Proben

Erdmann-Keding M, Ohrndorf S, Werner SG, Glimm A-M, Burmester GR., Kokolakis G, Zuberbier T, Prof., Sterry W, Backhaus M, Philipp S, **Fluorescence optical imaging (FOI) for the detection of potential psoriasis arthritis in comparison to musculoskeletal ultrasound**, *Arthritis Care and Research*, (Article under Review)

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung, Untersuchungen, Statistische Auswertung, Erstellung des Manuskripts

### Poster:

09/2013 M. Erdmann, S. Ohrndorf, S. Werner, G. Schmittat, M. Bahner, M. Schirner Schwenke, G.-R. Burmester, S. Philipp, M. Backhaus

**„Vergleich der fluoreszenzoptischen Bildgebungsmethode Xiralite mit der Arthrosonographie bei den Patienten mit gesicherten bzw. mit Verdacht auf eine Psoriasisarthritis“**, 41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Heidelberg-Mannheim

10/2013 Magdalena Erdmann, Sarah Ohrndorf, Stephanie Gabriele Werner, Robert Sabat, Marina Backhaus, Sandra Philipp **„Investigation of clinical signs associated with PsA“**, 22nd Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, Istanbul

## 8 Danksagung

Es ist mir ein wichtiges Anliegen, mich bei all jenen zu bedanken, die zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, ehemaliger Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit. Frau Prof. Dr. med. Marina Backhaus und Frau Dr. med. Sandra Philipp möchte ich für die freundliche Überlassung des interessanten Themas danken. Weiterhin danke ich Ihnen für ihre kompetente Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Ebenso gilt mein großer Dank Frau Dr. med. Sarah Ohrndorf für ihr Engagement, ihre wissenschaftlichen Denkanstöße, ihre fachliche und persönliche Begleitung die ganze Arbeit hindurch, sowie ihre Anregungen zur Datenerhebung und Auswertung dieser Arbeit.

Ebenfalls sehr verbunden bin ich Frau Anne-Marie Glimm und Frau Gabriela Schmittat für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Herrn Dr. med. Georgios Kokolakis danke ich für jedes ermunternde Wort und für den wertvollen fachlichen Austausch. Mein weiterer Dank gilt Frau Sabine Schult, Frau Dr. rer. nat. Stefanie Kunz, Frau Dr. med. Vera Kanti und Frau Dr. med. Sarah Bechstein für ihre wichtigen Ratschläge und für die vielen wertvollen Diskussionen.

Von ganzem Herzen danke ich meinen lieben Eltern Beata und Krzysztof Erdmanczyk für ihre Liebe, Motivation, ihre Zeit sowie ihre großartige Unterstützung während meiner Ausbildung, meines Studiums und weiteren beruflichen Werdegangs sowie der Promotion. Sie sind und waren immer für mich da und haben mir ermöglicht diesen Traum zu erfüllen. Meiner lieben Schwester Oliwia und meiner Oma Janina danke ich für ihr immer offenes Ohr und ihre emotionale Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Meinem lieben Ehemann Tim Keding möchte ich ganz besonders danken, da er mich nicht nur während des Promotionsverfahrens sondern auch während meines gesamten beruflichen Lebens und darüber hinaus unterstützt, motiviert und mir stets Geduld, Inspiration und Zuspruch entgegenbringt.