



**Vergleich bildgebender Diagnostik als Therapiekontrolle bei Psoriasis-Arthritis und als Erstuntersuchung bei aktivierter Osteoarthrose mittels qualitativer und quantitativer Perfusionsanalyse in fluoreszenz-optischer Bildgebung (FOI) und kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie**

**Alexander Andreas Beckmann**



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie am Klinikum rechts der Isar

**Vergleich bildgebender Diagnostik als Therapiekontrolle bei Psoriasis-Arthritis und als Erstuntersuchung bei aktivierter Osteoarthrose mittels qualitativer und quantitativer Perfusionsanalyse in fluoreszenz-optischer Bildgebung (FOI) und kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie**

**Alexander Andreas Beckmann**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Reinhard Meier

2. Prof. Dr. Marcus Makowski

Die Dissertation wurde am 28.07.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.07.2021 angenommen.

## **Inhaltsverzeichnis**

### **Abkürzungsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>Seite 1</b>
1.1. Psoriasisarthritis (PsA)	Seite 1
1.2. Osteoarthritis (OA) der Fingergelenke	Seite 3
1.3. Bildgebung	Seite 5
1.4. Bisherige Studien	Seite 6
<b>2. Zielsetzung</b>	<b>Seite 8</b>
<b>3. Methoden</b>	<b>Seite 9</b>
3.1. Einschlusskriterien	Seite 9
3.2. Untersuchungsablauf	Seite 10
3.2.1 Klinische Untersuchung	Seite 10
3.2.2 Indocyaningrün-verstärktes Fluorescence-optical-Imaging	Seite 12
3.2.3 Indocyaningrün (ICG)	Seite 14
3.2.4 MRT	Seite 16
3.2.5 Gadolinium	Seite 17
3.3. Auswertung	Seite 19
3.3.1 semiquantitative Auswertung	Seite 19
3.3.2 quantitative Auswertung	Seite 22
3.3.3 Statistik	Seite 24
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>Seite 27</b>
4.1. Psoriasisarthritis	Seite 27
4.1.1 Epidemiologische und krankheitsbezogenen Daten PsA	Seite 27
4.1.2 MRT semiquantitative Auswertung PsA	Seite 31
4.1.3 FOI semiquantitative Auswertung PsA	Seite 33
4.1.4 Quantitative Auswertung PsA	Seite 45
4.1.4.1 Welcher Parameter ist am besten geeignet, erkrankte von nicht-erkrankten Gelenken zu unterscheiden?	Seite 45
4.1.4.1.1 FOI quantitative Auswertung PsA	Seite 45

4.1.4.1.2 MRT quantitative Auswertung PsA	Seite 50
4.1.4.2 Welcher Parameter ist am besten geeignet, in der Verlaufskontrolle ein Therapieansprechen zu beurteilen?	Seite 54
4.1.4.3 Observer-Vergleich PsA	Seite 69
4.2. Osteoarthrose	Seite 73
4.2.1 Epidemiologische und krankheitsbezogenen Daten OA	Seite 73
4.2.2 MRT semiquantitative Auswertung OA	Seite 75
4.2.3 FOI semiquantitative Auswertung OA	Seite 78
4.2.4 Quantitative Auswertung OA	Seite 85
4.2.4.1 Welcher Parameter ist am besten geeignet, erkrankte von nicht-erkrankten Gelenken zu unterscheiden?	Seite 85
4.2.4.1.1 FOI quantitative Auswertung OA	Seite 85
4.2.4.1.2 MRT quantitative Auswertung OA	Seite 89
4.2.4.2 Observer-Vergleich OA	Seite 92
<b>5. Diskussion</b>	<b>Seite 96</b>
5.1. Kollektiv und semiquantitative Analyse	Seite 96
5.2. Quantitative Analyse	Seite 97
5.3. Limitationen der Studie	Seite 99
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>Seite 101</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>Seite 102</b>
Literaturverzeichnis	Seite 102
Tabellenverzeichnis	Seite 109
Abbildungsverzeichnis	Seite 114
Erklärung	Seite 119
Danksagung	Seite 120
Publikationen	Seite 121

## Abkürzungsverzeichnis

<b>3T-MRT</b>	3-Tesla-Magnetresonanztomographie
<b>a</b>	annus, Jahr (e)
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACPA</b>	Anti-Citrullinated-Peptide-Antibody
<b>AK</b>	Antikörper
<b>AUC</b>	Area Under the Curve
<b>AUC<sub>120</sub></b>	Area Under the Curve in den ersten 120 Sekunden
<b>AUC<sub>total</sub></b>	Area Under the Curve total
<b>BG</b>	Background, Hintergrund
<b>BSG</b>	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
<b>CASPAR</b>	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
<b>CDAI</b>	Clinical Disease Activity Index
<b>CE</b>	Clinical Examination / Klinische Untersuchung
<b>CI</b>	Composite Image
<b>cm</b>	Zentimeter
<b>CMC</b>	Carpometacarpalgelenk
<b>CR</b>	conventional radiography / konventionelle Radiographie
<b>CrP</b>	C-reaktives Protein
<b>DAS-28</b>	Disease-Activity-Score-28
<b>DAS-28-CrP</b>	Disease-Activity-Score-28-C reaktives Protein
<b>DAS-28-BSG</b>	Disease-Activity-Score-28-Blutsenkungsgeschwindigkeit

<b>DCE</b>	Dynamic-Contrast-Enhanced
<b>DIP</b>	distales Interphalangealgelenk
<b>dl</b>	Deziliter
<b>DTPA</b>	Diethylentriaminpentaessigsäure
<b>EHOA</b>	Erosive Handosteoarthrose
<b>ETL</b>	Echo train length
<b>FFbH</b>	Funktionsfragebogen Hannover
<b>FOI</b>	Fluorescence Optical Imaging / Fluoreszenzoptische Bildgebung
<b>FOV</b>	field of view
<b>FWHM</b>	Full Width at Half Maximum
<b>G</b>	Gauge (Kanüledurchmesser)
<b>GC</b>	Glukokortikosteroid
<b>Gd3+-DTPA</b>	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
<b>GZ</b>	Gesamtzustand
<b>h</b>	Stunde
<b>HAQ</b>	Health Assessment Questionnaire
<b>HG</b>	Handgelenk
<b>HLA-B27</b>	Human Leukocyte Antigen-B 27
<b>HOA</b>	Handosteoarthrose
<b>i.v.</b>	intravenös
<b>ICG</b>	Indocyaningrün
<b>IgG/M</b>	Immunglobulin Isotyp G/M
<b>IP</b>	Interphalangealgelenk

<b>J</b>	Youden-Index, Jouden J
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>LCL</b>	lower confidence level, untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls
<b>LED</b>	Light-Emitting-Diode
<b>Max</b>	Maximum
<b>MCP</b>	Metacarpophalangealgelenk
<b>ME</b>	Maximum Enhancement
<b>mg</b>	Milligramm
<b>Mi</b>	Mittelwert
<b>Min</b>	Minimum
<b>min</b>	Minuten
<b>ml</b>	Milliliter
<b>mm</b>	Millimeter
<b>mm<sup>2</sup></b>	Quadratmillimeter
<b>mm<sup>3</sup></b>	Kubikmillimeter
<b>mmol/ml</b>	Millimol pro Milliliter
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>ms</b>	Millisekunden
<b>MSI</b>	Maximum Signal Intensity
<b>MTX</b>	Methotrexat
<b>n</b>	Anzahl

<b>NaCl</b>	Natriumchlorid
<b>nm</b>	Nanometer
<b>NPV</b>	negativer prädikativer Wert
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidale Antirheumatika
<b>OA</b>	Osteoarthrose
<b>OMERACT</b>	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
<b>OARSI</b>	Osteoarthritis Research Society International
<b>p</b>	Signifikanzwert
<b>PIP</b>	proximales Interphalangealgelenk
<b>Ps</b>	Psoriasis
<b>PPV</b>	positiver prädikativer Wert
<b>PsA</b>	Psoriasis Arthritis
<b>PSAMRIS</b>	Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring System
<b>PVM</b>	Primavista Modus
<b>u</b>	Units
<b>r</b>	Korrelationskoeffizient
<b>RA</b>	Rheumatoide Arthritis
<b>REE</b>	Rate of Early Enhancement
<b>REE<sub>55</sub></b>	Rate of Early Enhancement in den ersten 55 Sekunden
<b>RER<sub>max</sub></b>	Relative early synovial enhancement
<b>RF</b>	Rheumafaktor
<b>ROI</b>	Region of interest
<b>ROC</b>	Receiver operating characteristic



<b>s</b>	Sekunde
<b>SDAI</b>	Simplified-Disease-Activity-Index
<b>SI</b>	Signalintensität
<b>SI<sub>0</sub></b>	Signalintensität zum Zeitpunkt 0 Sekunden
<b>SI<sub>55</sub></b>	Signalintensität zum Zeitpunkt 55 Sekunden
<b>SI<sub>max</sub></b>	maximale Signalintensität
<b>SJC</b>	Swollen Joint Count
<b>SpA</b>	Spondylarthritis
<b>Stabw.</b>	Standardabweichung
<b>SV</b>	Slope Value
<b>T</b>	Tesla
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TJC</b>	Tender Joint Count
<b>TNFAI</b>	Tumor-Nekrose-Faktor alpha-Inhibitor
<b>TTP</b>	Time-to-Peak
<b>TS</b>	Tenosynovitis
<b>Tsi<sub>max</sub></b>	Zeitpunkt der Messung der maximalen Signalintensität
<b>UCL</b>	upper confidence level, obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls
<b>US</b>	Ultraschallsonographie
<b>V</b>	Viewer / Auswerter / Untersucher
<b>VAS</b>	Visuelle Analogskala
<b>vs.</b>	versus
<b>W</b>	Watt

**z.B.** zum Beispiel

$\lambda$  Wellenlänge (Lambda)

# 1. Einleitung

## 1.1. Psoriasisarthritis (PsA)

Die Psoriasis hat in Deutschland eine Prävalenz von 2,5% und ist mit signifikanten Komorbiditäten vergesellschaftet, vor allem mit metabolischen Erkrankungen einschließlich arterieller Hypertonie (Augustin, Reich et al. 2010). Auch Kinder können mit einer Prävalenz von etwa 0,71% unter 18 Jahren betroffen sein (Augustin, Glaeske et al. 2010).

In bis zu 30% weisen Patienten mit psoriatischen Hautmanifestationen eine Psoriasisarthritis (PsA) auf oder entwickeln sie im Verlauf der Erkrankung - teils erst nach Jahren (Lopez-Ferrer, Torrente-Segarra et al. 2010). Die PsA ist eine Erkrankung des muskuloskelettalen Systems, die zu peripheren Arthritiden, Enthesitiden, Daktylitis oder Entzündungen des Achsenskeletts führen kann. Diese Variabilität macht eine individualisierte Therapie mit verschiedenen Medikamenten notwendig (Behrens, Thaci et al. 2017).

Die Hauptaltersgruppe der Patienten mit PsA sind mittleren Alters, seltener zwischen 18 und 34 Jahren mit einer Prävalenz von etwa 9,5% (Trettel, Spehr et al. 2017). Es zeigt sich eine konstante Inzidenz von 74 Erkrankten pro 1000 Personenjahren, aber eine steigende Prävalenz von PsA mit etwa 20,5% nach 30 Jahren Erkrankung an Psoriasis. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen (Christophers, Barker et al. 2010).

In einer Studie von Radtke und Reich 2009 mit 1511 an Psoriasis erkrankten Patienten hatten 20,6% eine PsA, davon 95% eine aktive Arthritis und 53% insgesamt 5 oder mehr betroffene Gelenke, darunter 41% im distalen Interphalangealgelenk (DIP) und 23,7% eine Daktylitis. Verglichen mit Patienten mit einer Psoriasis ohne Gelenkbeteiligung hatte Patienten mit PsA häufiger Hautläsionen (14,3% v.s 11,5%) (Radtke, Reich et al. 2009).

Besonders zu beachten ist, dass Patienten mit Psoriasis vulgaris ohne klinische Beschwerden in etwa 19% eine PsA und in 7,7% Gelenkschmerzen ohne offensichtliche entzündliche Veränderungen aufweisen. Vermutlich gibt es eine signifikante Anzahl von Patienten, bei denen eine PsA noch nicht diagnostiziert worden ist, sich aber schon eine Gelenkbeteiligung mittels Bildgebung darstellen lässt (Radtke, Reich et al. 2009). Bei etwa 10% erscheinen die Hautveränderungen zeitgleich oder erst nach Entwicklung einer Arthritis, letzteres wird als „Psoriasisarthritis sine Psoriasis“ bezeichnet (Behrens, Thaci et al. 2017). Eine

Nagelbeteiligung stellte einen Prädiktor für eine PsA dar, isolierte Hautläsionen waren hingegen prognostisch nicht relevant (Langenbruch, Radtke et al. 2014).

Die CASPAR-Kriterien (Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis) berücksichtigen neben der entzündlichen Gelenkerkrankung weitere Kriterien zur Klassifikation der PsA, von denen  $\geq 3$  Punkte erfüllt sein müssen: (Taylor, Gladman et al. 2006)

- Symptomatische Psoriasis 2 Punkte
- Psoriasis in der Familie 1 Punkt
- Psoriasis in der Vorgeschichte 1 Punkt
- Nagelbeteiligung bei Psoriasis 1 Punkt
- Negativer Rheumafaktor 1 Punkt
- Symptomatische Daktylitis 1 Punkt
- Daktylitis in der Vorgeschichte 1 Punkt
- Radiologische Anzeichen einer gelenknahen Knochenneubildung 1 Punkt

Anhand der CASPAR-Kriterien wurde in einer britischen Studie mit insgesamt 93 Psoriasis-Patienten die Prävalenz an bisher nicht diagnostizierter PsA auf ca. 13,8% geschätzt (Ibrahim, Waxman et al. 2009).

In der laborchemischen Diagnostik ist neben dem negativen Rheumafaktor der Antikörper gegen citrulliniertes Peptid (ACPA) in bis zu 10% der Fälle positiv (Verheul, Fearon et al. 2015). HLA-B27 zeigte eine Korrelation mit dem männlichen Geschlecht (Ruiz, Azevedo et al. 2012) und ist assoziiert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Beteiligung des Achsenskeletts und einer Sakroiliitis, dagegen ist er nicht assoziiert mit peripheren Arthritiden. Patienten mit positivem HLA-B27 scheinen auch dazu zu neigen, Gelenkdeformitäten und erhöhte Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein (CrP) zu entwickeln (Tsai, Chang et al. 2003).

Bei Psoriasis und vor allem Psoriasis-Arthritis kann eine Gelenksdestruktion und Funktionseinschränkung durch einen frühen Therapiebeginn verlangsamt oder verhindert werden (Ogdie, Harter et al. 2017). Daher ist eine frühzeitige Diagnostik und Beurteilung der Gelenke für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend (Langenbruch, Radtke et al. 2014).

## 1.2. Osteoarthrose (OA) der Fingergelenke

Die Osteoarthrose (OA) der Hand- und Fingergelenke (HOA) kann primär durch Abnutzung als auch sekundär als Folge einer entzündlichen Gelenkerkrankung wie der rheumatoiden Arthritis oder Psoriasisarthritis entstehen.

Die Arthrose der Handgelenke betrifft etwa 16% der Frauen und 8% der Männer zwischen 40 und 84 Jahren (Haugen et al. 2016), im Mittel gehören die Patienten mit einem Krankheitsbeginn ab 60 Jahren (58,9 +/- 9,9 Jahre) der älteren Personengruppe an. Die Prävalenz kann mit zunehmendem Alter bis zu 80% betragen (Haugen, Englund et al. 2011) (Kalichman, Hernandez-Molina et al. 2010).

Für das Auftreten der Osteoarthrose in Hand- und Fingergelenken besteht eine genetische Prädisposition. Risikofaktoren stellen schwere Arbeiten oder langjähriger intensiver Gebrauch der Gelenke dar, vor allem für die proximalen Interphalangealgelenke (PIP) und das Carpometacarpalgelenk (CMC). Allerdings zeigt sich dagegen nur eine begrenzte Evidenz für das Auftreten der Osteoarthrose nach starker Beanspruchung für das distale Interphalangealgelenk (DIP), das Metacarpophalangealgelenk (MCP) oder das Handgelenk (HG) (Hammer, Shiri et al. 2014).

Die Einteilung der Osteoarthrose kann anhand des radiologischen Kellgren-Lawrence-Scores auf der Grundlage eines Röntgenbildes sowie des OARSI-OMERACT-Scores (Osteoarthritis Research Society International-Outcome Measures in Rheumatologie-Score) - einer histopathologischen Einteilung der degenerativen Veränderungen bei radiologisch nachgewiesener Osteoarthrose - erhoben werden (Sunk et al. 2014).

Kellgren-Lawrence-Score:

- |         |  |
|---------|--|
| Grad 0: | keine Anzeichen für Arthrose   |
| Grad 1: | geringe subchondrale Sklerosierung, keine Gelenkspaltverschmälerung, keine Osteophyten                           |
| Grad 2: | angedeutete Unregelmäßigkeit der Gelenkflächen, geringe Gelenkspaltverschmälerung, beginnende Osteophytenbildung |
| Grad 3: | Deutliche Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche, ausgeprägte Osteophytenbildung, Gelenkspaltverschmälerung           |

Grad 4:            Ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerung bis zur vollständigen  
                      Destruktion. Deformierung/Nekrose der Gelenkpartner

Eine Osteoarthrose der Handgelenke wird definiert als ein Kellgren-Lawrence-Score von  $\geq 2$  (Kellgren, Lawrence et al. 1957).

Treten zusätzlich Erosionen auf, besteht eine erosive Osteoarthrose der Handgelenke (EHOA). Die Inzidenz der HOA beträgt ca. 56%, die der EHOA ca. 2,8% (Kwok, Kloppenburg et al. 2011). Eine EHOA und symptomatische Osteoarthrose der Handgelenke (SHOA) tritt mit 9,9% und 15,9% in der weiblichen Bevölkerung deutlich häufiger auf als mit 3,3% und 8,2% bei Männern (Haugen, Englund et al. 2011). Patienten mit EHOA gaben in etwa 10,2% klinische Symptome wie Schmerzen, Steifheit oder Funktionseinschränkung an, häufiger als Patienten mit HAO (Kwok, Kloppenburg et al. 2011).

Bei der Entstehung und dem Fortschreiten der Erkrankung HOA in eine erosive Form wird der Entzündung eine zentrale Rolle zugesprochen (Hoxha, Ruffatti et al. 2016).

Bei bestehender Arthrose, insbesondere der Fingerpolyarthrose, kann zusätzlich eine chronische Arthritis auftreten. Eine persistierende Entzündung kann zu weiteren strukturellen Veränderungen an Gelenken und Sehnen, Erosionen und letztendlich zur Gelenkdestruktionen führen (Kortekaas, Kwok et al. 2015). Daher ist es wichtig, bereits bei der Diagnostik eine entzündliche Komponente erkennen und differenzieren zu können.

In Zusammenarbeit mit OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) wurde ein MRI-Scoring-System (Magnetic Resonance Imaging-Scoring-System) für Hand-Osteoarthrose entwickelt. Mit dem MRT ist man in der Lage sensibler entzündliche Veränderungen und Strukturveränderungen zu detektieren als mit einer konventionellen Röntgenaufnahme (Haugen, Englund et al. 2011).

Die Synovialitis besteht häufiger bei Patienten mit EHOA, korreliert mit der Schmerzintensität der Patienten und ist ein Vorhersagewert für den schwereren Verlauf der Erkrankung. Die im Farbdoppler-Ultraschall detektierten Synovitiden, Erosionen und Osteophyten zeigen eine gute Korrelation zum MRT, somit kann auch die Ultraschalldiagnostik ein Fortschreiten der Erkrankung anzeigen und zur Therapiekontrolle herangezogen werden (Mancarella, Addimanda et al. 2016).

### **1.3. Bildgebung**

In der Diagnostik von Osteoarthrose und Psoriasisarthritis ist neben der klinischen und laborchemischen Untersuchung die Bildgebung von großer Bedeutung, vorrangig das konventionelle Röntgen, die Magnetresonanztomographie und die Sonographie.

Die Bildgebung ist erforderlich zur Bestätigung der Diagnose, zur Erfassung morphologischer Gelenkveränderungen, zur Erfassung und zum Monitoring entzündlicher Gelenkveränderungen und zur Kontrolle des Nutzens der Therapie sowie des Auftretens von möglichen Komplikationen der Therapie. Weiterhin ist sie zur Differentialdiagnostik wichtig (Ostergaard, Eder et al. 2016).

Das konventionelle Röntgen erlaubt eine morphologische Beurteilung des Knochens, die Gelenksonographie dagegen eine Beurteilung der Weichteile auch unter dynamischen Bedingungen. Das MRT als erweiterte Bildgebung erlaubt eine genaue Beurteilung der peripheren und axialen Gelenke und kann entzündliche Veränderungen wie eine Synovitis, Tenosynovitis, Tendovaginitis und Enthesiopathien sowie strukturellen Gelenkschaden früh detektieren. Darüber hinaus können auch Wirbelsäule und Iliosakralgelenke im Frühstadium der Erkrankung beurteilt werden (Olivieri, Scarano et al. 2007).

Die Ultraschalldiagnostik kann ebenso frühe subklinische entzündliche Veränderungen oder Aktivitäten detektieren und zur Frühdiagnostik vor allem von Synovitiden herangezogen werden. Diese zeigen sich vor allem an Handgelenken in etwa 30,6%, an den Kniegelenken in etwa 21,4% und an den Metacarpophalangealgelenken in 10,2 bis 19,4% (Freeston, Coates et al. 2014). Für die Beurteilung der Wirbelsäule und der Iliosakralgelenke ist sie dagegen aufgrund der fehlenden Eindringtiefe und der verminderten Beurteilbarkeit knöcherner Strukturen weniger sensitiv (Sudol-Szopinska, Matuszewska et al. 2016). Dafür sind in der Sonographie dynamisch Untersuchungen möglich, welche vor allem für die Therapiekontrolle bei Tendinitis und Enthesiopathien der Hand- und Fingergelenke sowie Haut- und Nagelveränderungen unter Kortikosteroiden nützlich sind (Spadaro and Lubrano 2012).

Die Computertomographie hat eine untergeordnete Rolle zur Diagnostik der peripheren Gelenke, kann aber bei der Untersuchung der Wirbelsäule hinzugezogen werden. Sie erweist sich auch als weniger sensitiv in der Darstellung synovialer Entzündung als die

Magnetresonanztomographie und die Sonographie (Spadaro and Lubrano 2012). Ein weiterer Nachteil ist die mit der Untersuchung verbundene höhere Strahlenbelastung der Patienten.

## **1.4. Bisherige Studien**

Die bisherigen Studien zu den Themen Fluorescence-optical-Imaging (FOI) und Arthrose / Arthritis beschäftigten sich vor allem mit der Untersuchung des FOI zur Erfassung entzündlicher Aktivität der Hand- und Fingergelenke bei rheumatoider Arthritis in Querschnittsanalysen.

Meier und Thürmel verglichen 2012 das FOI mit der Kontrastmittel-unterstützten 3T-MRT als Referenzstandard bei 45 Patienten mit entzündlichen Veränderungen der Hand- und Fingergelenke bei verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen. Das FOI zeigte im Mittel eine Sensitivität von 39,6% und eine Spezifität von 85,2% um entzündliche Veränderungen im Sinn einer Synovitis zu detektieren. Limitationen des FOI ergaben sich vor allem bei Patienten mit milder Krankheitsausprägung, bessere Ergebnisse konnten bei Patienten mit schwereren Krankheitsausprägungen erzielt werden (Meier, Thurmel et al. 2012). Es erfolgte kein Einschluss von Patienten mit Psoriasisarthritis.

In einer Arbeit von Werner und Langer 2012 wurden in zwei Zentren 252 Patienten mit Arthritis (rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und undifferenzierte Arthritis) mittels FOI und kontrastmittelverstärktem 1Telsa-MRT als Referenzstandard untersucht. Die Sensitivität des FOI betrug im Mittel 76% bei einer Spezifität von 54%. Das FOI wurde als eine sensitive Methode beurteilt um inflammatorische Prozesse bei Arthritiden der Handgelenke zu erkennen. Hier zeigte das FOI im Vergleich zur klinischen Untersuchung mehr positive Befunde als das MRT als Referenzstandard, so dass die Sensitivität des FOI mit 88% die Sensitivität der Referenzmethode mit 83% sogar übertraf. Es wurde postuliert, dass zu einer adäquaten Interpretation des FOI drei Phasen der Kontrastmittel-Anflutung mit Frühphase (Phase 1, 1 bis 120 sec), Phase der maximalen Signalintensität (Phase 2, 121 bis 240 sec) und Phase der Kontrastmittel-Abflutung in der Spätphase (Phase 3, 241 bis 360 sec) in der Interpretation der FOI berücksichtigt werden müsse (Werner, Langer et al. 2012). Ein Kritikpunkt an der Arbeit ist, dass nur bei ca. 10% der Patienten (n = 25) die Referenzmethode eingesetzt wurde.



In der Studie von Meier, Thürmel et al 2014 wurden zum ersten Mal 28 Patienten mittels FOI mit kontrastmittelverstärkter 3Tesla-MRT im zeitlichen Verlauf zur Beurteilung des Therapieansprechens untersucht. Die Verlaufsuntersuchungen fanden 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn statt. Das Kollektiv bestand aus 22 Patienten mit rheumatoider Arthritis, 3 Patienten mit Psoriasisarthritis und 3 Patienten mit Spondylarthritis. Eine Besonderheit der Arbeit bestand darin, dass erstmals eine quantitative Auswertung des FOI erfolgte. Nach 24 Wochen konnten Patienten, die auf eine Therapie ansprachen (responder) von Patienten, die nicht auf eine Therapie ansprachen (non-responder) mittels bestimmter Parameter unterschieden werden. Die Arbeit zeigte somit erstmals, dass die FOI grundsätzlich für die Verlaufsbeurteilung von entzündlicher Aktivität bei Patienten mit entzündlichen Veränderungen der Hand- und Fingergelenke geeignet ist und dass eine quantitative Auswertung hierfür geeignet ist. Allerdings erfolgte keine Analyse, welcher Parameter der quantitativen Auswertung am besten für die Verlaufsbeurteilung geeignet ist, weiterhin war die Anzahl der Patienten mit PsA eher gering, um eine Aussage über die Eignung der FOI zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität der Hand- und Fingergelenke bei Psoriasis-Arthritis machen zu können. (Meier, Thüermel et al. 2014).

## 2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist:

- Der Vergleich der Indocyaningrün-verstärkten Fluoreszenz-optischen Bildgebung (ICG-FOI) zur Erfassung entzündlicher Aktivität der Hand- und Fingergelenke bei Patienten mit Psoriasisarthritis und Osteoarthritis
  - in der untersucher-abhängigen semiquantitativen Auswertung
  - und in der quantitativen Auswertung mittels Analyse verschiedener Parameter des Signalverhaltens.

mit der kontrastmittelverstärkten 3T-MRT in der untersucherabhängigen semiquantitativen Auswertung als Referenzstandard.

- Der Vergleich der kontrastmittel-verstärkten 3T-MRT zur Erfassung entzündlicher Aktivität der Hand- und Fingergelenke bei Patienten mit Psoriasisarthritis und Osteoarthritis
  - in der quantitativen Auswertung mittels Analyse verschiedener Parameter des Signalverhaltens.

mit der kontrastmittelverstärkten 3T-MRT in der untersucherabhängigen semiquantitativen Auswertung als Referenzstandard.

- Die Evaluation der Indocyaningrün-verstärkten Fluoreszenz-optischen Bildgebung (ICG-FOI) in der semiquantitativen und quantitativen Auswertung zur Erfassung des Verlaufs entzündlicher Aktivität der Hand- und Fingergelenke bei Patienten mit Psoriasisarthritis.
- Die Evaluation der kontrastmittel-unterstützten 3T-MRT in der quantitativen Auswertung zur Erfassung des Verlaufs entzündlicher Aktivität der Hand- und Fingergelenke bei Patienten mit Psoriasisarthritis.

### **3. Methoden**

Diese klinische Studie wurde prospektiv am Klinikum „Rechts der Isar“ der Technischen Universität München durch das Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie (Direktor: ehemals Univ.-Prof. Dr. med. Ernst J. Rummeny) in Zusammenarbeit mit der interdisziplinären Rheumasprechstunde (Leiter PD Dr. med. Klaus Thürmel) durchgeführt.

Die Studie wurde vom Ethikkomitee des Klinikums rechts der Isar genehmigt und erfüllt die Bestimmungen der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten wurden vor Einschluss in die Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und willigten in die Teilnahme an der Studie schriftlich ein. Separat erfolgte vor der bildgebenden Diagnostik jeweils nochmal eine fachspezifische Aufklärung.

Die Patienten wurden in einem Zeitraum von Oktober 2012 bis Oktober 2014 eingeschlossen.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Kriner.

#### **3.1. Einschlusskriterien**

Der Einschluss der Patienten erfolgte bei Diagnose Psoriasisarthritis oder aktivierte Osteoarthrose der Finger- und Handgelenke. Voraussetzung war die Volljährigkeit und die Einwilligungsfähigkeit in die Studienteilnahme.

Die Erfüllung der CASPAR-Kriterien diene als Kriterium für die Diagnosestellung Psoriasisarthritis.

Das Kontrollkollektiv setzte sich aus Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis als Erstuntersuchung und gesunden Probanden zusammen und wurde parallel in separaten Arbeiten von Sebastian Finsterer und Alexander Heinze in äquivalenter diagnostischer Methode untersucht.

Ausschlusskriterien waren bekannte Allergien auf die verwendeten Kontrastmittel Gadolinium und Indocyaningrün (ICG), Unverträglichkeiten gegenüber Jod, Bestehen von Kontraindikationen für Untersuchungen im MRT wie ferromagnetisches Fremdmaterial im Körper, Störungen der Leber-, Nieren oder Schilddrüsenfunktion, Schwangerschaft sowie Stillzeit, Infektionserkrankungen und HIV, bestehende maligne Erkrankungen.

## 3.2. Untersuchungsablauf

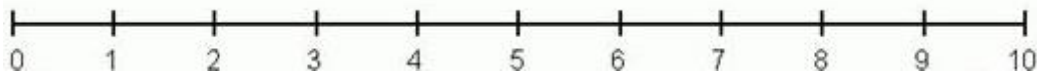
Bei den Patienten wurden innerhalb 24 Stunden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Klinische Untersuchung
- Laboruntersuchungen
- Fluorescence-optical-Imaging (FOI)
- 3,0-Tesla-DCE-Magnetresonanztomographie

### 3.2.1. Klinische Untersuchung

Auf einem schriftlichen Fragebogen wurde die globale Krankheitsaktivität sowie die Schmerzintensität auf einer visuellen Analogskala von 0 mm (keine Krankheitsaktivität bzw. Schmerz) bis 100 mm (höchste Krankheitsaktivität bzw. unerträglicher Schmerz) angegeben. Zeitgleich wurde vom Untersucher eine subjektive Einschätzung der Krankheitsaktivität auf der gleichen Skala angegeben.

Abbildung 1: Visuelle Analog Skala (VAS) (eigene Graphik)



Ebenso erfolgte durch den Untersucher die Inspektion und klinische Untersuchung der Hand- und Fingergelenke und die Ermittlung des Swollen Joint Count (SJC) für die Anzahl der geschwollenen Fingergelenke sowie des Tender Joint Count (TJC) für die Erhebung der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke.

In Bezug auf die 28 Gelenke (je Seite Schulter-, Ellbogen-, Knie-, Handgelenk, 4 MCP, 1 Interphalangealgelenk (IP), 5 PIP) wurde mit Hilfe des SJC und TJC, sowie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bzw. C-reaktives Protein (CrP) die Krankheitsaktivität mittels dem Disease-activity-score der 28 untersuchten Gelenke (DAS 28) berechnet:

DAS 28:      Remission:    < 2,6  
                   niedrig:         $\geq 2,6$  und < 3,2  
                   moderat:         $\geq 3,2$  und < 5,1  
                   hoch:             $\geq 5,1$

DAS 28-BSG:

$$\text{DAS 28-BSG} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0,7 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{VAS Patient}$$

Durch Verwendung des CrP-Wertes anstelle des BSG-Wertes ergibt sich ähnlich der Berechnung des DAS 28-BSG der Wert für den DAS 28-CrP:

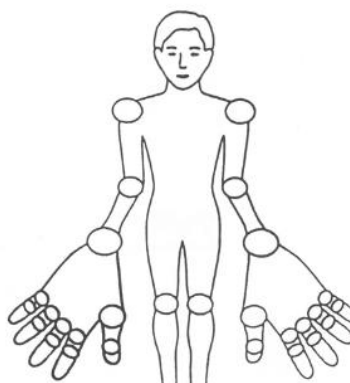
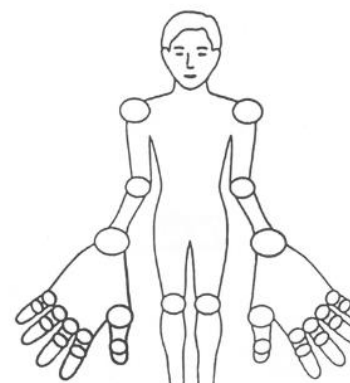
DAS 28-CrP:

$$\text{DAS 28-CrP} = 0,56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0,28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0,36 \times \ln(\text{CrP}+1) + 0,014 \times \text{VAS Patient} \times 0,96$$

Abbildung 2: DAS 28 ([https://rheuma.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/.../DAS\\_28\\_GER.pdf](https://rheuma.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/.../DAS_28_GER.pdf))

---

**Disease Activity Score (DAS 28)**

<p><b>Druckschmerzhafte Gelenke</b></p>  <p><b>1. Anzahl schmerzhafter Gelenke:</b></p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>	<p><b>Geschwollene Gelenke</b></p>  <p><b>2. Anzahl geschwollener Gelenke:</b></p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>
<p><b>3. BSG (mm/h):</b> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; display: inline-block;"></div></p>	<p><b>oder CRP (mg/l):</b> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; display: inline-block;"></div></p>

Darüber hinaus wurden mit den erhobenen Daten der Clinical Disease Activity Index (CDAI) und der Simplified Disease Activity Index (SDAI) errechnet:

CDAI: SJC + TJC + VAS Patient + VAS Untersucher

CDAI: Remission:  $\leq 2,8$   
niedrig:  $> 2,8$  und  $\leq 10$   
moderat:  $> 10$  und  $\leq 22$   
hoch:  $> 22$

SDAI: SJC + TJC + VAS Patient + VAS Untersucher + CrP

SDAI: Remission:  $\leq 3,3$   
niedrig:  $> 3,3$  und  $\leq 11$   
moderat:  $> 11$  und  $\leq 26$   
hoch:  $> 26$

### **3.2.2. Indocyaningrün-verstärktes Fluorescence-optical- Imaging (ICG-FOI)**

Vor den Untersuchungen wurden die Patienten ausführlich über das bildgebende Verfahren FOI bzw. MRT aufgeklärt und willigten schriftlich ein. Sofern noch nicht vorhanden wurde eine Venenverweilkanüle (Firma Braun Vasofix Safety) der Größe 22 G (G = Gauge; blau, 0,9 mm x 25 mm) oder 20 G (rosa, 1,1 mm x 33 mm) in die Venen der Unterarme oder der Ellenbogen ventral gelegt, um das Kontrastmittel für das FOI bzw. MRT intravenös applizieren zu können.

Für alle Untersuchungen der Kollektive mittels ICG-FOI stand das Gerät Xiralite X4 Rheumascan der Mivenion GmbH Berlin zur Verfügung. Das Gerät hat zur korrekten Positionierung der Hände während der Untersuchung an der Vorderseite einen Einschub der Größe von ca. 40 x 30 cm mit einer vorgefertigten gepolsterten Form aus Schaumstoff in Form eines Händeabdrucks, somit waren eine konstante Lage und Abstand der einzelnen

Finger vorgegeben. Bevor die Patienten in Kontakt mit dem Gerät gebracht wurden, mussten sie zuvor die Hände waschen, um Verunreinigungen und Rückstände von Hautpflegeprodukten zu entfernen. Nach Positionierung der Hände wurde der Einschub in das Gerät gefahren. Um mögliche Lichteinstrahlung von außen zu vermeiden waren Stoffstreifen an der Stirnseite des Einschubs angebracht und es wurde vor Beginn jeder Messung das Raumlicht ausgeschaltet.

Das Xiralite X4 ist ein fluoreszenz-angiographisches Verfahren und besitzt zwei Licht-emittierende Dioden (light emitting diodes, LED's) im oberen Teil des Gerätes mit einer Ausgangsleistung von 0,5 W, welche das Kontrastmittel Indocyaningrün (ICG-Pulsion, Pulsion, Feldkirchen, Germany) im Spektrum des Lichts mit einer Wellenlänge von  $750 \pm 30\text{nm}$  anregen. Den Lichtquellen ist ein Kurzpassfilter nachgeschaltet, so dass Licht mit einer Wellenlänge von  $>760\text{nm}$  herausgefiltert wird. Eine hochsensibles Kamera System (CCD, Firma Andor (Modell „SurCam 247“)) dient zur Signalerfassung des vom Kontrastmittel ICG emittierten Lichts von ca.  $830\text{nm}$  Wellenlänge (Desmettre, Devoisselle et al. 2000). Vor der Kamera ist wiederum ein Langpassfilter vorgeschaltet (cut-off  $\lambda$  50% =  $800\text{nm}$ ), so dass nur emittiertes Licht in der Wellenlänge von  $>800\text{nm}$  detektiert wird. Somit ist eine gleichzeitige Emission und Detektion in der Kammer des Xiralite X4 möglich (Pfeil, Drummer et al. 2015).

Es wurde ein Aufnahmemodus gewählt, bei dem 6 Minuten lang jede Sekunde eine Aufnahme der Gewebedurchblutung und Mikrozirkulation der Hände akquiriert wird, insgesamt ergaben sich damit 360 Bilder pro Aufnahmeserie. Die intravenöse Gabe des Kontrastmittels erfolgte 10 Sekunden nach dem Start der Untersuchung manuell über eine 10 bis 20ml Injektionsspritze und Heidelberger Verlängerung (Firma Braun, 140cm) in die Venenverweilkanüle des Unterarmes oder des Ellbogengelenks in der individuell errechneten Dosierung  $1\text{mg/kg}$  Körpergewicht (Schafer, Hartung et al. 2013). Anschließend erfolgte eine Gabe von 10ml Kochsalzlösung NaCl 0,9% zum Spülen der Zugangswege.

Das Xiralite X4 war stets per Datenkabel mit einem Computer verbunden. Alle erfassten Daten wurden mit der Xiralite Software „Xira View 3.7“ analysiert und die Daten digital gespeichert. Die arterielle und venöse Phase der Applikation des Kontrastmittels lässt sich

somit rekonstruieren und es wurden Bildsätze sowohl in Graustufen als auch in farbtensiven Bildsätzen erzeugt. Bei den Graustufen bildet mehr Kontrastmittelanreicherung ein hyperdenses helleres Signal und weniger Kontrastmittelanreicherung ein hypodenses dunkleres Signal. Bei den farbtensiven Bildsätzen entspricht die Kontrastmittelinintensität (von wenig zu viel) dem Farbspektrum grün - gelb - orange - rot bis hin zu weiß.

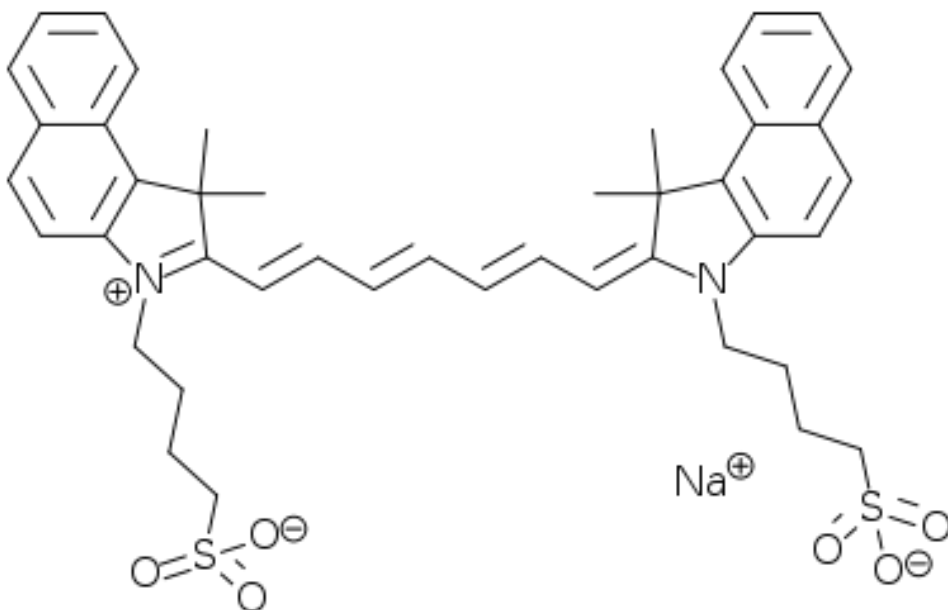
### 3.2.3. Indocyaningrün (ICG)

Indocyaningrün ist ein hydrophiler, fluoreszierender Farbstoff, der in der Medizin seit 21.12.2005 zugelassen ist und zur Diagnostik in bildgebenden Verfahren verwendet wird. Indikationen sind unter anderem die Messung des Herzzeitvolumens oder anderer zirkulierender Blutvolumina, die Messung der zerebralen Durchblutung, der exkretorischen Leberfunktion oder der Aderhautdurchblutung. Zur Messung der Durchblutung der Retina und Choroidea wird der Farbstoff schon seit etwa 30 Jahren verwendet (Desmettre, Devoisselle et al. 2000).

Die Summenformel lautet:  $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$

Abbildung 3: Strukturformel ICG

([https://de.wikipedia.org/wiki/Indocyaningr%C3%BCn#/media/File:Indocyanine\\_Green.svg](https://de.wikipedia.org/wiki/Indocyaningr%C3%BCn#/media/File:Indocyanine_Green.svg))





Der Wirkstoff, der bei den Untersuchungen verwendet wurde, ist (Fachinformation rote Liste, ICG-Pulsion):

4-(2-(7-[1,1-Dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-2,3-dihydro-1 H-benz[e]indol-2-yliden] hepta-1,3,5-trienyl)-1,1 -dimethyl- 1 H-benzo[e]indol-3-io)butan-1-sulfonat, Natriumsalz (= Indocyaningrün, Mononatriumsalz).

Indocyaningrün bindet nach intravenöser Applikation zu 95% an das Plasmaprotein P-Apolipoprotein B. Durch die hohe Plasmaeiweiß-Bindung erfolgt bei intakten Gefäßen kaum ein Austritt des Kontrastmittels in den Extrazellulärraum. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3-4 min. Im Körper wird es nicht in Leber, Nieren oder peripheren Geweben angereichert, sondern unmetabolisiert und unkonjugiert mit der Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Der Farbstoff absorbiert Licht in einem Spektrum von 790 bis 805nm und emittiert Licht in einem Spektrum von 835nm (Dzurinko, Gurwood et al. 2004).

Nicht angewendet werden darf ICG-Pulsion bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Farbstoff oder Jod, ebenso bei Schilddrüsenerkrankungen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage während Schwangerschaft und Stillzeit sollte ICG-Pulsion nur nach sorgfältiger Indikationsstellung angewendet werden. Es ist bekannt, dass in sehr seltenen Fällen (< 1/10.000) nach Injektion von ICG Übelkeit und anaphylaktische Reaktionen auftreten können. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz scheint die Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen erhöht zu sein. Folgende Symptome können dabei auftreten: Unruhe, Wärmegefühl, Übelkeit, Juckreiz, Urtikaria, Gesichtssödem und Gesichtsrötung, Tachykardie, Blutdruckabfall, Atemnot, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Herz- Kreislaufstillstand, Tod. In Zusammenhang mit der anaphylaktischen Reaktion kann eine Hypereosinophilie auftreten. In sehr seltenen Fällen (< 1/10.000) wurde ein Koronarspasmus beschrieben (Fachinformation Rote Liste). Zur Messung der Mikrozirkulation wird die Fertiglösung ICG-Pulsion in einer Dosierung von 0,1 – 0,3 mg/kg Körpergewicht als Bolus injiziert. Es konnte eine Eindringtiefe von 1cm bis 4cm nachgewiesen werden, wobei diese von der Gewebeart, also deren Perfusion, und Kontrastmittelkonzentration abhängig ist (Houston, Thompson et al. 2003). Eine Auflistung der Eindringtiefen in verschiedene Gewebearten liegt aktuell nicht vor.

### 3.2.4. Magnetresonanztomographie (MRT)

Nach schriftlicher Aufklärung und Einwilligung wurde die Magnetresonanztomographie mittels eines Ingenia 3,0-Tesla-MRT der Firma Philips durchgeführt. Sofern noch nicht vorhanden wurde eine Venenverweilkanüle (Firma Braun Vasofix Safety) der Größe 22 G (G = Gauge; blau, 0,9 mm x 25 mm) oder 20 G (rosa, 1,1 mm x 33 mm) in die Venen der Unterarme oder der Ellenbogen ventral gelegt, um das Kontrastmittel Gadolinium für das MRT intravenös applizieren zu können.

Es wurde sichergestellt, dass der Patient alle ferromagnetischen Gegenstände vor Betreten des MRT-Raums abgelegt hatte. Für die Untersuchung wurde eine 8-Kanal Kniespule der Firma Toshiba mit einem Innendurchmesser von 18cm am Kopfende der Liege positioniert. Die Patienten legten sich in Bauchlage mit über dem Kopf ausgestreckten Armen auf die Liege, so dass beide Hände mittig in der Kniespule lagen und somit beide Hände gleichzeitig untersucht werden konnten. Bei jeder Untersuchung wurde an die rechte Handaußenseite eine Gadolinium-Kapsel mittels 3M™ *Transpore*™-Tape geklebt, damit bei der Auswertung eindeutig zwischen rechts und links unterschieden werden konnte. Zwischen die Hände wurde ein 2cm dicker Schaumstoff gelegt und um die Hände wiederum Schaumstoffkeile zur Polsterung gegenüber der Spule und korrekten Positionierung in der Spule gelegt.

Es wurden folgende MRT-Sequenzen durchlaufen (Meier, Thurmel et al. 2012):

1. Koronare fettunterdrückende (SPIR) Protonendichte (PD) gewichtete (w) Turbo Spin Echo (TSE) Sequenz (Time to Repetition (TR)/Echo Time (TE) = 3200/40 ms; Echopulszuglänge (echo train length, ETL): 11, Auflösung: 0,40 x 0,46 x 2.5 mm<sup>3</sup>; Sichtfeld (field of view; FOV): 220 x 220 mm<sup>2</sup>; Schichten: 42; Schichtlücke: 0,25 mm; Scan-Zeit: 4:22 min, SENSE Faktor 2,6).
2. Koronare T1w TSE Sequenz (TR/TE: 716/20 ms; Echopulszuglänge (echo train length, ETL): 5; Auflösung 0,30 x 0,40 x 2.5 mm<sup>3</sup>; Sichtfeld (field of view; FOV): 220 x 220 mm<sup>2</sup>; Schichten: 42; gap: 0,25 mm; Scan-Zeit: 4:29 min, SENSE Faktor 2,5).
3. Aufeinanderfolgende dynamische Scans (n = 50) mit einer koronaren T1w 3D RF-Spoiled Gradient Echo Sequenz (T1FFE, TR/TE: 4.6/1.7 ms; Flipwinkel: 25°; Auflösung: 1,0 x 1,0 x 2,5 mm<sup>3</sup> Sichtfeld (field of view; FOV): 220 x 184 x 50 mm<sup>3</sup>; Scan-Zeit: 4:10 min, SENSE Faktor 2,0). Zeitliche Auflösung: 5,0 Sekunden. Die

automatische Injektion von 0,02 ml/kg Gadopentetat Dimeglumin (Magnograf, Schering, Berlin, Germany) wurde mit 2 ml/sec erfolgte nach der dritten Erfassung. Am Ende wurden postkontrast Bilder: Transverse T1w SPIR TSE Sequenz (TR/TE: 609/20 ms; ETL: 5; Auflösung 0,30 x 0,40 x 3 mm<sup>3</sup>; Sichtfeld (field of view; FOV): 150 x 139 mm<sup>2</sup>; Schichten: 48; Schichtlücke: 0,6 mm; Scan-Zeit: 4:30 min, SENSE Faktor 2,0).

4. Koronare T1 gewichtete SPIR TSE Sequenz (TR/TE 630/20 ms; ETL: 5; Auflösung 0,30 x 0,41 x 2.5 mm<sup>3</sup>; FOV: 220 x 220 mm<sup>2</sup>; Schichten: 34; Schichtlücke: 0,25 mm; Scan-Zeit: 4:34 min, SENSE Faktor 1,3).

Abbildung 4: Philips Ingenia 3-Tesla –MRT (<http://www.philips.de/healthcare/product/HC781342/ingenia-30t-mrssystem>)



### 3.2.5. Gadolinium

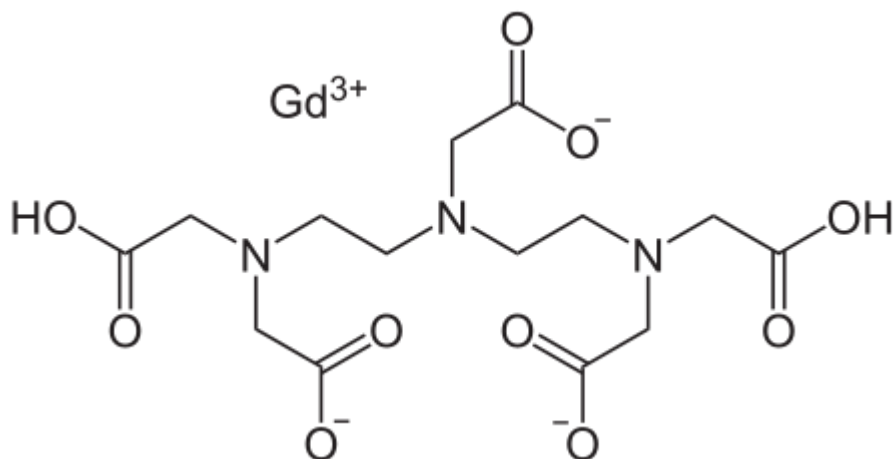
Gadolinium ist ein seit dem 11.07.2006 zugelassenes Kontrastmittel für das MRT zur Darstellung unter anderem von Gehirn, Wirbelsäule und Gefäßen. In dieser Studie wurde der

Wirkstoff Gadopentetat-Dimeglumin (= Gd-DTPA, Handelsname Magnograf 0,5 mmol/ml) der Firma Bayer-Schering verwendet.

Die Summenformel lautet:  $C_{28}H_{54}GdN_5O_{20}$

Strukturformel:

Abbildung 5: Strukturformel Gadolinium (<https://de.wikipedia.org/wiki/Gadopentetat-Dimeglumin#/media/File:Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat.svg>)



Dieser Chelatkomplex aus Gadolinium-Ionen und Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) besitzt durch die ungepaarten Elektronen des Gadoliniums eine starke paramagnetische Eigenschaft. Nach intravenöser Applikation verteilt sich das Kontrastmittel im Extrazellularraum und wird unmetabolisiert über die Nieren ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 90min, in 24 Stunden werden bei intakter Nierenfunktion etwa 91% der Dosis eliminiert. Je nach Grad der Niereninsuffizienz verlängert sich die Plasmahalbwertszeit, so beträgt sie etwa bei einer Kreatininclearance von < 20 ml/min ca. 30 Stunden (Costello, Kalb et al. 2016).

Vor der Applikation wurden bei den Patienten die Nierenretentionsparameter bestimmt sowie die Nierenfunktion, da es in seltenen Fällen bei schwerer akuter oder chronischer Niereninsuffizienz nach Gabe von Gadolinium zu einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) kommen kann.

In dieser Studie wurden körperrgewichtsadaptiert 0,2 ml/kg Körpergewicht Gadolinium über eine Kontrastmittelpumpe (Medrad® Spectris Solaris™ Bayer, Leverkusen, Deutschland) in

die liegende Venenverweilkanüle der Unterarm- oder Ellbogenvenen injiziert. Anschließend erfolgte wiederum eine Gabe von 20ml Kochsalzlösung NaCl 0,9% zum Spülen der Zugangswege.

Nebenwirkungen des Kontrastmittels Gadolinium sind unter anderem Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel oder Schmerzen, Kälte- oder Wärmegefühl an der Injektionsstelle. Weitere Nebenwirkungen wie anaphylaktische oder allergische Reaktionen wurden nur in seltenen Fällen beschrieben (Costello, Kalb et al. 2016).

### **3.3. Auswertung**

#### **3.3.1. semiquantitative Auswertung**

Nach Akquirierung der Daten wurde von erfahrenen Radiologen eine semiquantitative Auswertung durchgeführt. Dabei waren sie gegenüber den klinischen Daten und der Erkrankungsentität der Patienten verblindet, so dass die beiden Krankheitsentitäten unabhängig beurteilt werden konnten, der Rosenthal-Effekt ausgeschaltet wird und die Untersuchungsergebnisse nicht durch eine möglicherweise bestehende Erwartungshaltung verfälscht werden.

Die Einteilung der 30 untersuchten Gelenke (Karpalgelenk, MCP 1 bis 5, PIP 1 bis 4, IP, DIP 1 bis 4) erfolgte sowohl im FOI als auch im MRT visuell in folgende Skala mit Werten von 0 bis 3, wobei die Bewertung anhand Größe, Form und Signalintensität erfolgte:

0 = keine Arthritis / Synovitis

1 = milde Arthritis

2 = moderate Arthritis

3 = schwere Arthritis

Diese Skala wurde für die MRT in Anlehnung an den PsAMRIS-Score des Komitees der Outcome Measures in Rheumatology in clinical trials (OMERACT) erstellt. Um die Befunde der Psoriasisarthritis im MRT zu beurteilen und zu standardisieren, wurde 2009 der PsAMRIS-Score erarbeitet (siehe Abbildung 6). Dieser beinhaltet die Aspekte der Synovitis,

Tenosynovitis, periartikulären Entzündung, Knochenödem, Knochenerosion und Knochenproliferation (Ostergaard, McQueen et al. 2009).

Die Bilddaten des MRT wurden in der Perfusions-gewichteten Sequenz anhand der Hypervaskularisation und der örtlichen Zugehörigkeit der Signale ebenso in oben genannte Skala eingeteilt.

Abbildung 6: PsAMRIS-Score (Ostergaard, McQueen et al. 2009; *The Journal of Rheumatology* 2009; 36:8; doi:10.3899/jrheum.090352)

**Sheet for PsAMRIS scoring of MRIs of PsA hands** (Version of July 24, 2008)

Patient name and ID: \_\_\_\_\_ Date of MRI timepoint 1: \_\_\_\_\_ Date of MRI timepoint 2: \_\_\_\_\_

Centre where MRI was performed: \_\_\_\_\_

Scorer's name: \_\_\_\_\_ Date of scoring: \_\_\_\_\_ Centre where MRI was evaluated: \_\_\_\_\_

Sequences scored: \_\_\_\_\_

		2. finger		3. finger		4. finger		5. finger	
<b>M. MCP JOINT REGION</b>									
Time-point		1	2	1	2	1	2	1	2
Synovitis (score 0-3)									
Flexor tenosynovitis (score 0-3)									
Periarticular inflammation (score 0 or 1)	Volar								
	Dorsal								
Bone oedema (score 0-3)	Proximal (M1)								
	Distal (M2)								
Bone erosion (score 0-10)	Proximal (M1)								
	Distal (M2)								
Bone proliferation (score 0 or 1)									
<b>P. PIP JOINT REGION</b>									
Time-point		1	2	1	2	1	2	1	2
Synovitis (score 0-3)									
Flexor tenosynovitis (score 0-3)									
Periarticular inflammation (score 0 or 1)	Palmar								
	Dorsal								
Bone oedema score (score 0-3)	Proximal (P1)								
	Distal (P2)								
Bone erosion (score 0-10)	Proximal (P1)								
	Distal (P2)								
Bone proliferation (score 0 or 1)									
<b>D. DIP JOINT REGION</b>									
Time-point		1	2	1	2	1	2	1	2
Synovitis (score 0-3)									
Flexor tenosynovitis (score 0-3)									
Periarticular inflammation (score 0 or 1)	Palmar								
	Dorsal								
Bone oedema score (score 0-3)	Proximal (D1)								
	Distal (D2)								
Bone erosion (score 0-10)	Proximal (D1)								
	Distal (D2)								
Bone proliferation (score 0 or 1)									

Please score as described below. Write NA for not possible to assess. Feel free to give additional comments, e.g. note particular location if considered relevant.

**Synovitis:** To be scored 0-3 per M, P, and D regions. Grading scale: Similar to RAMRIS.

**Flexor tenosynovitis:** To be scored 0-3 per M, P, and D regions.  
Grading scale: Per maximal thickness of enhancing/bright signal on T1 weighted post-contrast /STIR or T2 weighted FS images, as follows: Grading scale: 0: none; 1: <1/2 tendon thickness; 2: >= 1/2 and <1 tendon thickness; 3: >= 1 tendon thickness

**Periarticular inflammation:** To be scored 0-1 in dorsal part and 0-1 in palmar part of each M, P, and D region. Grading scale: 0: absent; 1: present.

**Bone oedema:** To be scored 0-3 per M1, M2, P1, P2, D1, and D2 regions. Grading scale: Similar to RAMRIS

**Bone erosion:** To be scored 0-10 per M1, M2, P1, P2, D1, and D2 regions. Grading scale: Similar to RAMRIS.

**Bone proliferation:** To be scored 0-1 in each M, P, and D regions. Grading scale: 0: absent; 1: present.

Space for Comments: \_\_\_\_\_

Die Bilddaten der FOI, ermittelt durch das Xiralite X4, wurden mithilfe des Programms Xiraview Version 3.7 beurteilt. In der Einstellung „Prima Vista Mode“ (PVM) wurde ein Summationsbild der ersten 4 Minuten erzeugt und in der Ansicht „Rainbow“ die Farbintensitäten der erfassten Signale mit deren Zugehörigkeit zu den 30 untersuchten Gelenken ausgewertet. Eine nachträgliche Signaladaption erfolgte nur bei Überstrahlung der Bilder in zur hoher Farbintensität, in dieser Darstellung bei zu hohem Anteil der Darstellung der Finger in der dazu äquivalenten Farbe „weiß“.

Abbildung 7: Einteilung der Bildsignale des FOI (eigene Abbildung aus dem PVM, TIFF-Bilddatei)

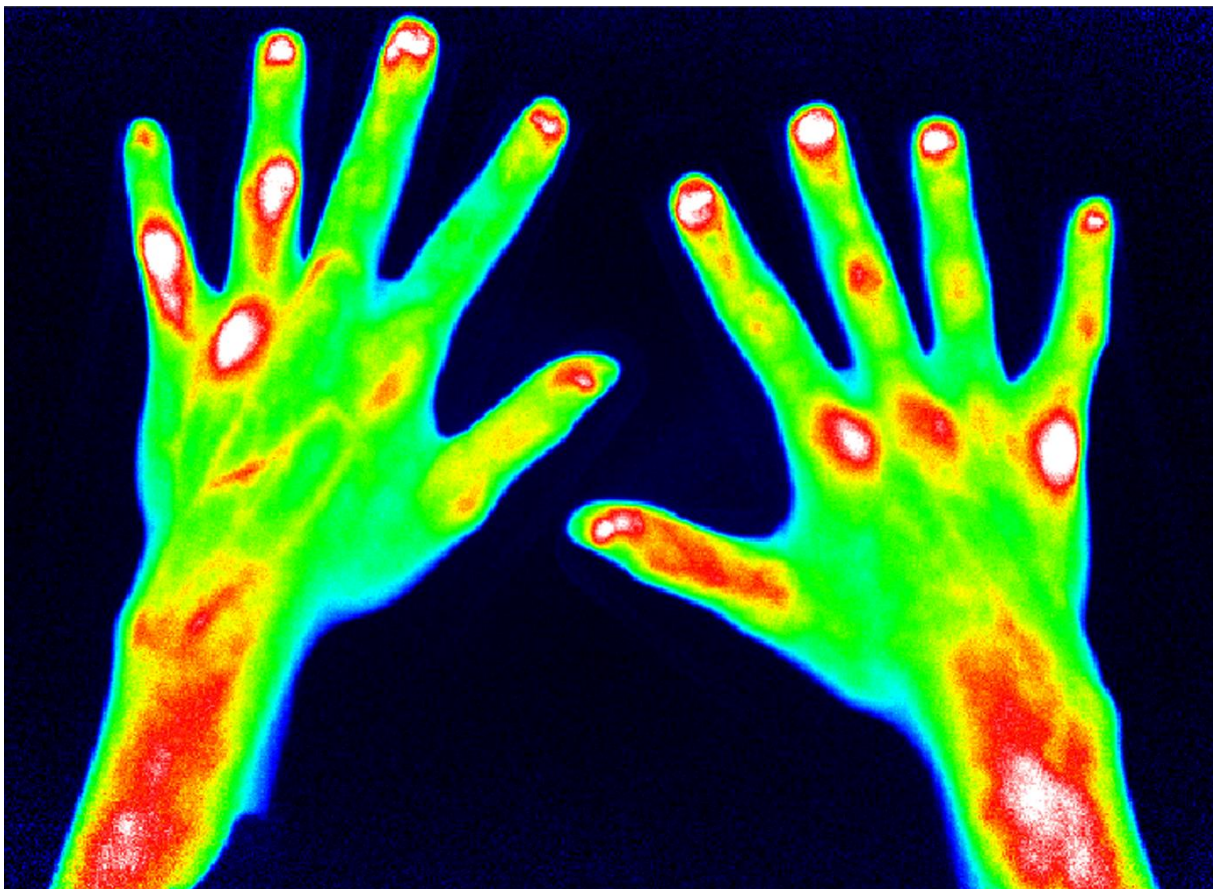


Abbildung 7 zeigt das Fluorescence-optical-Imaging einer 33 Jahre alten weiblichen Patientin mit mäßig aktiver rheumatoider Arthritis (DAS 28: 4,72). In Projektion auf das MCP 2 und MCP 5 der rechten Hand und dem MCP 4, PIP 4 und PIP 5 der linken Hand erkennt man gerundete, homogene rote Signale mit einem zentralen weißen Bereich. Diese repräsentieren Signale des Grades „3“ (schwere Arthritis). Proximal des PIP 4 und PIP 5 links erkennt man komma-förmige Ausziehungen des Signals, welche den venösen Rückfluss darstellen. In Projektion auf das MCP 3 und PIP 3 der rechten Hand stellen annähernd runde, homogen rote

Bereiche mit ebenfalls rotem zentralen Bereich Signale des Grades „2“ (moderate Arthritis) dar. In Projektion auf das PIP 5 der rechten Hand erkennt man ein ovales Signal mit rot gesprenkeltem Muster, welches ein Signal des Grades „1“ (milde Arthritis) widerspiegelt. In den Fingerspitzen repräsentieren die weißen Signale (Finger 1,2,3,4 links und 1,2,3,4,5 rechts) und roten Signale (Finger 5 links) eine regelrechte Durchblutung des Gewebes in dem Augenblick der Aufnahme, aber keine Entzündung.

### **3.3.2. quantitative Auswertung**

Die quantitative Auswertung des FOI und der dynamischen MRT-Sequenzen erfolgte mit dem Programm „Radialyser“, welches am Klinikum „Rechts der Isar“ von Dipl. Ing. Radin Adi Aizudin Bin Radin Nasirudin, einem wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie, entwickelt wurde.

Dabei wurde in dem erzeugten Bilddatensatz auf die jeweils 30 Gelenke eine „region of interest“ (ROI) projiziert und somit ein Areal markiert, das der Ausdehnung der untersuchten Gelenke entspricht. Zum Nullabgleich der Signale gegenüber dem Hintergrund wurde zusätzlich ein Punkt auf die signalfreie, in der Ansicht blau-schwarze Region „Background (BG)“ gesetzt.

Die Analyse der Farb- und Helligkeitskodierung auf den definierten ROI erzeugt jeweils einen Wert der Signalintensität (pixel value), gemittelt über das markierte Areal. Für jede Untersuchung wurden somit jeweils 31 Werte (ein Nullabgleich, 30 Gelenke) für die 360 erzeugten Einzelbilder berechnet (Bilderfassung FOI: 1 Bild/sec).

In einer zweiten Berechnung wurde eine graphische Kurve für jede ROI erzeugt, welche die Erfassung der Höhe der Signalintensitäten dem Zeitpunkt der Signalerfassung gegenüberstellt. Es folgt die Berechnung folgender Parameter:

- Maximum Signal Intensity ( $SI_{max}$ ) in der Einheit [pixel value]
- Slope Value (SV) in der Einheit [Signal Intensität pro sec], wobei eine stärkere Steigung der Kurve einer stärkeren Entzündung entspricht
- Time-to-peak (TTP) in [sec]: Der Zeitraum zwischen Erfassung des ersten Signals  $t_1$  (entspricht dem Anfluten des Kontrastmittels) und der Messung der maximalen Signalintensität  $t_{SI_{max}}$
- Rate of Early Enhancement der ersten 55 sec. ( $REE_{55}$ ):



$$REE_{55} = \frac{(SI_{55} - SI_0)}{(SI_{55} \times 55)} \times 100\%$$

- Relative Early Synovial Enhancement (RER<sub>max</sub>):

$$RER_{max} = \frac{(SI_{max} - SI_0)}{(SI_0)} \times 100\%$$

- Area under the curve (AUC<sub>total</sub>)
- Area under the curve zum Zeitpunkt 120 sec. (AUC<sub>120</sub>)

Abbildung 8: Zeit-Signalintensität-Kurve: AUC<sub>total</sub> = blaue Fläche (eigene Graphik)

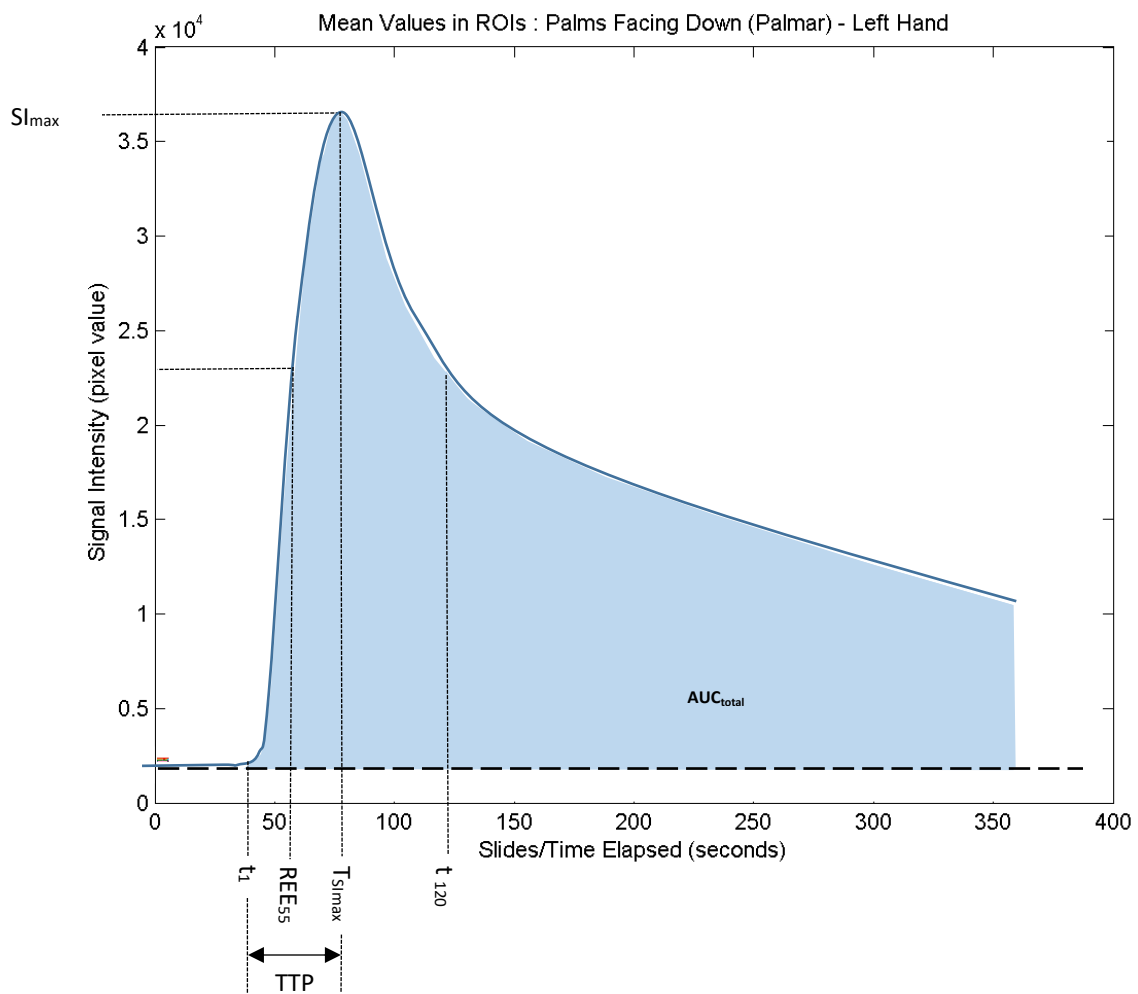
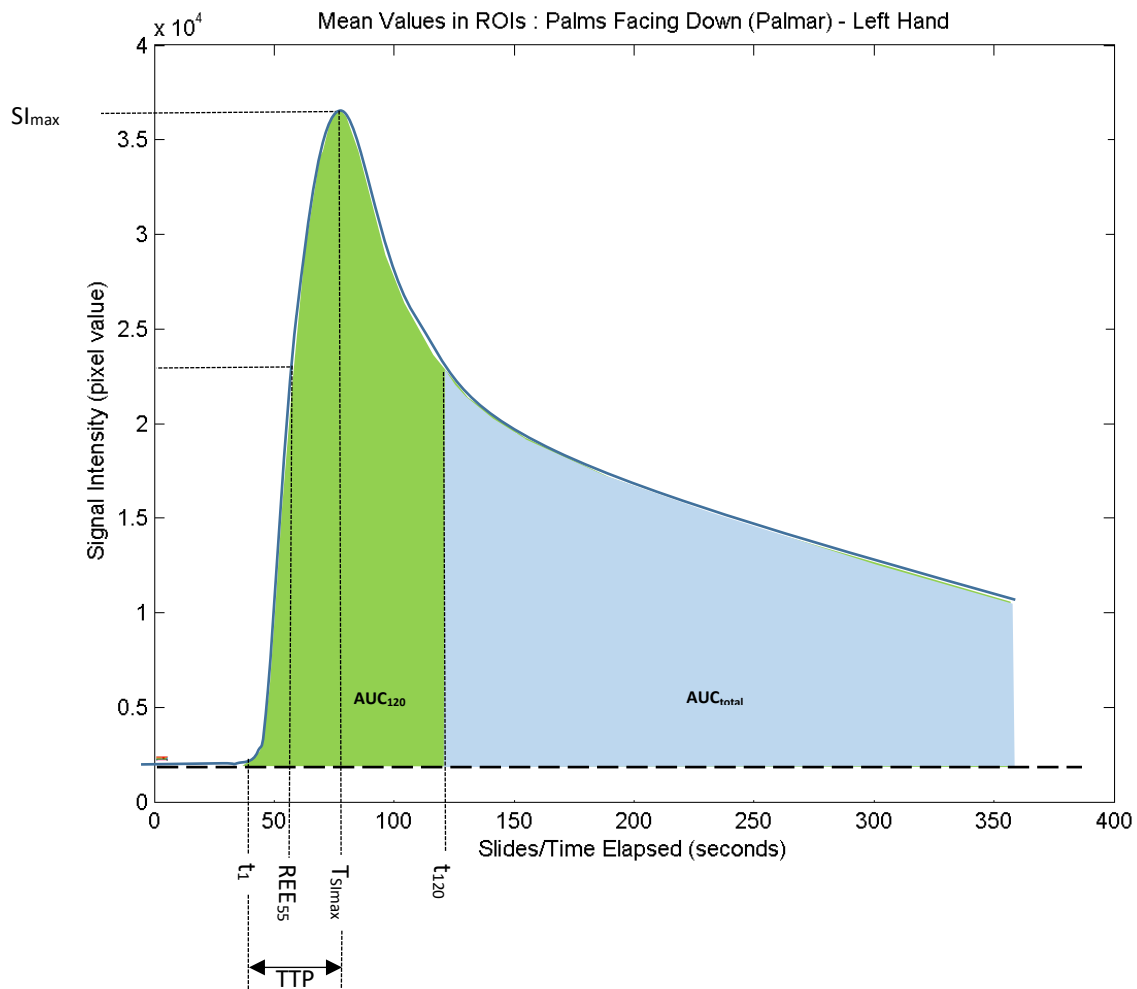


Abbildung 9: Zeit-Signalintensität-Kurve:  $AUC_{total}$  = Fläche unter blauer Kurve wie in Abb.8,  $AUC_{120}$  = grüne Fläche (eigene Graphik)



### 3.3.3. Statistik

Als Goldstandard wird das MRT semiquantitativ mit den Ausprägungen 0, 1, 2, 3 definiert.

⇒ dichotomisiert zu 0 = gesund vs. 1, 2, 3 = Synovitis

Je Patient liegen Werte von 30 Gelenken vor, das bedeutet in dieser Konstellation sind die Gelenke eines Patienten korreliert und können nicht als unabhängig angenommen werden. Die zu verwendende statistische Methode zur Analyse dieser Situation ist die clustered ROC nach Obuchowski (Obuchowski et al. 1997).

Jeder Patient stellt demnach ein Cluster dar.

Je näher der Wert bei 0,5, desto schlechter ist der entsprechende Parameter dazu geeignet, zu distinguieren. Ein Wert von 0,5 entspricht einem Münzwurf, also einer vollkommen beliebigen, zufälligen Entscheidung.

Das Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in dem der wahre unbekannte Parameter mit 95%iger Wahrscheinlichkeit liegt.

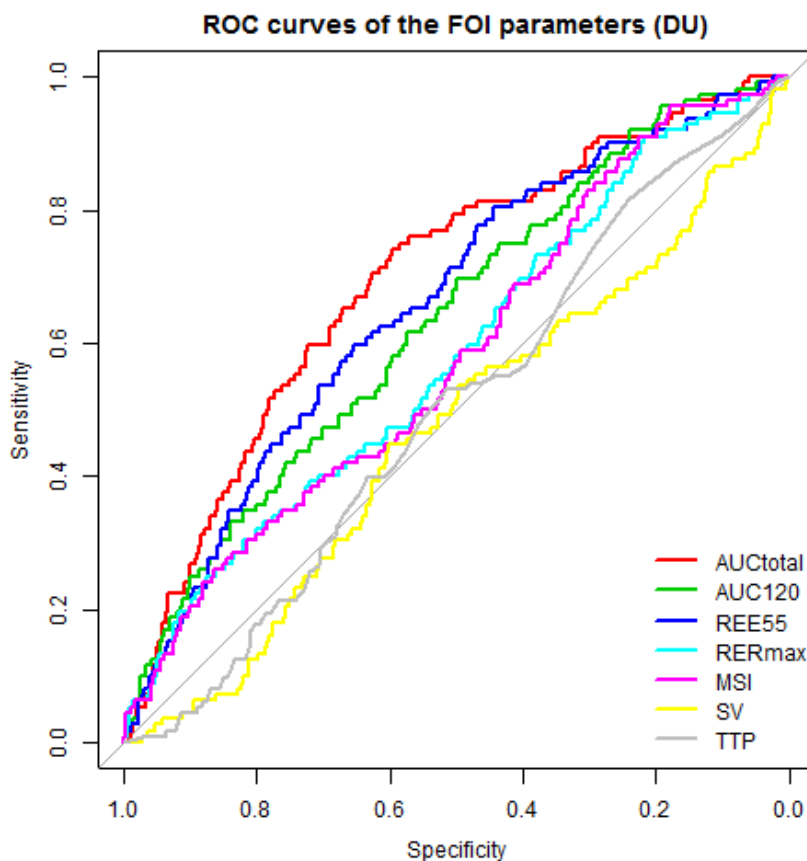
LCL = lower confidence level, untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

UCL = upper confidence level, obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Ist die 0,5 in diesem Intervall enthalten, so ist der entsprechende Parameter nicht besser als Münzwurf. Liegt das Intervall über der 0,5 (d.h.  $LCL > 0,5$ ), ist der Parameter signifikant besser als Münzwurf.

Die folgende Abbildung zeigt beispielhaft die ROC-Kurven für alle quantitativen Parameter. Zusätzlich ist hier noch die Diagonale eingezeichnet. Je weiter die Kurve von der Diagonalen in Richtung linkes oberes Eck entfernt ist und je höher diese Kurve, desto besser ist der jeweilige Parameter dazu geeignet, gesunde von erkrankten Gelenken zu unterscheiden.

Abbildung 10: ROC-Kurven der quantitativen Parameter FOI (exemplarisch)



Im nächsten Schritt wurden die Kurven (bzw. die Flächen unter den Kurven) miteinander verglichen, um eine mögliche Überlegenheit eines Parameters gegenüber eines anderen zu prüfen und außerdem der zugehörige p-Wert errechnet.

Anschließend soll der optimale cutoff für die Parameter gefunden werden. Es kommen zwei Varianten zur Anwendung:

- Youden-Index: maximiert Sensitivität und Spezifität gleichzeitig  
 $J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$
- closest topleft: minimiert den Abstand der Kurve zur oberen linken Ecke der Graphik

Danach wurden zum Observer-Vergleich paarweise Kreuztabellen angelegt:

Es wurden die Einschätzungen der drei Observer dichotomisiert:

0 = „gesund“

vs.

> 0 = „Synovitis“.

Diese drei Einschätzungen wurden im Anschluss zu der Variablen „Übereinstimmung“ folgendermaßen kombiniert:

„alle 3 Observer sind sich einig“

vs.

„mindestens 1 Observer weicht von den anderen in seiner Einschätzung ab“.

Abschließend wurde der zugehörige p-Wert errechnet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Psoriasisarthritis (PsA)

#### 4.1.1. Epidemiologische und krankheitsbezogene Daten PsA

Das Kollektiv der Gruppe Psoriasisarthritis bildeten 38 Patienten (23 Frauen = 60%, 15 Männer = 40%) mit einem mittleren Alter von 52,5 Jahren. Die Erhebung der klinischen Daten der Patienten erfolgte durch einen erfahrenen Rheumatologen. Die epidemiologischen Daten sind tabellarisch aufgelistet (Tabelle 1):

Tabelle 1: Epidemiologische Daten; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38)

PsA Gesamtkollektiv	Erstuntersuchung, n = 38				
	Mi	Stabw.	Median	Min	Max
Alter in a	52,50	11,13	54,00	28,00	71,00
BSG in mm	29,35	22,55	22,00	5,00	95,00
CrP in mg/dl	0,73	0,99	0,40	0,00	4,30
DAS 28-BSG (0-9,4)	3,94	1,14	3,97	1,89	5,72
DAS 28 + DIP BSG (0-9,4)	4,10	1,23	4,03	1,89	5,97
DAS 28-CRP (0-9,4)	2,86	1,03	2,95	1,13	4,59
DAS 28 + DIP CRP (0-9,4)	3,02	1,13	2,97	1,13	4,85
HAQ	0,63	0,60	0,63	0,00	2,40
FFbH	80,41	18,36	86,00	40,00	100,00
SDAI (0-86)	14,50	9,89	11,95	2,30	33,70
CDAI (0-76)	13,80	9,84	10,95	1,70	33,70
VAS GZ - Patient in mm	49,43	20,99	52,00	5,00	82,00
VAS - Schmerz in mm	40,85	25,48	36,50	0,00	99,00
VAS GZ - Arzt in mm	32,42	18,80	34,00	2,00	82,00
Morgensteifigkeit in h	0,37	0,44	0,15	0,00	1,50
Therapiedauer in a (alle Patienten)	0,31	1,19	0,00	0,00	7,00
Therapiedauer in a (nur Pat. unter Therapie)	1,14	2,23	0,25	0,02	7,00
CE (geschwollen oder Schmerz)	5,24	6,02	3,00	0,00	19,00
TJC (0-28)	3,78	5,43	1,00	0,00	19,00
SJC (0-28)	2,89	4,16	1,00	0,00	15,00

**DAS 28:** Remission: < 2,6      niedrig: ≥ 2,6 und < 3,2      moderat: ≥ 3,2 und < 5,1      hoch: ≥ 5,1

**SDAI:** Remission: ≤ 3,3      niedrig: > 3,3 und ≤ 11      moderat: > 11 und ≤ 26      hoch: > 26

**CDAI:** Remission: ≤ 2,8      niedrig: 2,8 und ≤ 10      moderat: > 10 und ≤ 22      hoch: > 22

Von dieser Gruppe wurden bei 20 Patienten eine Verlaufskontrolle durchgeführt (11 Frauen = 55%, 9 Männer = 45%) mit einem mittleren Alter von 56 Jahren.

Für die Patienten, bei denen eine Verlaufskontrolle durchgeführt wurde (n = 20), ergaben sich folgende epidemiologischen Daten (Tabelle 2):

Tabelle 2: Epidemiologische Daten; Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrolle; Erstuntersuchung (n = 20) und Verlaufsuntersuchung (n = 20)

PsA, Kollektiv mit Verlaufskontrolle	Erstuntersuchung (n = 20)					Verlaufsuntersuchung (n = 20)					
	Mi	Stabw	Median	Min	Max	Mi	Stabw	Median	Min	Max	
Alter in a	55,63	8,92	56,00	29,00	71,00	56,00	8,78	56,00	29,00	71,00	
BSG in mm	28,00	20,58	17,00	5,00	85,00	51,40	27,92	43,50	11,00	106,00	p = 0,0060
CrP in mg/dl	0,53	0,64	0,50	0,00	2,70	0,61	0,85	0,20	0,00	3,20	P = 0,2897
DAS28 BSG (0-9,4)	4,11	0,94	4,07	2,04	5,65	4,10	1,32	3,94	2,06	6,62	P = 0,3950
DAS28 + DIP BSG (0-9,4)	4,27	1,01	4,48	2,04	5,71	4,24	1,49	3,94	2,06	7,24	P = 0,3824
DAS28 CRP (0-9,4)	3,03	0,85	2,98	1,48	4,31	2,55	1,13	2,33	0,99	4,75	P = 0,0387
DAS28 + DIP CRP (0-9,4)	3,19	0,95	3,07	1,48	4,57	2,69	1,30	2,33	0,99	5,37	P = 0,0316
HAQ	0,52	0,52	0,63	0,00	1,75	0,51	0,51	0,39	0,00	1,50	P = 0,2885
FFbH	83,18	17,41	89,00	44,00	100,00	82,70	17,66	84,50	36,00	100,00	P = 0,1823
SDAI (0-86)	14,45	9,63	12,80	2,30	33,70	10,23	8,63	9,40	0,20	37,80	
CDAI (0-76)	14,00	9,66	11,20	1,70	33,70	9,62	8,24	8,85	0,10	35,80	
VAS GZ - Patient in mm	51,47	20,30	54,00	5,00	82,00	34,30	28,83	25,00	0,00	88,00	P = 0,0228
VAS GZ - Schmerz in mm	36,83	27,68	32,00	0,00	99,00	29,50	29,72	16,50	0,00	87,00	P = 0,2905
VAS - Arzt in mm	35,17	22,38	37,50	2,00	82,00	23,35	16,48	20,50	1,00	60,00	P = 0,0424
Morgensteifigkeit in h	0,47	0,46	0,50	0,00	1,50	0,31	0,40	0,00	0,00	1,00	P = 0,1557
Therapiedauer in a (alle Patienten)	0,54	1,60	0,00	0,00	7,00	1,04	1,52	0,54	0,17	7,00	
Therapiedauer in a (Pat. unter Therapie)	1,45	2,47	0,50	0,17	7,00	2,01	2,10	1,13	0,75	7,00	
CE (geschwollen oder Schmerz)	5,30	5,99	2,50	0,00	19,00	3,35	3,70	2,50	0,00	13,00	P = 0,0501
TJC (0-28)	3,75	5,05	1,50	0,00	19,00	2,65	3,63	1,50	0,00	12,00	P = 0,0455
SJC (0-28)	3,20	4,70	1,00	0,00	15,00	2,00	2,75	0,50	0,00	9,00	P = 0,1628

**DAS 28:** Remission: < 2,6      niedrig: ≥ 2,6 und < 3,2      moderat: ≥ 3,2 und < 5,1      hoch: ≥ 5,1

**SDAI:** Remission: ≤ 3,3      niedrig: > 3,3 und ≤ 11      moderat: > 11 und ≤ 26      hoch: > 26

**CDAI:** Remission: ≤ 2,8      niedrig: 2,8 und ≤ 10      moderat: > 10 und ≤ 22      hoch: > 22

In der Gruppe der Patienten mit Verlaufskontrolle ergaben sich folgende Unterschiede:

Die BSG war bei der Erstuntersuchung insgesamt mäßig erhöht mit 28 mm (bei 3 Patienten innerhalb der ersten Stunde mit < 11 mm bei Frauen und < 8 mm bei Männern nicht erhöht), in der Verlaufsuntersuchung deutlich stärker erhöht mit 51,4 mm (kein Patient im Normbereich).

Das CrP war bei der Erstuntersuchung mäßig erhöht mit 0,53 mg/dl (bei 12 Patienten mit < 0,5 mg/dl nicht erhöht), im Verlauf nur diskret höher mit 0,61 mg/dl (ebenso bei 12 Patienten < 0,5 mg/dl).

Bei einem Patienten konnte in der Erstuntersuchung der Antikörper gegen cyclische citrullinierte Proteine (ACPA) in geringer Höhe von 11 U/ml nachgewiesen werden (Normbereich < 7 U/ml). Der Rheumafaktor (RF) war bei keinem Patienten erhöht.

Die Krankheitsaktivität – ermittelt durch DAS 28-BSG und DAS 28-CrP – ist bei der Erstuntersuchung als mittelgradig einzustufen (4,11 bzw. 3,03), im Verlauf zeigte sich der DAS 28-BSG stabil (4,10), der DAS 28-CrP gering niedriger (2,55).

Bezieht man die distalen Interphalangealgelenke (DIP) in die Berechnung mit ein, ergibt sich ein abgewandelter DAS 28-DIP-Wert, der ebenso bei der Erstuntersuchung als mittelgradig zu bewerten ist (DAS 28+DIP-BSG: 4,27 und DAS 28+DIP-CrP: 3,19) und im Verlauf mit 4,24 bzw. 2,69 gering niedriger ist. Die Werte liegen sowohl in der Erst- als auch in der Verlaufsuntersuchung im Vergleich zu dem DAS 28 ohne Berücksichtigung der DIP etwas höher, was für eine Beteiligung der DIP spricht.

Der HAQ-Score ergab bei der Erstuntersuchung im Mittel mit < 1 (0,52) geringgradige Funktionseinschränkungen, 2 Patienten wurden als mittelgradig in der Bewegungsfunktion eingeschränkt ermittelt. Im Verlauf besserte sich der HAQ dezent auf 0,51, allerdings gaben 5 Patienten eine mittelgradige Funktionseinschränkung an.

Anhand des FFbH wurde die Funktionseinschränkung bei der Erstuntersuchung mit 83,13% ebenso mit mäßig eingestuft, bei 2 Patienten ergab sich eine klinisch relevante Funktionseinschränkung mit einem Wert < 60%. Im Verlauf besserte sich der Wert auf 82,70%, 2 Patienten gaben weiterhin Beschwerden mit einer klinisch relevanten Funktionseinschränkung an.

Zu berücksichtigen ist, dass sowohl HAQ als auch FFbH das gesamte muskuloskeletale System und nicht nur Hand- und Fingergelenke mit einbeziehen.

Der Tender Joint Count (TJC) ergab im Mittel 3,75 und der Swollen Joint Count (SJC) 3,20 betroffene Gelenke bei der Erstuntersuchung. Im Verlauf reduzierten sich die Werte auf 2,65 bzw. 2,00.

Sowohl im Clinical Disease Activity Index (CDAI) als auch im Simple Disease Activity Index (SDAI) wurde die Krankheitsaktivität bei der Erstuntersuchung mit 14,0 (CDAI < 10) bzw. 14,45 (SDAI < 11) Punkten noch als mittelgradig eingestuft, im Verlauf zeigt sich dagegen nur eine geringe Krankheitsaktivität von 9,62 bzw. 10,23. 4 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung in Remission.

Insgesamt ist in allen Parametern die Krankheitsaktivität als mittelgradig bis niedrig einzustufen.

Untersucht man die Unterschiede zwischen Erstuntersuchung und Verlaufskontrolle mittels T-Test, zeigt sich eine signifikante Veränderung folgender Parameter:

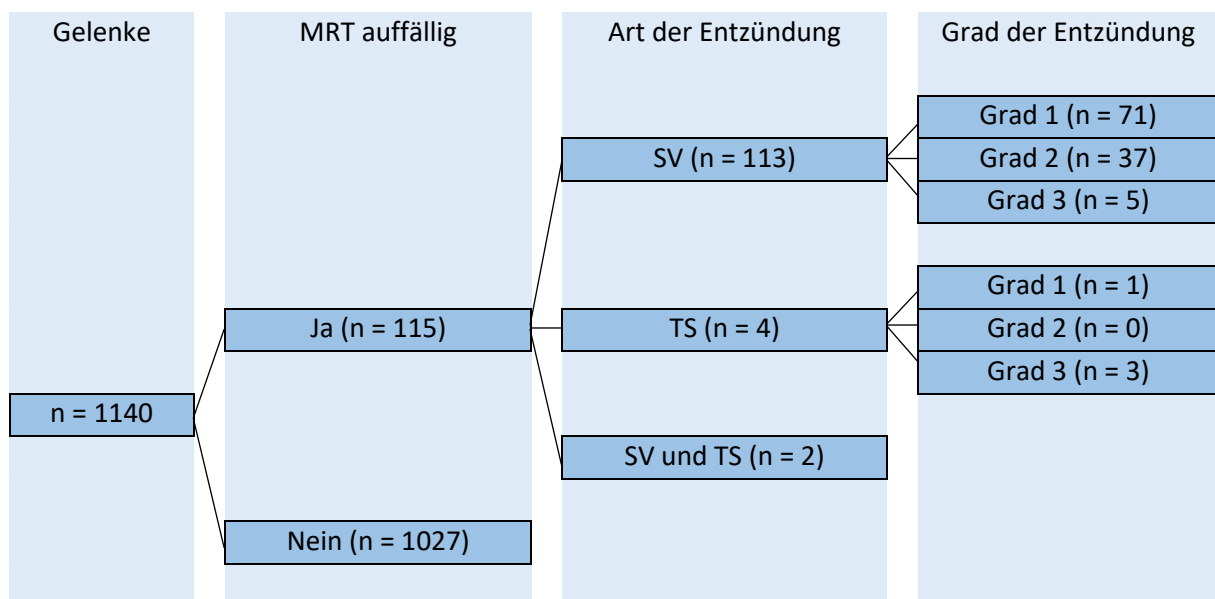
Die Blutsenkungsgeschwindigkeit stieg im Verlauf an, das CrP hingegen nicht. Der DAS 28-CrP zeigte eine signifikante Verbesserung sowohl ohne als auch mit Einschluss der distalen Interphalangealgelenke, der DAS 28-BSG zeigte keine signifikante Veränderung. HAQ und FFbH wiesen keinen signifikanten Unterschied auf. Die visuelle Analogskala ergab eine signifikante Reduktion in der ärztlichen als auch patientenbezogenen Einschätzung der Krankheitsaktivität. Das Schmerzempfinden des Patienten und die Morgensteifigkeit konnten nicht signifikant reduziert werden. In der klinischen Untersuchung zeigte sich eine signifikante Abnahme der schmerzempfindlichen Gelenke, jedoch nicht der geschwollenen Gelenke.



## 4.1.2. MRT semiquantitative Auswertung PsA

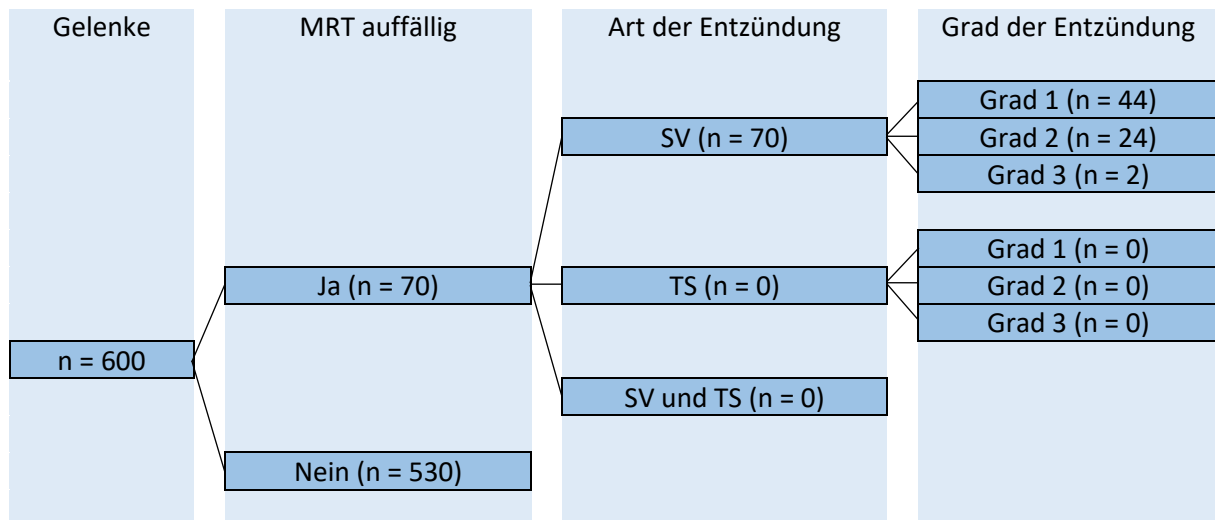
In den Abbildungen 11-13 werden die Verteilung der MRT-Befunde unter Berücksichtigung von Synovitis und Tenosynovitis dargestellt:

Abbildung 11: MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38)



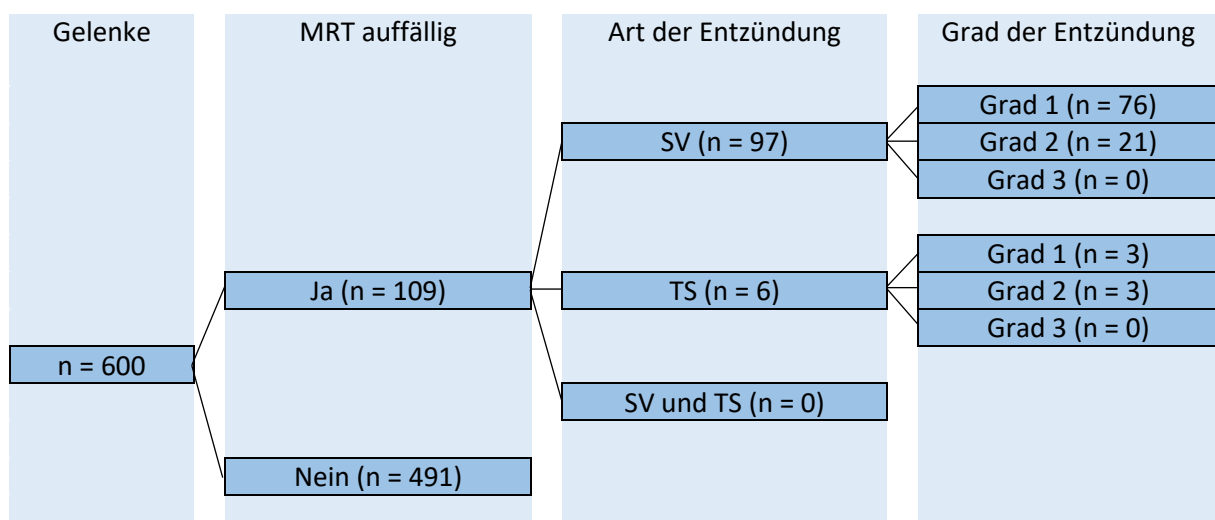
Von insgesamt 1140 Gelenken der Gruppe Psoriasisarthritis Erstuntersuchung waren 115 (10,1%) im MRT auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Von diesen 115 Gelenken wurden 113 (98,3%) als Synovitis gewertet. 71 (62,8%) dieser 113 Gelenke wiesen eine Synovitis Grad 1, 37 (32,7%) eine Synovitis Grad 2 und 5 (4,4%) eine Synovitis Grad 3 auf. 4 Gelenke wiesen eine Tenosynovitis auf. 1 (25,0%) dieser 4 Gelenke zeigten eine Grad 1 Tenosynovitis, keines eine Grad 2 Tenosynovitis und 3 (75%) eine Tenosynovitis Grad 3. Bei 2 Gelenken (1 x PIP, 1 x DIP) wurde sowohl eine Synovitis als auch eine Tenosynovitis beschrieben.

Abbildung 12: MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen; Erstuntersuchung (n = 20)



Von insgesamt 600 Gelenken der Gruppe Psoriasisarthritis Erstuntersuchung mit Kontrolle im Verlauf waren 70 (11,6%) im MRT auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Von diesen 70 Gelenken wurden 70 (100%) als Synovitis gewertet. 44 (62,9%) dieser 70 Gelenke wiesen eine Synovitis Grad 1, 24 (34,3%) eine Synovitis Grad 2 und 2 (2,9%) eine Synovitis Grad 3 auf. Kein Gelenk wies eine Tenosynovitis auf.

Abbildung 13: MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen; Verlaufsuntersuchung (n = 20)

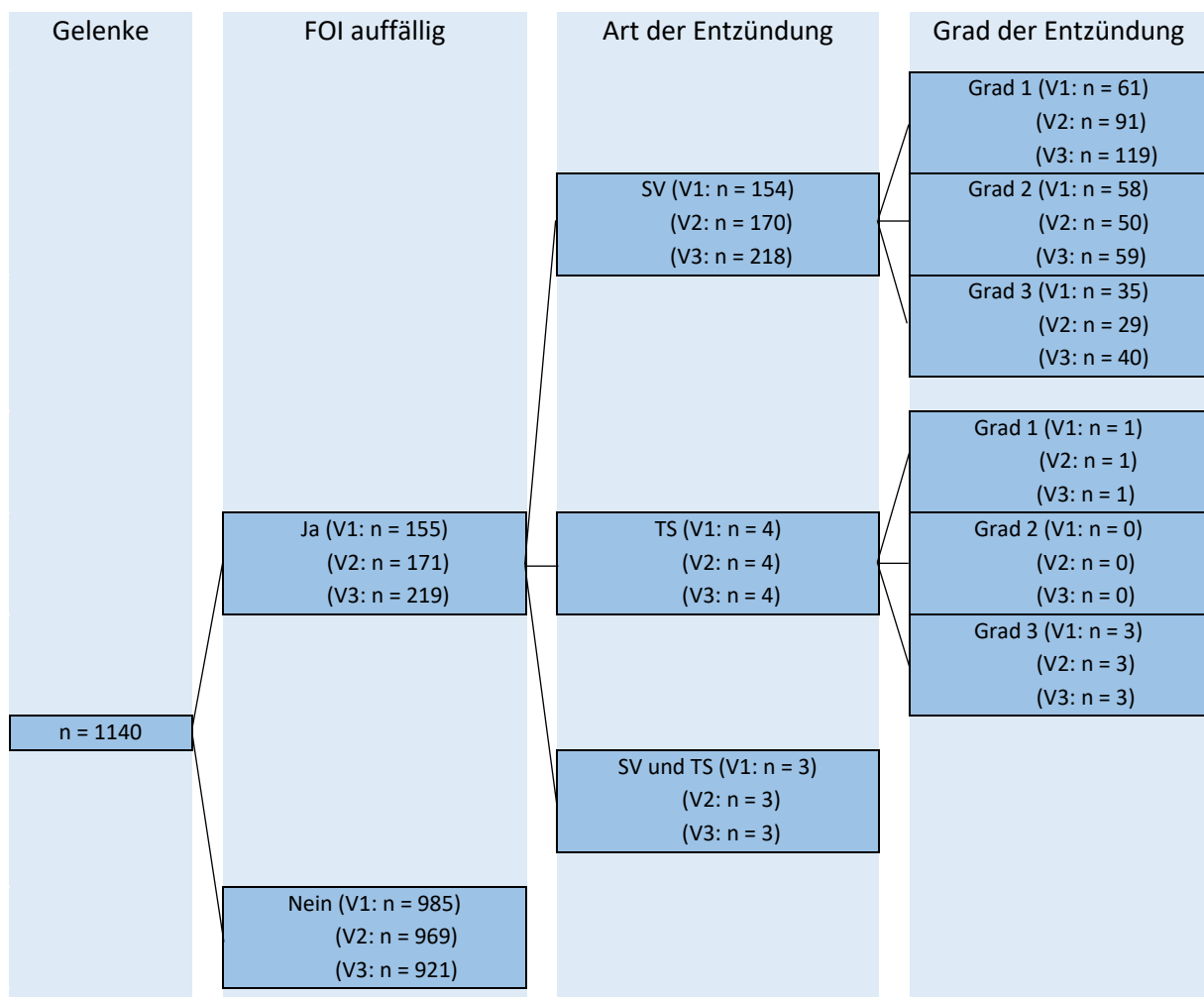


Von insgesamt 600 Gelenken der Gruppe Psoriasisarthritis Verlaufskontrolle waren 109 (18,2%) im MRT auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Von diesen 109 Gelenken wurden 97 (89,0%) als Synovitis gewertet. 76 (78,4%) dieser 97 Gelenke wiesen eine Synovitis Grad 1, 21 (21,6%) eine Synovitis Grad 2 und keines eine Synovitis Grad 3 auf. 6 Gelenke wiesen eine Tenosynovitis auf. 3 (50,0%) dieser 6 Gelenke zeigten eine Grad 1 Tenosynovitis, 3 (50,0%) eine Grad 2 Tenosynovitis und keines eine Tenosynovitis Grad 3. Bei keinem Gelenk wurde sowohl eine Synovitis als auch eine Tenosynovitis beschrieben.

### 4.1.3. FOI semiquantitative Auswertung PsA

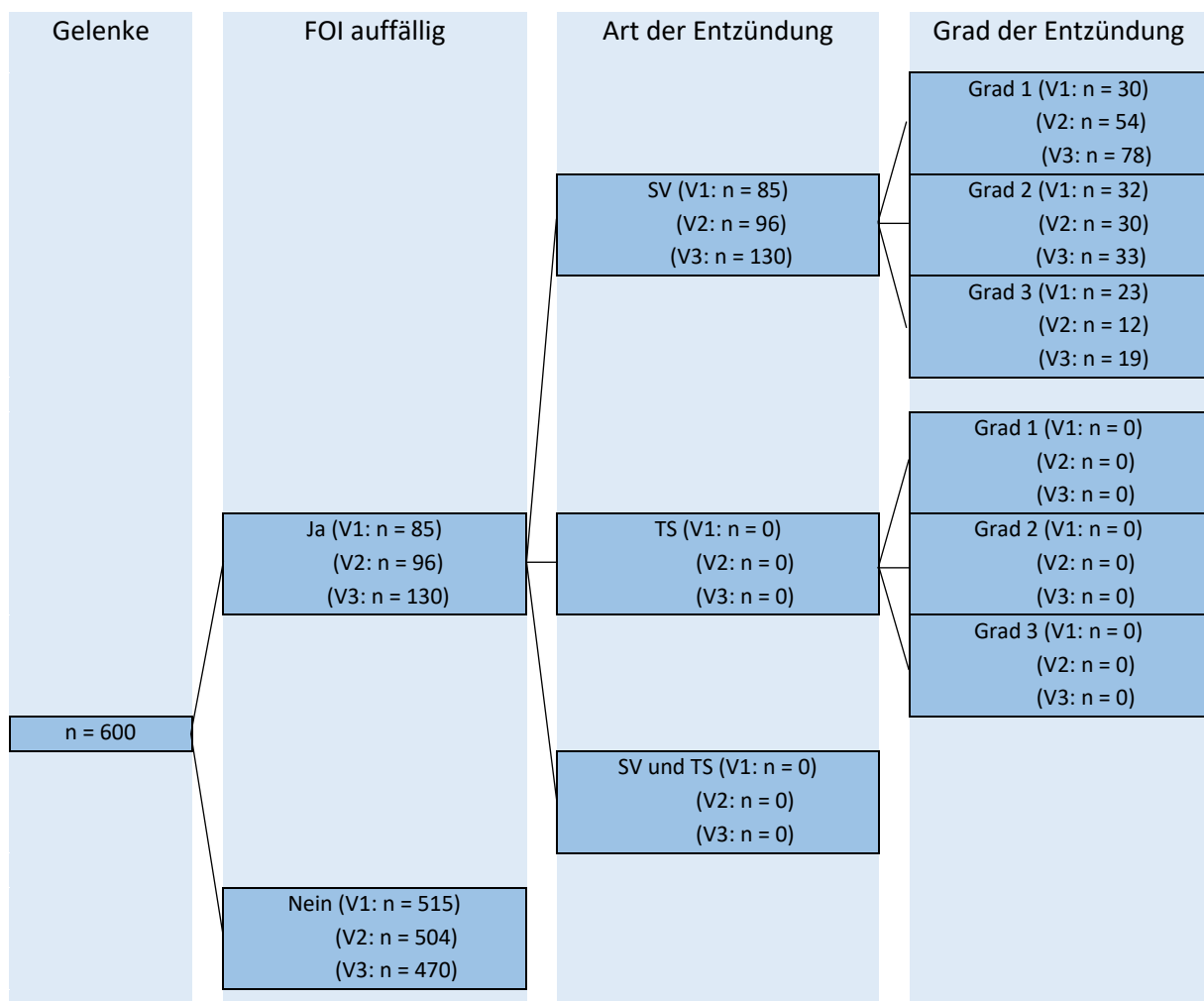
In den folgenden Abbildungen werden die FOI-Befunde der drei verschiedenen Untersucher unter Berücksichtigung von Synovitis und Tenosynovitis dargestellt:

Abbildung 14: FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV, Tenosynovitis = TS; Untersucher 1 = V1, Untersucher 2 = V2, Untersucher 3 = V3; semiquantitative Auswertung; gesamtes Kollektiv PsA; Erstuntersuchung (n = 38)



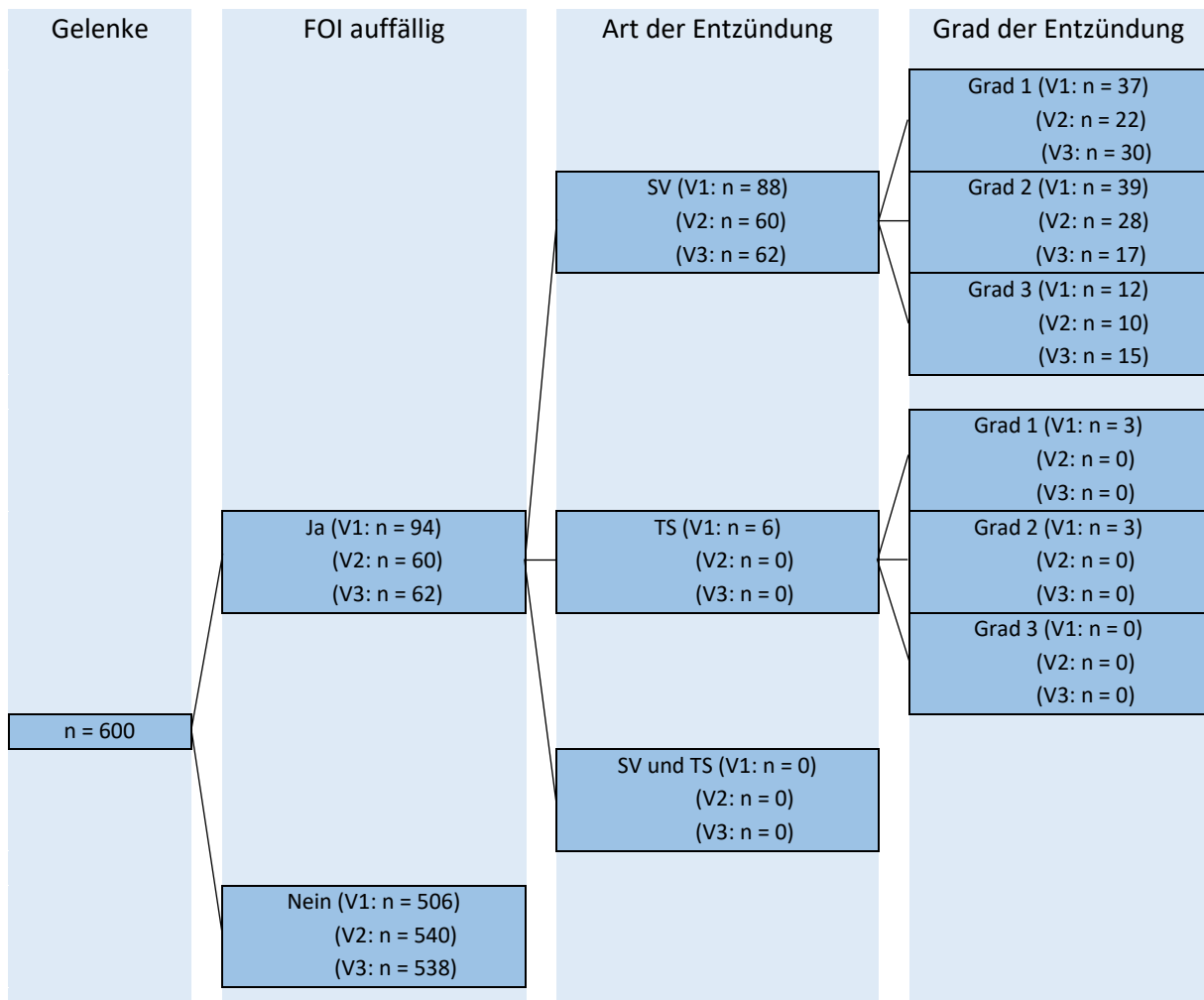
Von insgesamt 1140 Gelenken der Gruppe Psoriasisarthritis Erstuntersuchung waren je nach Untersucher 155 bis 219 (13,6 bzw. 19,2%) im FOI auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Davon wurden ca. 99,3% als Synovitis gewertet. 4 Gelenke wiesen eine Tenosynovitis auf. Bei 3 Gelenken (2 x PIP, 1 x DIP) wurde sowohl eine Synovitis als auch eine Tenosynovitis beschrieben.

Abbildung 15: FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV, Tenosynovitis = TS; Untersucher 1 = V1, Untersucher 2 = V2, Untersucher 3 = V3; semiquantitative Auswertung; Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen; Erstuntersuchung (n = 20)



Von insgesamt 600 Gelenken der Gruppe Psoriasisarthritis Erstuntersuchung mit Verlaufskontrolle, Erstuntersuchung waren je nach Untersucher 85 bis 130 (14,2 bzw. 21,2 %) im FOI auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Davon wurden alle als Synovitis gewertet. Kein Gelenk wies eine Tenosynovitis auf.

Abbildung 16: FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV, Tenosynovitis = TS; Untersucher 1 = V1, Untersucher 2 = V2, Untersucher 3 = V3; semiquantitative Auswertung; Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen; Verlaufsuntersuchung (n = 20)



Von insgesamt 600 Gelenken der Gruppe Psoriasisarthritis Verlaufsuntersuchung waren je nach Untersucher 60 bis 94 (10,0 bis 15,7%) im FOI auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Davon wurden bei 2 Untersuchern alle als Synovitis gewertet. Ein Untersucher schätzte bei einem Patienten den Befund als eine Tenosynovitis bei 6 Gelenken (3 davon erstgradig, 3 zweitgradig) ein. Bei keinem Gelenk wurde sowohl eine Synovitis als auch eine Tenosynovitis beschrieben.

In den folgenden Tabellen (Tabellen 3-5) wird die Verteilungen der Entzündungsaktivitäten im MRT mit den Ergebnissen der drei verschiedenen Untersucher des FOI nach Gelenkgruppen verglichen.

*Tabelle 3: Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38)*

		Vergleich Entzündungsaktivität Synovitis PsA Erstuntersuchung (n = 38)															
		Grad 0				Grad 1				Grad 2				Grad 3			
		MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI		
Gelenk	Anzahl		V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3
DIP	304	300	281	281	259	3	6	9	29	1	7	9	8	0	10	5	8
PIP	304	262	251	255	216	20	20	22	44	18	18	19	23	4	15	8	21
MCP	380	353	319	308	322	19	27	44	30	7	26	14	20	1	8	14	8
HW	76	44	62	58	57	25	8	12	10	7	5	4	6	0	1	2	3
IP	76	68	73	68	68	4	0	4	6	4	2	4	2	0	1	0	0
Gesamt:	1140	1027	986	970	922	71	61	91	119	37	58	50	59	5	35	29	40

In der Erstuntersuchung der Gruppe Psoriasisarthritis mit Verlaufskontrolle wurden im MRT 113 Synovitiden (Grad 1: n=71 (63%); Grad 2: n=37 (33%); Grad 3: n=5 (4%)) erkannt.

Auswerter 1 identifizierte im FOI 154 Synovitiden (Grad 1: n=61 (40%); Grad 2: n=58 (38%); Grad 3: n=35 (22%))

Auswerter 2: identifizierte im FOI 170 Synovitiden (Grad 1: n=91 (54%); Grad 2: n=50 (29%); Grad 3: n=29 (17%))

Auswerter 3: identifizierte im FOI 218 Synovitiden (Grad 1: n=119 (55%); Grad 2: n=59 (27%); Grad 3: n=40 (18%)).

Tabelle 4: Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrolle; Erstuntersuchung (n = 20)

		Vergleich Entzündungsaktivität Synovitis PsA Erstuntersuchung Kollektiv mit Kontrollen (n = 20)															
		Grad 0				Grad 1				Grad 2				Grad 3			
Gelenk	Anzahl	MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI		
			V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3
DIP	160	158	148	146	135	2	1	7	16	0	3	7	6	0	8	0	3
PIP	160	131	131	132	105	14	10	14	32	13	10	9	12	2	9	5	11
MCP	200	184	167	161	167	9	14	25	19	7	15	9	12	0	4	5	2
HW	40	21	31	31	29	16	5	5	6	3	3	2	2	0	1	2	3
IP	40	36	38	34	34	3	0	3	5	1	1	3	1	0	1	0	0
Gesamt:	600	530	515	504	470	44	30	54	78	24	32	30	33	2	23	12	19

In der Erstuntersuchung der Gruppe Psoriasisarthritis mit Verlaufskontrolle wurden im MRT 70 Synovitiden (Grad 1: n=44 (63%); Grad 2: n=24 (34%); Grad 3: n=2 (3%)) erkannt.

Auswerter 1 identifizierte im FOI 85 Synovitiden (Grad 1: n=30 (35%); Grad 2: n=32 (38%); Grad 3: n=23 (27%)).

Auswerter 2 identifizierte im FOI 96 Synovitiden (Grad 1: n=54 (56%); Grad 2: n=30 (31%); Grad 3: n=12 (13%))

Auswerter 3 identifizierte im FOI 130 Synovitiden (Grad 1: n=78 (60 %); Grad 2: n=33 (25 %); Grad 3: n=19 (15%)).

Tabelle 5: Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrolle; Verlaufsuntersuchung (n = 20)

		Vergleich Entzündungsaktivität Synovitis PsA Verlaufsuntersuchung gesamt (n = 20)															
		Grad 0				Grad 1				Grad 2				Grad 3			
		MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI		
Gelenk	Anzahl		V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3
DIP	160	155	155	158	158	4	2	0	0	1	2	1	1	0	1	1	1
PIP	160	137	136	145	145	18	11	8	12	5	12	7	3	0	1	0	0
MCP	200	155	155	166	168	40	19	12	12	5	17	15	10	0	9	7	10
HW	40	18	26	31	27	13	5	2	6	9	8	5	3	0	1	2	4
IP	40	38	40	40	40	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt:	600	503	512	540	538	76	37	22	30	21	39	28	17	0	12	10	15

In der Verlaufsuntersuchung der Psoriasisarthritis wurden im MRT 97 Synovitiden (Grad 1: n=76 (78%); Grad 2: n=21 (22%); Grad 3: n=0 (0%)) erkannt.

Auswerter 1 identifizierte im FOI 88 Synovitiden (Grad 1: n=37 (42%); Grad 2: n=39 (44%); Grad 3: n=12 (24%))

Auswerter 2 identifizierte im FOI 60 Synovitiden (Grad 1: n=22 (37%); Grad 2: n=28 (47%); Grad 3: n=10 (16%))

Auswerter 3 identifizierte im FOI 62 Synovitiden (Grad 1: n=30 (48%); Grad 2: n=17 (28%); Grad 3: n=15 (24%)).



Das Optical Imaging wurde in Hinsicht auf Sensitivität, Spezifität, positiv prädikativem Wert (PPV) und negativ prädikativem Wert (NPV) eine Synovitis zu erkennen mit der Referenzmethode MRT verglichen. Um mögliche Observer-Unterschiede aufzuzeigen, wurde das FOI von drei unabhängigen Untersuchern (V1-V3) analysiert.

Im Folgenden werden die Kollektive der Erstuntersuchung (n = 38), der Erstuntersuchung bei Patienten mit Verlaufskontrolle (n= 20) und die Verlaufskontrolle (n = 20) dargestellt:

Abbildung 17: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV. Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=38, 1140 Gelenke)

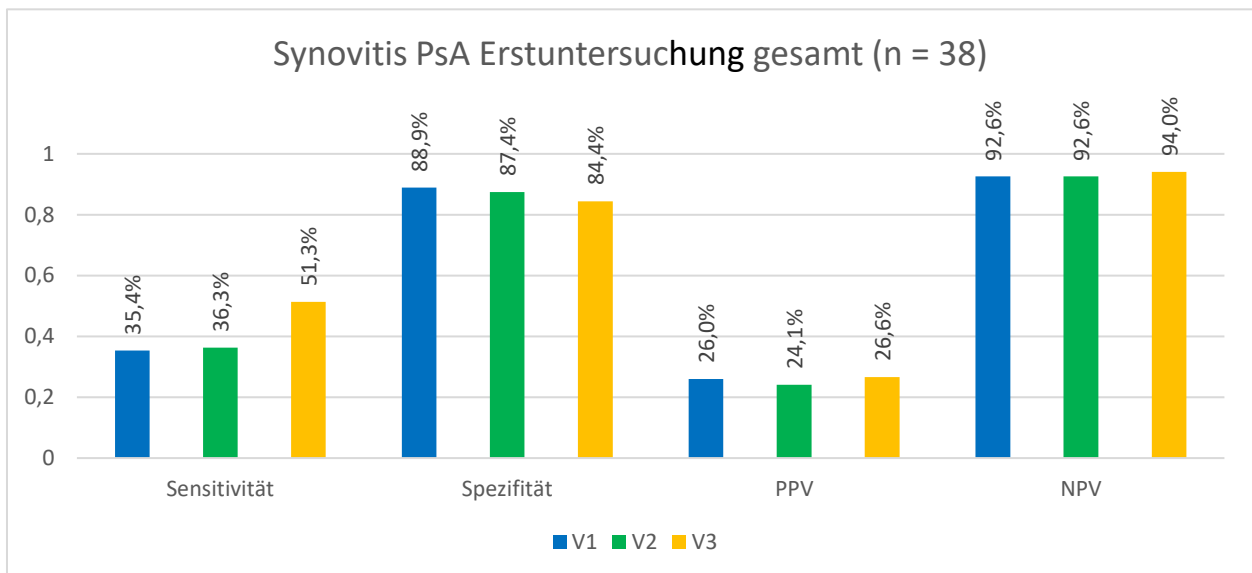


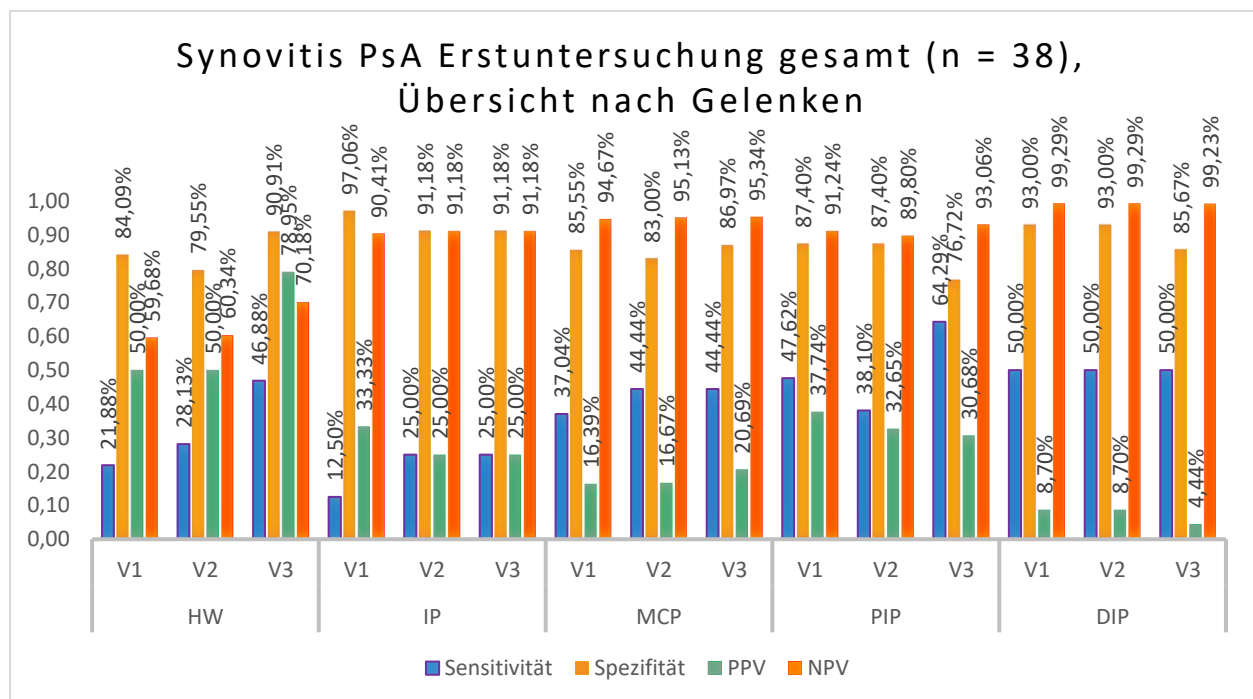
Tabelle 6: Vier-Felder-Tafel: Sensitivität, Spezifität MRT vs. Untersucher 1-3 FOI. Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=38, 1140 Gelenke)

	MRT +	MRT -	
FOI 1+	40	114	154
FOI 1-	73	913	986
	113	1027	1140
<hr/>			
FOI 2+	41	129	170
FOI 2-	72	898	970
	113	1027	1140
<hr/>			
FOI 3+	58	160	218
FOI 3-	55	867	922
	113	1027	1140

Tabelle 7: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen und Untersuchern. Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=38, 1140 Gelenke)

	HW			IP			MCP			PIP			DIP		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3
Sensitivität	0,22	0,28	0,47	0,13	0,25	0,25	0,37	0,44	0,44	0,48	0,38	0,64	0,50	0,50	0,50
Spezifität	0,84	0,80	0,91	0,97	0,91	0,91	0,86	0,83	0,87	0,87	0,87	0,77	0,93	0,93	0,86
PPV	0,50	0,50	0,79	0,33	0,25	0,25	0,16	0,17	0,21	0,38	0,33	0,31	0,09	0,09	0,04
NPV	0,60	0,60	0,70	0,90	0,91	0,91	0,95	0,95	0,95	0,91	0,90	0,93	0,99	0,99	0,99

Abbildung 18: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen. Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=38, 1140 Gelenke)



Bei der Erstuntersuchung Psoriasisarthritis zeigt sich zwischen den Untersuchern eine Sensitivität von 41% [35,4 ; 51,3] und Spezifität von 86,9% [84,4 ; 88,9]. Aufgeschlüsselt in die verschiedenen Gelenke haben die DIP die höchste Sensitivität, die IP die niedrigste. Dagegen zeigt sich bei den IP die höchste Spezifität.

Der positiv prädikative Wert liegt bei 26,6% [24,1 ; 26,6], der negativ prädikative Wert bei 93,1% [92,6 ; 94,0].

Betrachtet man nur die Patienten mit Verlaufskontrolle in der Erstuntersuchung ergeben sich folgende Werte:

Abbildung 19: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV. Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Erstuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke).

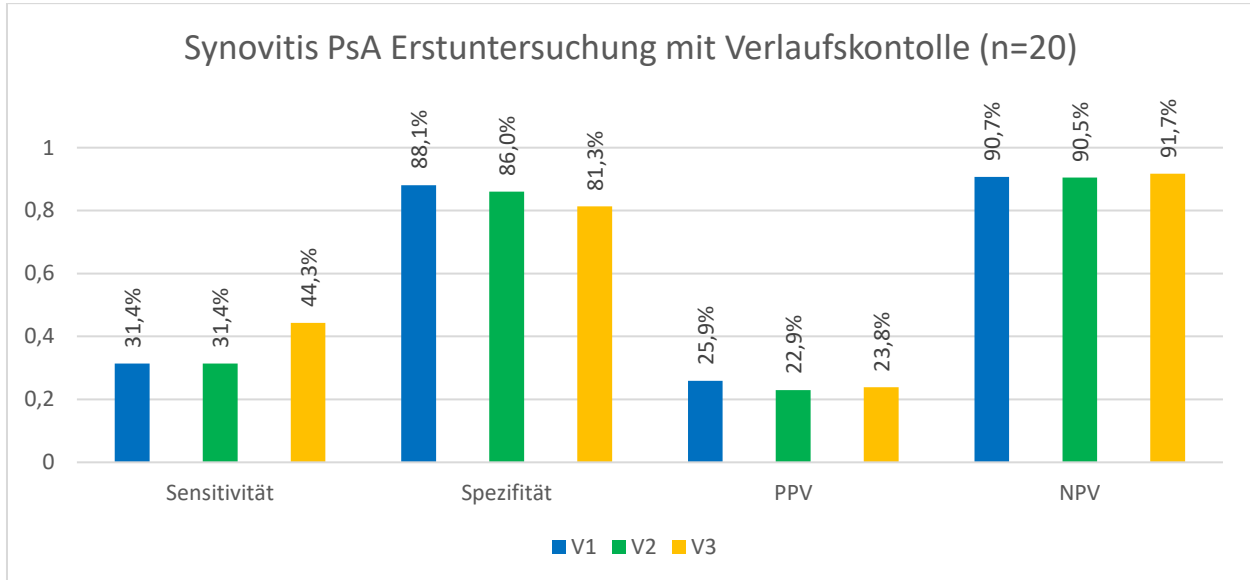


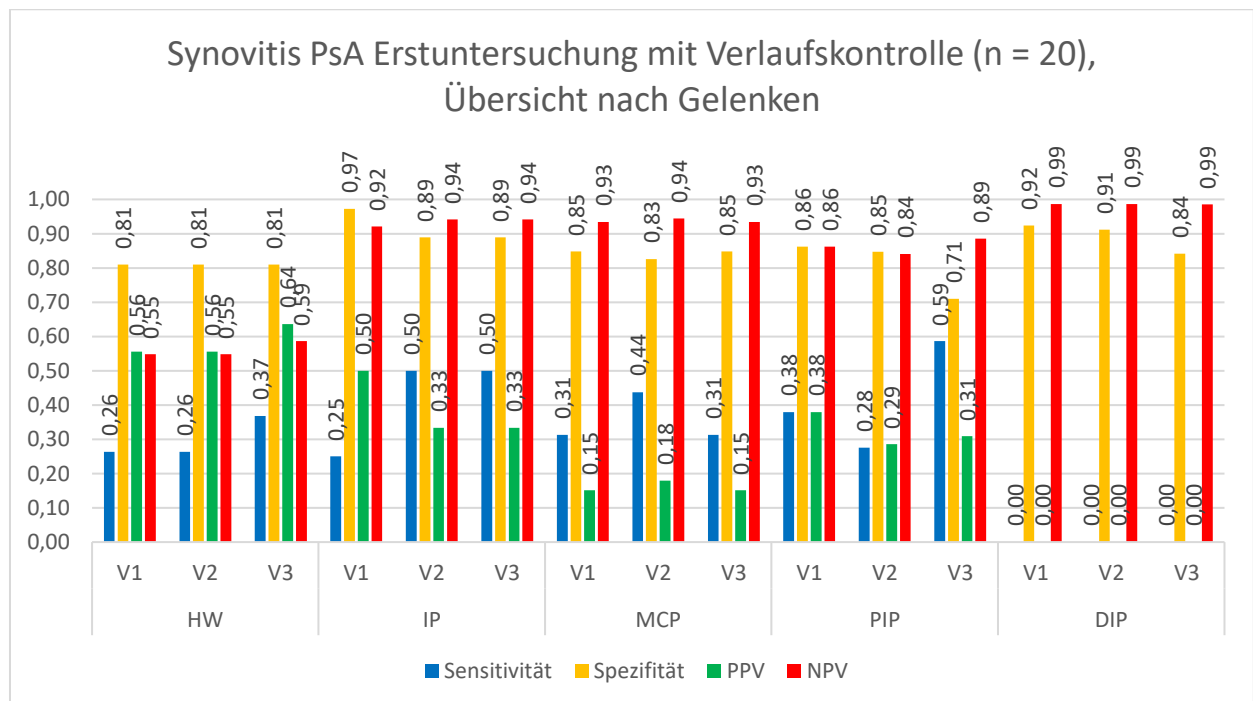
Tabelle 8: Vier-Felder-Tafel: Sensitivität, Spezifität MRT vs. Untersucher 1-3 FOI. Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Erstuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke).

	MRT +	MRT -	
FOI 1+	22	63	85
FOI 1-	48	467	515
	70	530	600
<hr/>			
FOI 2+	22	74	96
FOI 2-	48	456	504
	70	530	600
<hr/>			
FOI 3+	31	99	130
FOI 3-	39	431	470
	70	530	600

Tabelle 9: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen und Untersuchern. Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Erstuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke).

	HW			IP			MCP			PIP			DIP		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3
Sensitivität	0,26	0,26	0,37	0,25	0,50	0,50	0,31	0,44	0,31	0,38	0,28	0,59	0,00	0,00	0,00
Spezifität	0,81	0,81	0,81	0,97	0,89	0,89	0,85	0,83	0,85	0,86	0,85	0,71	0,92	0,91	0,84
PPV	0,56	0,56	0,64	0,50	0,33	0,33	0,15	0,18	0,15	0,38	0,29	0,31	0,00	0,00	0,00
NPV	0,55	0,55	0,59	0,92	0,94	0,94	0,93	0,94	0,93	0,86	0,84	0,89	0,99	0,99	0,99

Abbildung 20: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen. Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Erstuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke).



Bei der Erstuntersuchung Psoriasisarthritis mit Verlaufskontrolle zeigt sich zwischen den Untersuchern eine Sensitivität von 35,7% [31,4 ; 44,3] und Spezifität von 85,1% [81,3 ; 88,1]. Aufgeschlüsselt in die verschiedenen Gelenke haben die IP die höchste Sensitivität und höchste Spezifität.

Der positiv prädikative Wert liegt bei 24,2% [22,9 ; 25,9], der negativ prädikative Wert bei 91,0% [90,5 ; 91,7].

Bei der Betrachtung der Verlaufskontrolle ergeben sich folgende Werte:

Abbildung 21: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV. Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Verlaufsuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke).

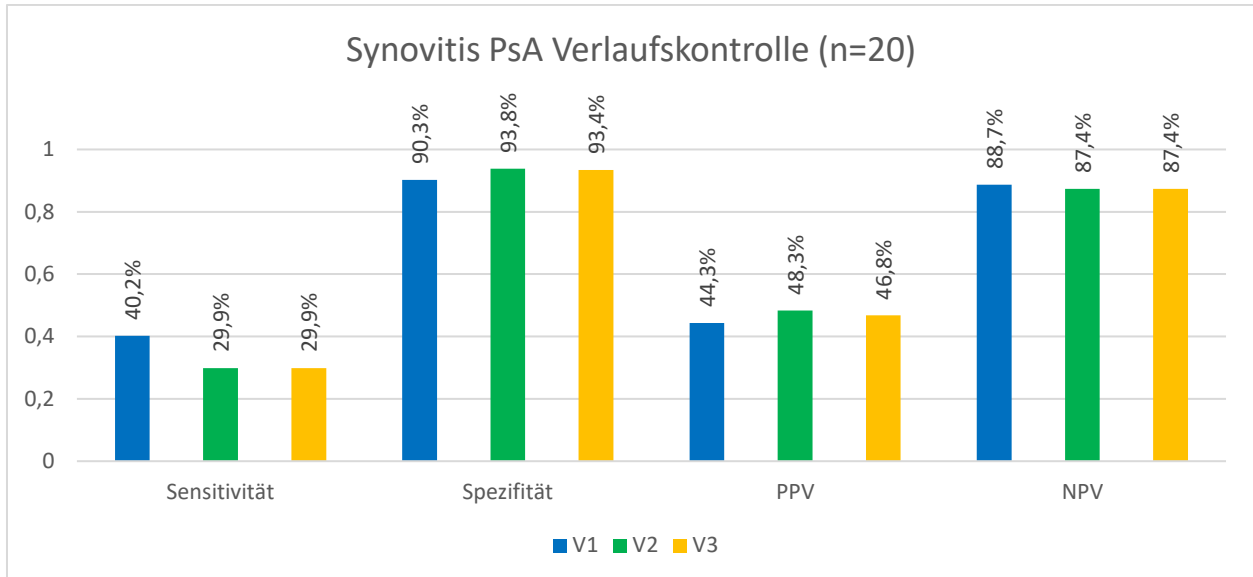


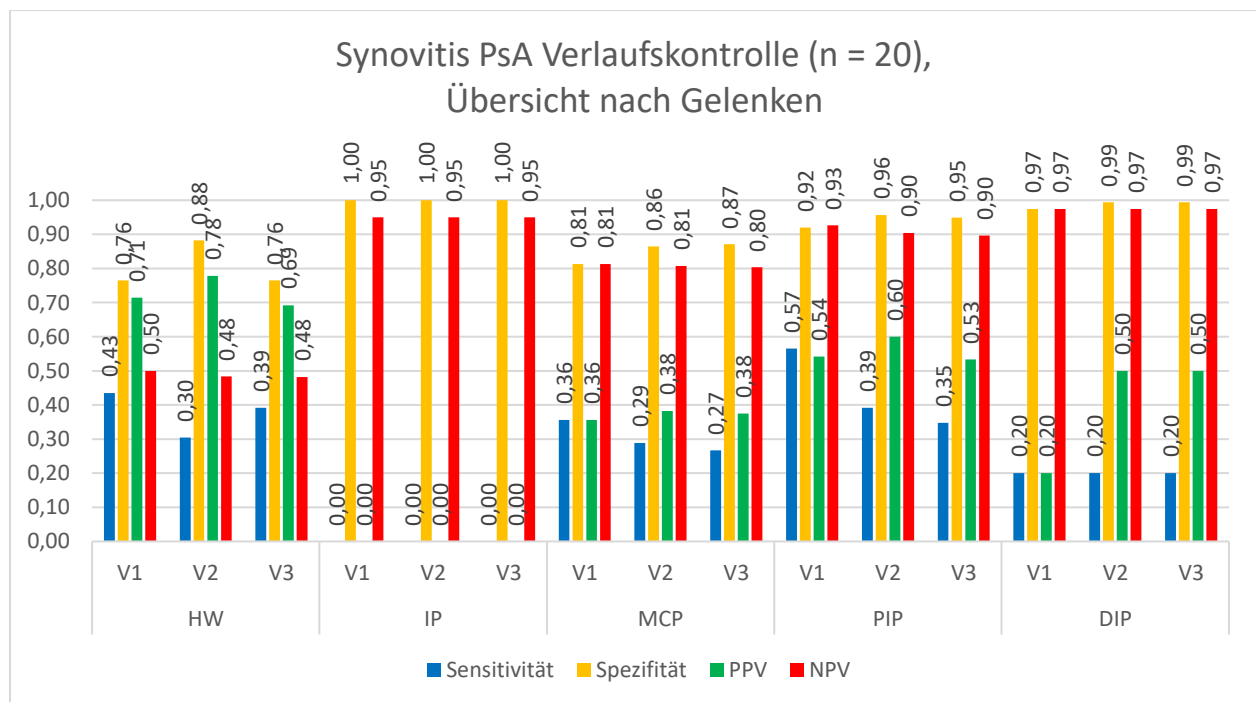
Tabelle 10: Vier-Felder-Tafel: Sensitivität, Spezifität MRT vs. Untersucher 1-3 FOI. Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Verlaufsuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke).

	MRT +	MRT -	
FOI 1+	39	49	88
FOI 1-	58	454	512
	97	503	600
<hr/>			
FOI 2+	29	31	60
FOI 2-	68	472	540
	97	503	600
<hr/>			
FOI 3+	29	33	62
FOI 3-	68	470	538
	97	503	600

Tabelle 11: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen und Untersuchern. Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Verlaufsuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke). ##### als nicht vorhandener Wert bei Teilung durch 0.

	HW			IP			MCP			PIP			DIP		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3
Sensitivität	0,43	0,30	0,39	0,00	0,00	0,00	0,36	0,29	0,27	0,57	0,39	0,35	0,20	0,20	0,20
Spezifität	0,76	0,88	0,76	1,00	1,00	1,00	0,81	0,86	0,87	0,92	0,96	0,95	0,97	0,99	0,99
PPV	0,71	0,78	0,69	#####	#####	#####	0,36	0,38	0,38	0,54	0,60	0,53	0,20	0,50	0,50
NPV	0,50	0,48	0,48	0,95	0,95	0,95	0,81	0,81	0,80	0,93	0,90	0,90	0,97	0,97	0,97

Abbildung 22: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen. Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Verlaufsuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke).



In der Verlaufskontrolle Psoriasisarthritis zeigt sich zwischen den Untersuchern eine Sensitivität von 33,3% [29,9 ; 40,2] und Spezifität von 92,5% [90,3 ; 93,8]. Aufgeschlüsselt in die verschiedenen Gelenke haben die PIP die höchste Sensitivität und die DIP die höchste Spezifität.

Der positiv prädikative Wert liegt bei 46,5% [44,3 ; 48,3], der negativ prädikative Wert bei 87,8% [87,4 ; 88,7].

## 4.1.4. Quantitative Auswertung PsA

### 4.1.4.1. Welcher Parameter ist am besten geeignet, erkrankte von nicht-erkrankten Gelenken zu unterscheiden?

Insgesamt liegen Daten von 38 Patienten mit Psoriasisarthritis vor.

Pro Patienten wurden 30 Gelenke untersucht, jeweils 15 Gelenke pro Hand.

Von 18 Patienten liegen Werte aus einer Untersuchung vor, von 20 Patienten liegen Werte aus zwei Untersuchungen (Erstuntersuchung und Verlaufskontrolle) vor. Bei dieser Analyse wurden nur die Werte aus Untersuchung 1 (= Erstuntersuchung) verwendet.

#### 4.1.4.1.1. FOI quantitative Auswertung PsA

Für das FOI ergeben sich nach Analyse mittels clustered ROC nach Obuchowski folgende Werte:

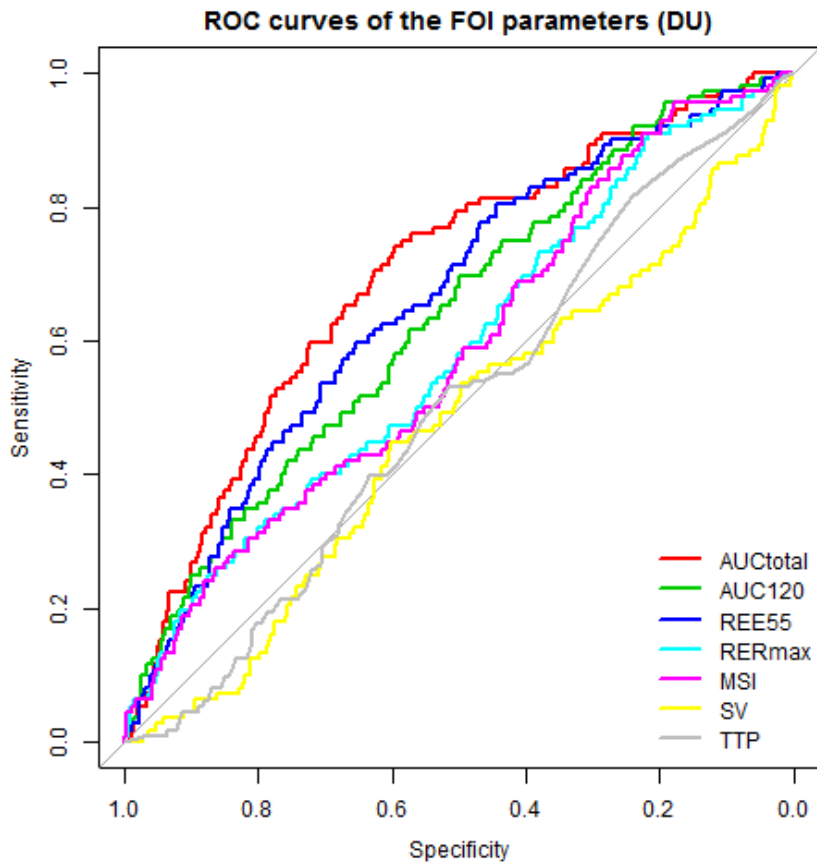
*Tabelle 12: Analyse der quantitativen Parameter FOI; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38); fett gedruckt sind Werte, die signifikant besser als ein Münzwurf sind.*

FOI	AUC <sub>total</sub>	AUC <sub>120</sub>	REE <sub>55</sub>	RER <sub>max</sub>	MSI	SV	TTP
AUC	<b>0.697</b>	<b>0.633</b>	<b>0.657</b>	0.58	0.58	0.533	0.502
LCL	<b>0.623</b>	<b>0.548</b>	<b>0.587</b>	0.489	0.483	0.433	0.409
UCL	<b>0.771</b>	<b>0.719</b>	<b>0.727</b>	0.672	0.677	0.634	0.594

Der Parameter AUC<sub>total</sub> erreicht mit einer AUC von 0.697 eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zum Münzwurf mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0.623, 0.771]. Die 0.5 ist nicht enthalten, daher ist der Parameter AUC<sub>total</sub> besser als eine Zufallswahl. Ebenso der Parameter REE<sub>55</sub> mit einer AUC von 0.657, 95%-CI = [0.587, 0.727] und der Parameter AUC<sub>120</sub> mit einer AUC von 0.633, 95%-CI = [0.548, 0.719].

Alle anderen Parameter ( $RER_{max}$ , MSI, SV und TTP) sind nicht besser als Münzwurf und sind damit nicht geeignet, gesunde von kranken Gelenken zu unterscheiden.

Abbildung 23: ROC-Kurven der quantitativen Parameter FOI; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 38$ )



Um eine mögliche Überlegenheit eines Parameters gegenüber eines anderen zu prüfen wurde zudem der zugehörige p-Wert errechnet:

Tabelle 13: Vergleich Parameter  $AUC_{total}$ ,  $REE_{55}$  und  $AUC_{120}$ ; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 38$ )

FOI	$AUC_{total}$ vs. $AUC_{120}$	$AUC_{total}$ vs. $REE_{55}$
AUC difference	0.064	0.040
LCL difference	0.010	0.007
UCL difference	0.117	0.073
p-value	0.020	0.017



Die AUC-Differenz von  $AUC_{total}$  und  $AUC_{120}$  beträgt 0.064 mit einem 95%-CI von [0.01, 0.117], p-Wert = 0.02. Damit ist  $AUC_{total}$  signifikant besser als  $AUC_{120}$ , um gesunde von kranken Gelenken zu unterscheiden.

Auch die AUC-Differenz von  $AUC_{total}$  und  $REE_{55}$  ist mit 0.04 signifikant größer als 0. Das 95%-CI = [0.007, 0.073], p-Wert = 0.017. Damit ist  $AUC_{total}$  auch signifikant besser als  $REE_{55}$ , um gesunde von kranken Gelenken zu unterscheiden.

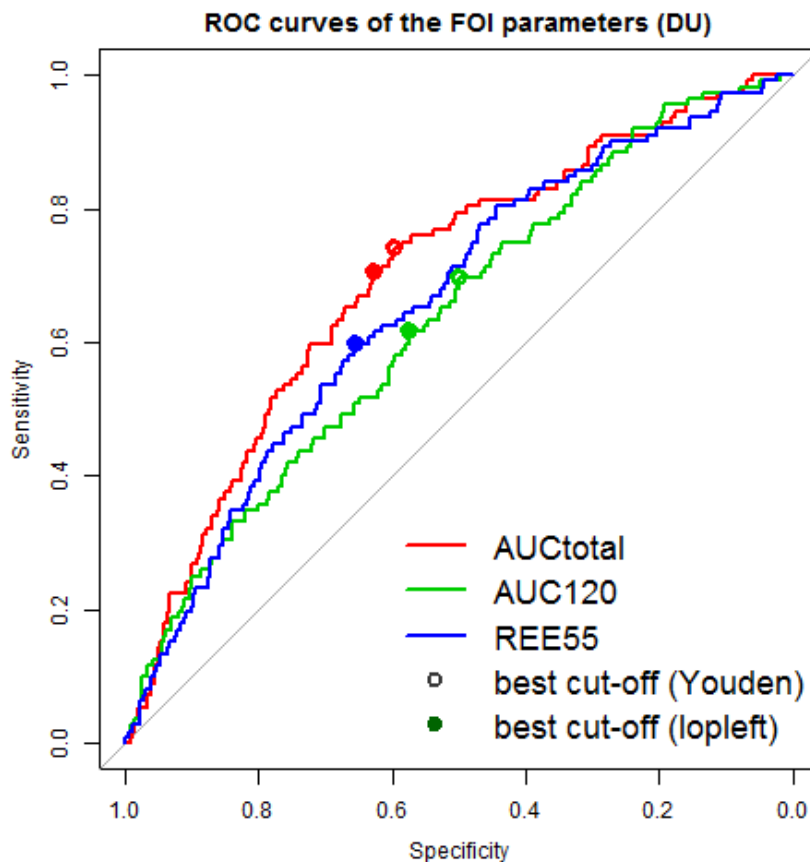
Folglich ist der Parameter  $AUC_{total}$  von allen quantitativen FOI-Parametern der am besten geeignete Parameter, um gesunde von erkrankten Gelenken zu unterscheiden.

Zur Ermittlung der besten cutoff-Werte erfolgte die Analyse nach Youden-Index und Closest topleft:

*Tabelle 14: Youden-Index vs. closest topleft; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38); fett gedruckt sind Werte, die signifikant besser als ein Münzwurf sind.*

FOI	$AUC_{total}$	$AUC_{120}$	$REE_{55}$	$RER_{max}$	MSI	SV	TTP
best cut-off (Youden-Index)	<b>4407437.5</b>	<b>1575149.98</b>	<b>14.477</b>	664.44	18983.886	893.886	15.5
Spezifität	<b>0.597</b>	<b>0.5</b>	<b>0.654</b>	0.219	0.226	0.602	0.244
Sensitivität	<b>0.741</b>	<b>0.696</b>	<b>0.598</b>	0.911	0.911	0.446	0.814
best cut-off (closest topleft)	<b>4477724.77</b>	<b>1658959.75</b>	<b>14.477</b>	993.379	26217.49	893.886	26.5
Sensitivität	<b>0.626</b>	<b>0.573</b>	<b>0.654</b>	0.495	0.494	0.602	0.517
Spezifität	<b>0.705</b>	<b>0.616</b>	<b>0.598</b>	0.589	0.589	0.446	0.531

Abbildung 24: ROC-Kurven für  $AUC_{total}$ ,  $AUC_{120}$  und  $REE_{55}$  mit cut-off-Werten; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 38$ )



Errechnet man nun mittels der gefundenen idealen Cut-offs binäre Entscheidungsvariablen, ergeben sich folgende Vierfeldertafeln:

Tabelle 15: Sensitivität / Spezifität der cutoff-Werte nach Youden-Index; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 38$ )

$AUC_{total}$	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	595	401	996
Synovitis	29	83	112
Summe	624	484	1108

Sensitivität =  $83/112 = 74,1\%$   
 Spezifität =  $595/996 = 59,7\%$   
 falsch-positiv =  $401/996 = 40,3\%$   
 falsch-negativ =  $29/112 = 25,9\%$

$AUC_{120}$	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	498	498	996
Synovitis	34	78	112
Summe	532	576	1108

Sensitivität =  $78/112 = 69,6\%$   
 Spezifität =  $498/996 = 50,0\%$   
 falsch-positiv =  $498/996 = 50,0\%$   
 falsch-negativ =  $34/112 = 30,4\%$

<b>REE<sub>55</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	651	345	996
Synovitis	45	67	112
Summe	696	412	1108

$$\text{Sensitivität} = 67/112 = 59,8\%$$

$$\text{Spezifität} = 651/996 = 65,4\%$$

$$\text{falsch-positiv} = 345/996 = 34,6\%$$

$$\text{falsch-negativ} = 45/112 = 40,2\%$$

*Tabelle 16: Sensitivität / Spezifität der cutoff-Werte nach Closest Topleft; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38)*

<b>AUC<sub>total</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	623	373	996
Synovitis	33	79	112
Summe	656	452	1108

$$\text{Sensitivität} = 79/112 = 70,5\%$$

$$\text{Spezifität} = 623/996 = 62,6\%$$

$$\text{falsch-positiv} = 373/996 = 37,4\%$$

$$\text{falsch-negativ} = 33/112 = 29,5\%$$

<b>AUC<sub>120</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	571	425	996
Synovitis	43	69	112
Summe	614	494	1108

$$\text{Sensitivität} = 69/112 = 61,6\%$$

$$\text{Spezifität} = 571/996 = 57,3\%$$

$$\text{falsch-positiv} = 425/996 = 42,7\%$$

$$\text{falsch-negativ} = 43/112 = 38,4\%$$

<b>REE<sub>55</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	651	345	996
Synovitis	45	67	112
Summe	696	412	1108

$$\text{Sensitivität} = 67/112 = 59,8\%$$

$$\text{Spezifität} = 651/996 = 65,4\%$$

$$\text{falsch-positiv} = 345/996 = 34,6\%$$

$$\text{falsch-negativ} = 45/112 = 40,2\%$$

Die höchste Sensitivität hat der Parameter AUC<sub>total</sub> mit 74,1% bzw. 70,5%. Die höchste Spezifität hat der Parameter REE<sub>55</sub> mit 65,4%. Die cutoff-Werte für REE<sub>55</sub> sind in beiden Berechnungen gleich.

### 4.1.4.1.2. MRT quantitative Auswertung PsA

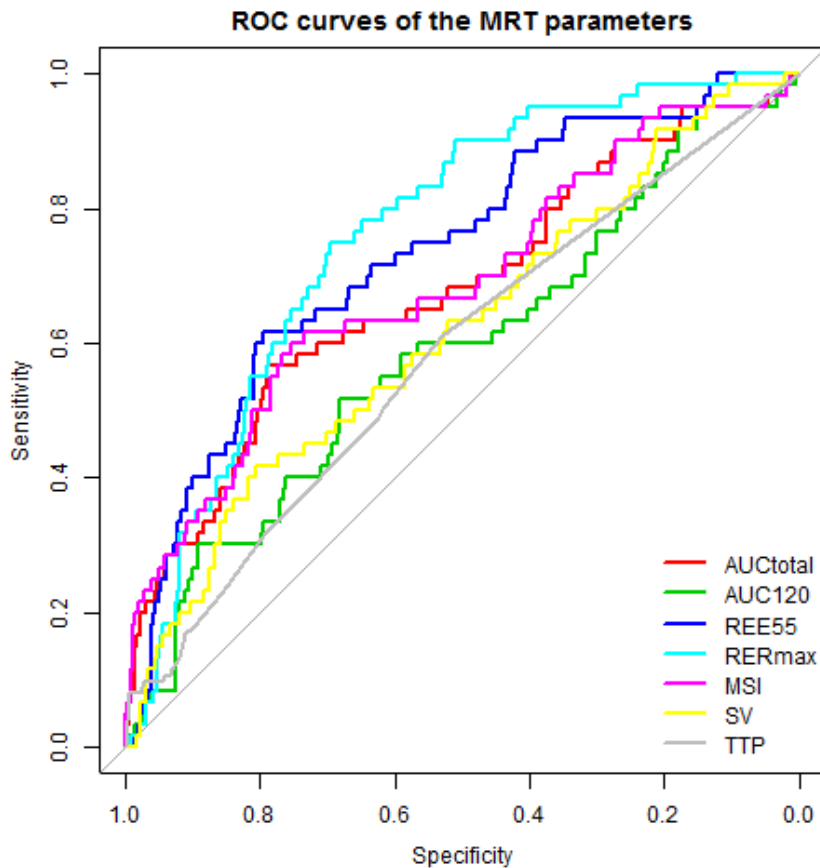
Mittels clustered ROC nach Obuchowski ergeben sich für das MRT folgende Werte:

*Tabelle 17: Analyse der quantitativen Parameter MRT; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38); fett gedruckt sind Werte, die signifikant besser als ein Münzwurf sind.*

MRT	AUC <sub>total</sub>	AUC <sub>120</sub>	REE <sub>55</sub>	RER <sub>max</sub>	MSI	SV	TTP
AUC	<b>0.677</b>	0.587	<b>0.734</b>	<b>0.762</b>	<b>0.685</b>	<b>0.615</b>	<b>0.584</b>
LCL	<b>0.572</b>	0.473	<b>0.631</b>	<b>0.687</b>	<b>0.582</b>	<b>0.523</b>	<b>0.507</b>
UCL	<b>0.781</b>	0.702	<b>0.836</b>	<b>0.838</b>	<b>0.787</b>	<b>0.706</b>	<b>0.661</b>

Der Parameter AUC<sub>total</sub> (MRT) erreicht eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Münzwurf mit einer AUC von 0.677 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0.572, 0.781]. Ebenso alle anderen Parameter bis auf AUC<sub>120</sub> mit einer AUC von 0.587 und einem 95%-CI = [0.473, 0.702].

*Abbildung 25: ROC-Kurven der quantitativen Parameter MRT; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38)*



Visuell erscheint anhand der ROC-Kurven  $RER_{max}$  der beste Parameter zu sein.

Tabelle 18: Vergleich Parameter  $AUC_{total}$ ,  $REE_{55}$ ,  $RER_{max}$  und  $MSI$ ; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 38$ )

	$RER_{max}$ vs. $AUC_{total}$	$RER_{max}$ vs. $REE_{55}$	$RER_{max}$ vs. $MSI$
AUC difference	0.086	0.029	0.077
LCL difference	-0.029	-0.032	-0.030
UCL difference	0.200	0.090	0.184
p-value	0.143	0.357	0.158

Die AUC-Differenz von  $RER_{max}$  und  $AUC_{total}$  beträgt 0.086 mit einem 95%-CI von [-0.029, 0.200], p-Wert = 0.143. Damit ist keiner der Werte  $RER_{max}$  oder  $AUC_{total}$  dem anderen darin überlegen, gesunde von kranken Gelenken zu unterscheiden.

Auch die AUC-Differenzen von  $RER_{max}$  und  $REE_{55}$  bzw.  $RER_{max}$  und  $MSI$  sind nicht signifikant verschieden.

Damit sind die 4 MRT-Parameter  $AUC_{total}$ ,  $RER_{max}$ ,  $REE_{55}$  und  $MSI$  gleich gut geeignet, gesunde von kranken Gelenken zu unterscheiden.

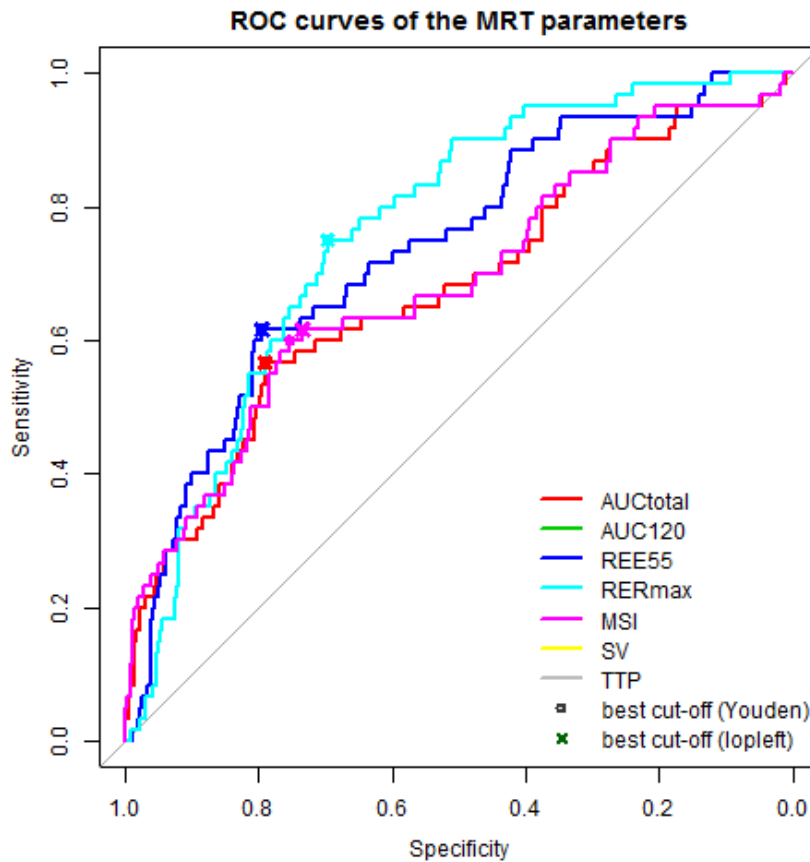
Tabelle 19: Youden-Index vs. closest topleft; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 38$ ); fett gedruckt sind Werte, die signifikant besser als ein Münzwurf sind.

	$AUC_{total}$	$AUC_{120}$	$REE_{55}$	$RER_{max}$	$MSI$	SV	TTP
best cut-off (Youden-Index)	<b>309199.561</b>	<b>54574.375</b>	<b>0.394</b>	<b>27.769</b>	<b>1408.808</b>	4.478	<b>4.8</b>
Spezifität	<b>0.791</b>	<b>0.682</b>	<b>0.795</b>	<b>0.697</b>	<b>0.755</b>	0.808	<b>0.53</b>
Sensitivität	<b>0.567</b>	<b>0.517</b>	<b>0.617</b>	<b>0.75</b>	<b>0.6</b>	0.417	<b>0.611</b>
best cut-off (closest topleft)	<b>309199.561</b>	<b>54574.375</b>	<b>0.394</b>	<b>27.769</b>	<b>1394.709</b>	3.017	<b>4.8</b>
Sensitivität	<b>0.791</b>	<b>0.682</b>	<b>0.795</b>	<b>0.697</b>	<b>0.734</b>	0.632	<b>0.53</b>
Spezifität	<b>0.567</b>	<b>0.517</b>	<b>0.617</b>	<b>0.75</b>	<b>0.617</b>	0.533	<b>0.611</b>

Bis auf  $MSI$  und  $SV$  sind die cutoffs bei den beiden Varianten jeweils identisch.

Abbildung 26: ROC-Kurven für  $AUC_{total}$ ,  $REE_{55}$ ,  $RE_{Rmax}$  und  $MSI$  mit cutoff-Werten; MRT quantitativ; Kollektiv

PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 38$ )



Errechnet man nun mittels der gefundenen idealen cutoffs binäre Entscheidungsvariablen, ergeben sich folgende Vierfeldertafeln:

Tabelle 20: Sensitivität / Spezifität der cutoff-Werte nach Youden-Index; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 38$ )

$AUC_{total}$	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	378	100	478
Synovitis	26	34	60
Summe	404	134	538

Sensitivität =  $34/60 = 56,7\%$   
 Spezifität =  $378/478 = 79,1\%$   
 falsch-positiv =  $100/478 = 20,9\%$   
 falsch-negativ =  $26/60 = 43,3\%$

$REE_{55}$	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	370	98	468
Synovitis	24	36	60
Summe	394	134	528

Sensitivität =  $36/60 = 60,0\%$   
 Spezifität =  $370/468 = 79,1\%$   
 falsch-positiv =  $98/468 = 20,9\%$   
 falsch-negativ =  $24/60 = 40,0\%$

<b>RER<sub>max</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	119	359	478
Synovitis	2	58	60
Summe	121	417	538

Sensitivität =  $58/60 = 96,7\%$

Spezifität =  $119/478 = 24,9\%$

falsch-positiv =  $359/478 = 75,1\%$

falsch-negativ =  $2/60 = 0,3\%$

<b>MSI</b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	361	117	478
Synovitis	24	36	60
Summe	385	153	538

Sensitivität =  $36/60 = 60,0\%$

Spezifität =  $361/478 = 75,5\%$

falsch-positiv =  $117/478 = 24,5\%$

falsch-negativ =  $24/60 = 40,0\%$

*Tabelle 21: Sensitivität / Spezifität der cutoff-Werte nach Closest Topleft; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38)*

<b>AUC<sub>total</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	378	100	478
Synovitis	26	34	60
Summe	404	134	538

Sensitivität =  $34/60 = 56,7\%$

Spezifität =  $378/478 = 79,1\%$

falsch-positiv =  $100/478 = 20,9\%$

falsch-negativ =  $26/60 = 43,3\%$

<b>REE<sub>55</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	370	98	468
Synovitis	24	36	60
Summe	394	134	528

Sensitivität =  $36/60 = 60,0\%$

Spezifität =  $370/468 = 79,1\%$

falsch-positiv =  $98/468 = 20,9\%$

falsch-negativ =  $24/60 = 40,0\%$

<b>RER<sub>max</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	119	359	478
Synovitis	2	58	60
Summe	121	417	538

Sensitivität =  $58/60 = 96,7\%$

Spezifität =  $119/478 = 24,9\%$

falsch-positiv =  $359/478 = 75,1\%$

falsch-negativ =  $2/60 = 0,3\%$

<b>MSI</b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	351	127	478
Synovitis	23	37	60
Summe	374	164	538

Sensitivität =  $37/60 = 61,7\%$

Spezifität =  $351/478 = 73,4\%$

falsch-positiv =  $127/478 = 26,6\%$

falsch-negativ =  $23/60 = 38,3\%$

Die höchste Sensitivität hat der Parameter  $RER_{max}$  mit 96,7 %. Die höchste Spezifität die Parameter  $AUC_{total}$  und  $REE_{55}$  mit 79,1 %.

#### 4.1.4.2. Welcher Parameter ist am besten geeignet, in der Verlaufskontrolle ein Therapieansprechen zu beurteilen?

In diese Analyse gehen Werte von den 20 Patienten mit Verlaufskontrolle bei Psoriasisarthritis ein (600 Gelenke).

Für jedes untersuchte Gelenk wurde die Differenz zwischen den Synovitis-Graden (ermittelt durch die semiquantitative FOI-Analyse) der Erstuntersuchung und der Verlaufsuntersuchung gebildet:

*Tabelle 22: Anzahl der Patienten mit Veränderung des klinischen Befundes; FOI semiquantitativ; Kollektiv PsA, Verlaufsuntersuchung (n = 20)*

	Verschlechterung um		keine Veränderung	Verbesserung um	
	2 Grad	1 Grad		1 Grad	2 Grad
600 Gelenke:	7	61	489	31	12

Daraus ergab sich bei 7 Gelenken (1,2%) eine Verschlechterung um 2 Grade, bei 61 Gelenken (10,2%) eine Verschlechterung um 1 Grad, bei 489 Gelenken (81,5%) änderte sich der Aktivitätsgrad nicht. Bei 31 Gelenken (5,2%) kam es zu einer Verbesserung um einen Grad, bei 12 Gelenken (2,0%) zu einer Verbesserung um 2 Grade.

Außerdem wurde die Veränderung der Entzündungsgrade des Goldstandard MRT semiquantitativ auch als Differenz der Werte der ersten Untersuchung und der zweiten Untersuchung berechnet. Die Veränderung der Synovitis-Grade stellt sich folgendermaßen dar:



Tabelle 23: Anzahl der Patienten mit Veränderung des klinischen Befundes; MRT semiquantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufsuntersuchung (n = 20); Die roten Zellen markieren Gelenke, die sich um mindestens 1 Grad verschlechtert haben, die grünen Zellen markieren Gelenke, die sich um mindestens ein Grad verbessert haben.

		Untersuchung 2			gesamt
		0	1	2	
Untersuchung 1	0	470 88,7%	53 10,0%	7 1,3%	530 88,3%
	1	21 47,7%	15 34,1%	8 18,2%	44 7,3%
	2	12 50,0%	8 33,3%	4 16,7%	24 4,0%
	3	0 0,0%	0 0,0%	2 100,0%	2 0,3%
gesamt		503 83,8%	76 12,7%	21 3,5%	600

Die 489 Gelenke ohne Veränderung in den Graden zwischen Untersuchung 1 und 2 waren demnach 470 Gelenke mit Grad „0“, 15 Gelenke mit Grad „1“ und 4 Gelenke mit Grad „2“.

Nun wird folgende Gegenüberstellungen mittels clustered-ROC durchgeführt:

- CHANGE: keine Veränderung vs. Veränderung um mind. 1 Grad (also Verschlechterung oder Verbesserung zusammen vs. keine Veränderung)
- REDUCTION: keine Veränderung vs. Verbesserung um mind. 1 Grad (alle Gelenke mit Verschlechterung werden bei dieser Analyse nicht berücksichtigt), um zu beurteilen, ob ein Parameter in der Lage ist, ein Therapieansprechen (siehe Fragestellung) zu detektieren.

Tabelle 24: Analyse der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; FOI quantitativ; Änderung um mind. 1 Grad (Change)

CHANGE	AUC <sub>total</sub>	AUC <sub>120</sub>	REE <sub>55</sub>	RER <sub>max</sub>	MSI	SV	TTP
AUC	0.573	0.559	0.564	0.541	0.528	0.542	0.448
LCL	0.44	0.449	0.481	0.412	0.406	0.424	0.349
UCL	0.706	0.669	0.647	0.669	0.65	0.661	0.548

Keiner der Parameter zeigt sich im FOI geeignet, eine Änderung der Synovitis-Aktivität um mindestens 1 Grad (Verbesserung oder Verschlechterung) zu erkennen, da alle LCL deutlich unter 0.5 liegen.

Abbildung 27: ROC-Kurven der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; FOI quantitativ; Änderung um mind. 1 Grad (Change)

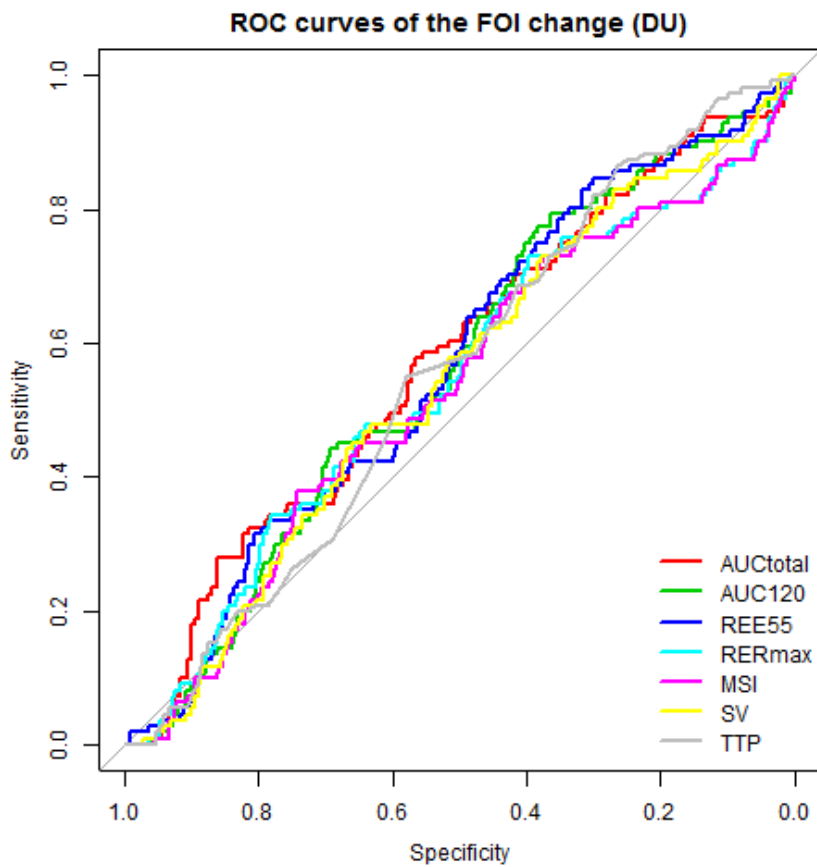


Tabelle 25: Analyse der Parameter für die Verlaufskontrolle; FOI quantitativ; Verbesserung um mind. 1 Grad (Reduction)

<b>REDUCTION</b>	AUC <sub>total</sub>	AUC <sub>120</sub>	REE <sub>55</sub>	RER <sub>max</sub>	MSI	SV	TTP
AUC	0.599	0.522	0.487	0.54	0.521	0.508	0.536
LCL	0.395	0.358	0.355	0.354	0.341	0.339	0.415
UCL	0.803	0.687	0.619	0.726	0.7	0.677	0.658

Auch zur Erkennung einer reinen Verbesserung um mind. 1 Grad ist keiner der FOI-Parameter geeignet. Alle LCL liegen deutlich unter 0.5.

Abbildung 28: ROC-Kurven der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; FOI quantitativ; Verbesserung um mind. 1 Grad (Reduction)

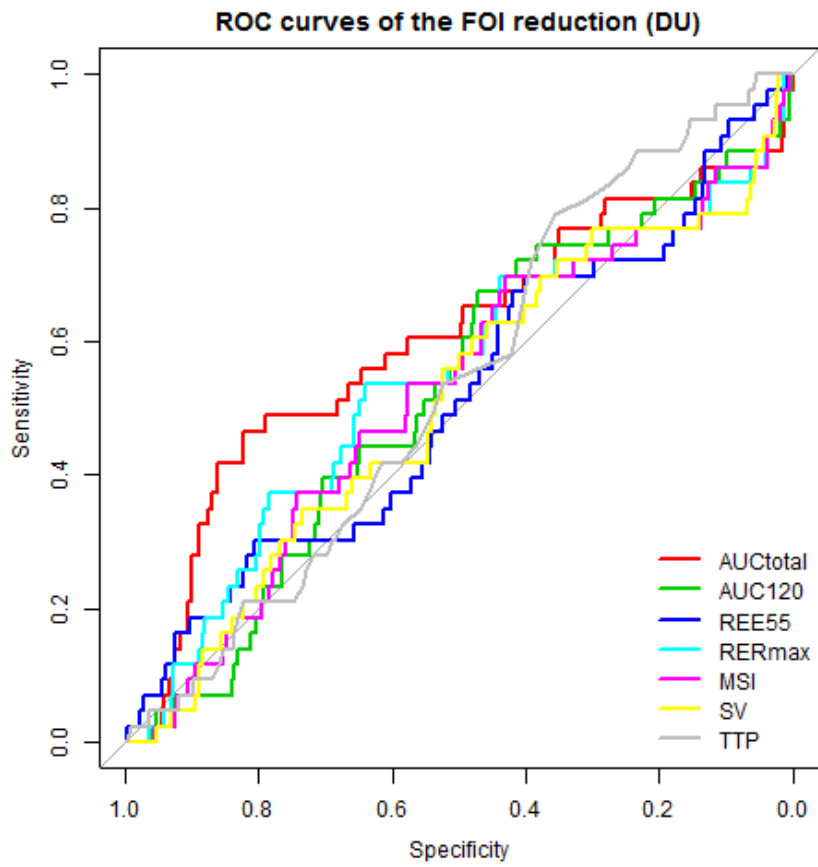


Tabelle 26: Lage- und Streuungsmaße; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufsuntersuchung (n = 20)

		Verschlechterung um 2 Grad	Verschlechterung um 1 Grad	keine Veränderung	Verbesserung um 1 Grad	Verbesserung um 2 Grad
<b>Mean</b>	AUC <sub>total</sub>	-13933.7	-231715.8	-276776.8	-433634.7	263944.1
	AUC <sub>120</sub>	2384.7	-39318.6	-151597.5	-254809.1	-20898.8
	REE <sub>55</sub>	2.1	0.3	-0.6	-1.8	1.4
	RER <sub>max</sub>	-174	-187.4	-212.4	-247.3	-99.5
	MSI	-4583.7	-4203.1	-4535.1	-5907	-2902.3
	SV	-24.7	-69.3	-258.1	-398.9	-238.5
	TTP	-0.4	-4.9	4.1	8.6	5.2
<b>SD</b>	AUC <sub>total</sub>	567005.4	553515.1	1012102.6	1390920.8	581574.6
	AUC <sub>120</sub>	430902.2	461553.1	687007.9	778917.6	311762
	REE <sub>55</sub>	2.1	3.4	4.9	4.9	6.6
	RER <sub>max</sub>	689.9	564.9	640.3	743.7	545.3
	MSI	15632.8	13830.1	15379.2	16909.2	12445.6
	SV	1197.9	1085.6	1494.4	1476.7	1383.9
	TTP	9.6	18.9	30.3	26.2	14.1
<b>Min</b>	AUC <sub>total</sub>	-637654.5	-2100501.4	-3799368	-3916353.2	-560745.8
	AUC <sub>120</sub>	-611961.8	-1141252.5	-2041371.1	-1940052.2	-638829.1
	REE <sub>55</sub>	-0.6	-8	-14	-13.2	-6.1
	RER <sub>max</sub>	-1354.7	-1642.7	-1712.4	-1575.4	-930.3
	MSI	-31556.5	-38806.9	-38484.2	-37852.9	-22936
	SV	-2042.1	-2374.6	-4492.9	-2870.6	-3059.2
	TTP	-16	-52	-108	-44	-14
<b>Median</b>	AUC <sub>total</sub>	-189648.3	-235689.8	-341603	-87630.9	453726.6
	AUC <sub>120</sub>	107821.7	-65407.9	-171875.2	-169061.7	84052.9
	REE <sub>55</sub>	1.5	-0.3	-0.9	-1.3	-0.8
	RER <sub>max</sub>	-65.6	-78.6	-134.9	4.1	197.5
	MSI	-2297.5	-1477	-3279.8	-288.6	3892.7
	SV	-67.7	44.7	-303.9	-168.6	-101.7
	TTP	0	-3	0	1	1
<b>Max</b>	AUC <sub>total</sub>	1138545.6	905470	4553862.5	2092333.8	1076099.3
	AUC <sub>120</sub>	696806.5	721548.9	2557063.6	1166882.4	326291.4
	REE <sub>55</sub>	4.3	16.2	21.5	8.2	17.3
	RER <sub>max</sub>	695	736.2	2077.5	1021.1	448
	MSI	15282.4	17173.4	46616.2	23657.5	9297
	SV	1658.8	3454.2	5101.3	2898.9	2022.9
	TTP	12	37	119	85	31

Abbildung 29: Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $AUC_{total}$ ; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle ( $n = 20$ ); Verbesserung um mind. 1 Grad

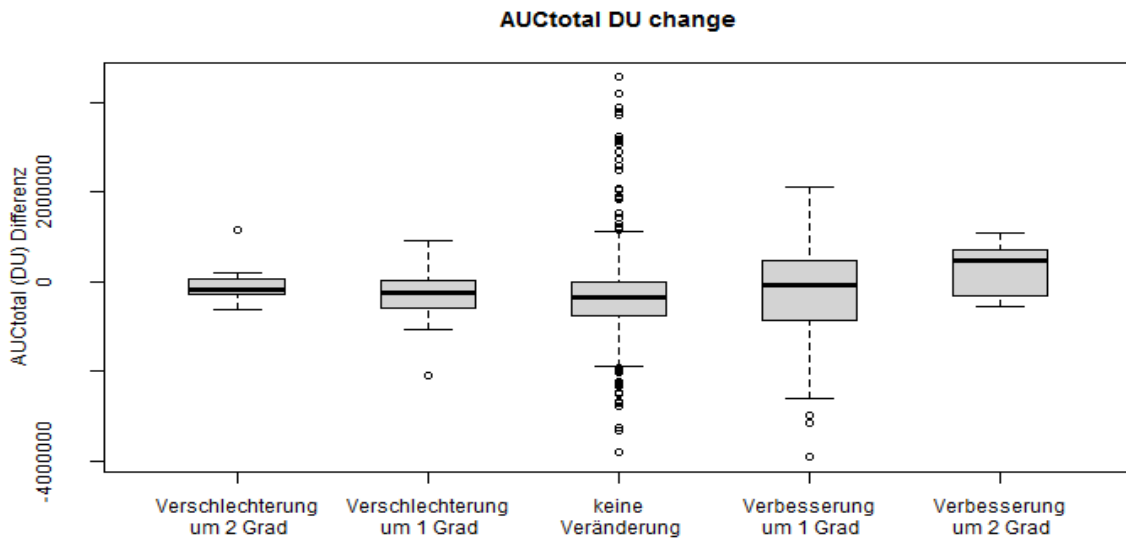


Abbildung 30: Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $AUC_{120}$ ; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle ( $n = 20$ ); Verbesserung um mind. 1 Grad

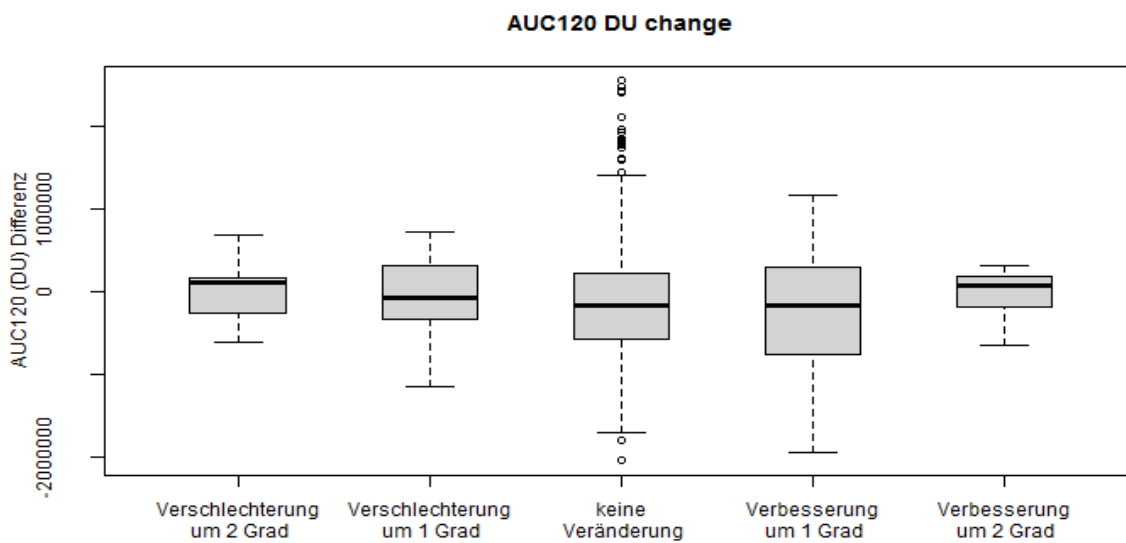


Abbildung 31: Boxplot Lage- und Streuungsmaß REE<sub>55</sub>; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad

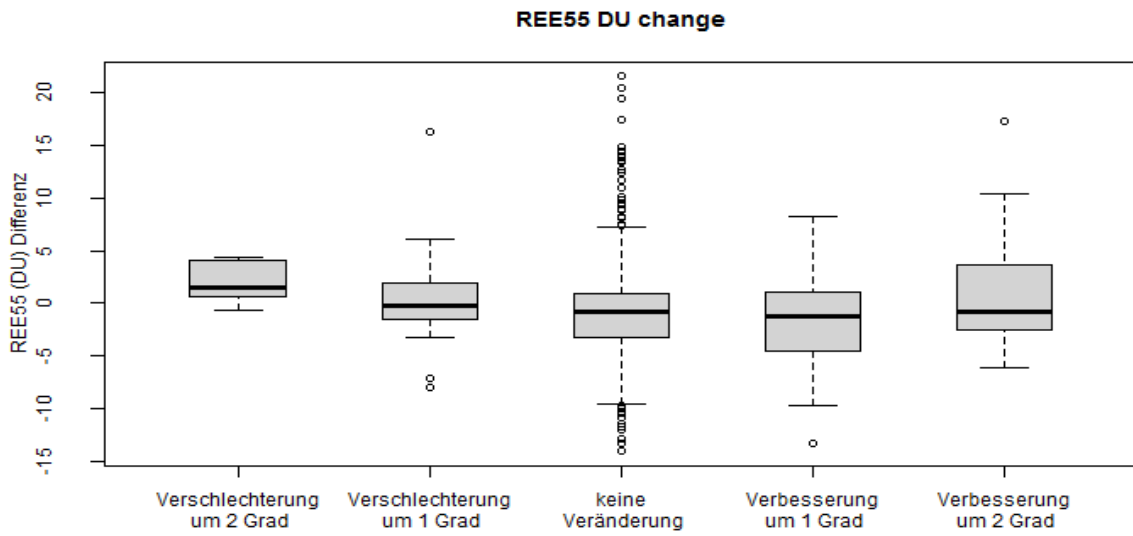


Abbildung 32: Boxplot Lage- und Streuungsmaß RER<sub>max</sub>; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad

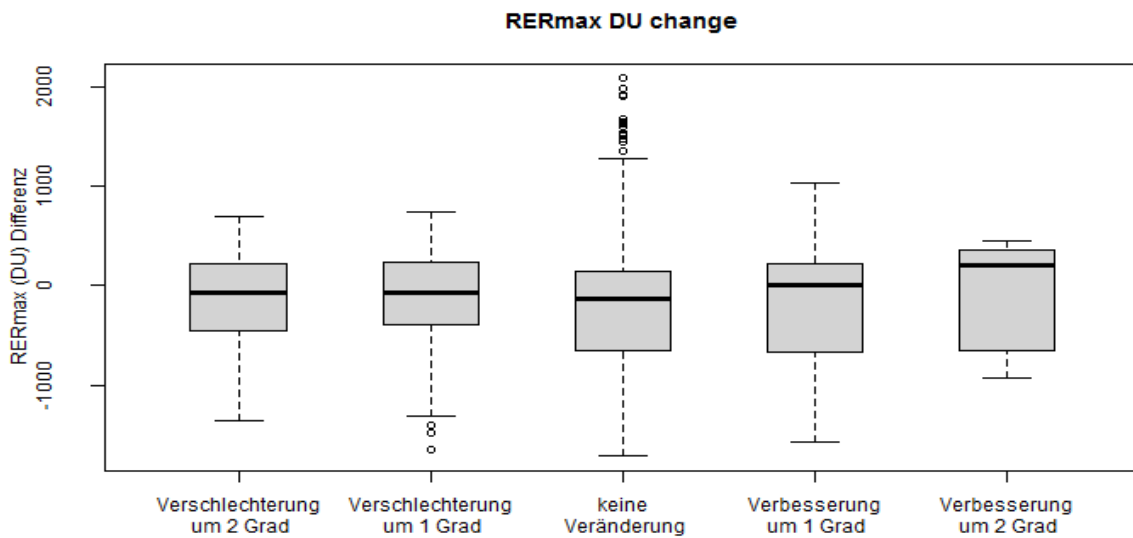


Abbildung 33: Boxplot Lage- und Streuungsmaß MSI; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad

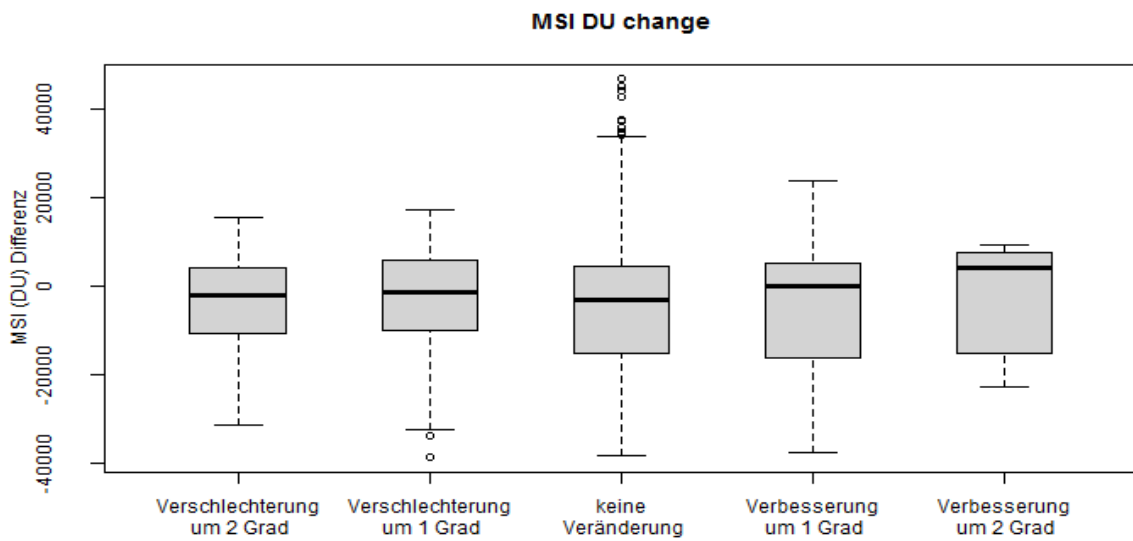


Abbildung 34: Boxplot Lage- und Streuungsmaß SV; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad

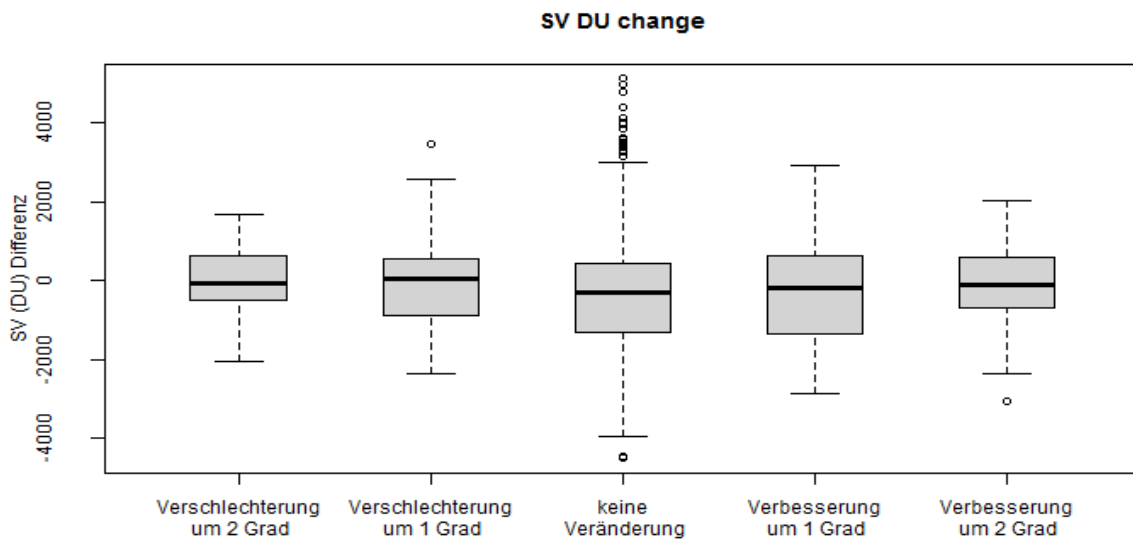
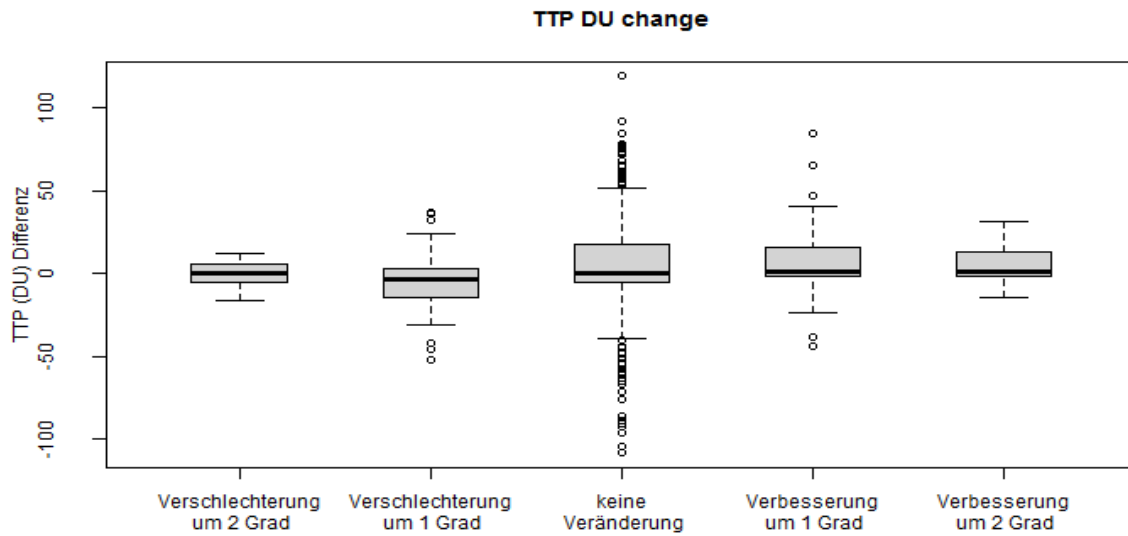


Abbildung 35: Boxplot Lage- und Streuungsmaß TTP; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad



Im Folgenden wird diese Analyse für die Untersuchungen im MRT durchgeführt:

Tabelle 27: Analyse der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; MRT quantitativ; Änderung um mind. 1 Grad (Change)

CHANGE	AUC <sub>total</sub>	AUC <sub>120</sub>	REE <sub>55</sub>	RER <sub>max</sub>	MSI	SV	TTP
AUC	0.63	0.595	0.494	0.528	0.647	0.488	0.489
LCL	0.479	0.461	0.364	0.401	0.498	0.419	0.404
UCL	0.78	0.728	0.624	0.655	0.796	0.557	0.575

Keiner der MRT-Parameter zeigt sich geeignet, eine Änderung der Synovitis-Aktivität um mindestens 1 Grad (Verbesserung oder Verschlechterung) zu erkennen, da alle LCL deutlich unter 0.5 liegen.



Abbildung 36: ROC-Kurven der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; MRT quantitativ; Änderung um mind. 1 Grad (Change)

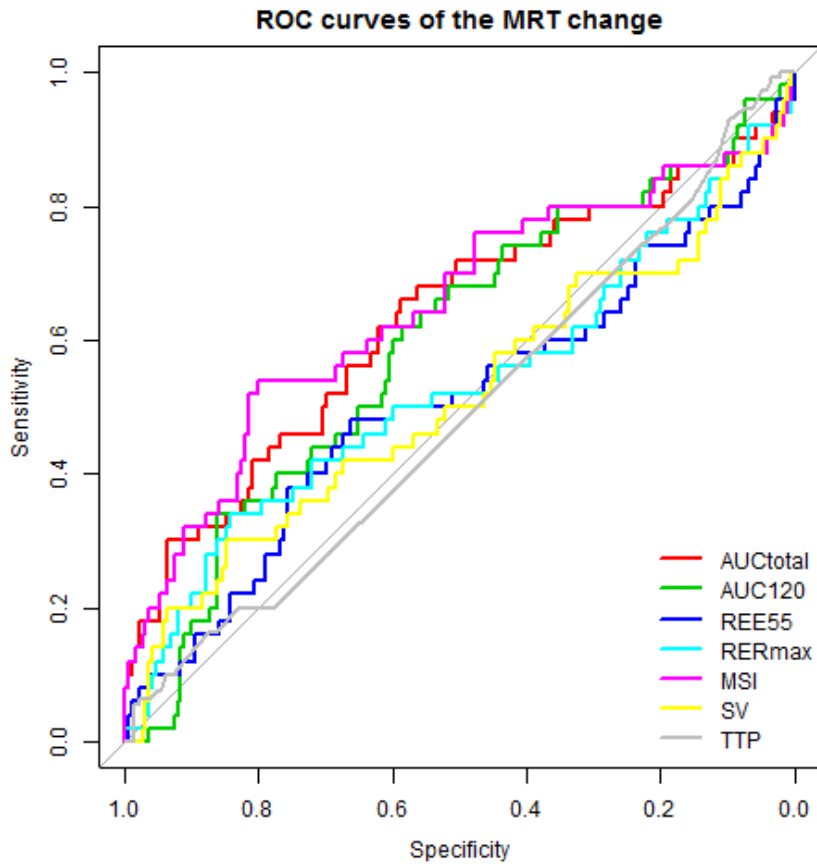
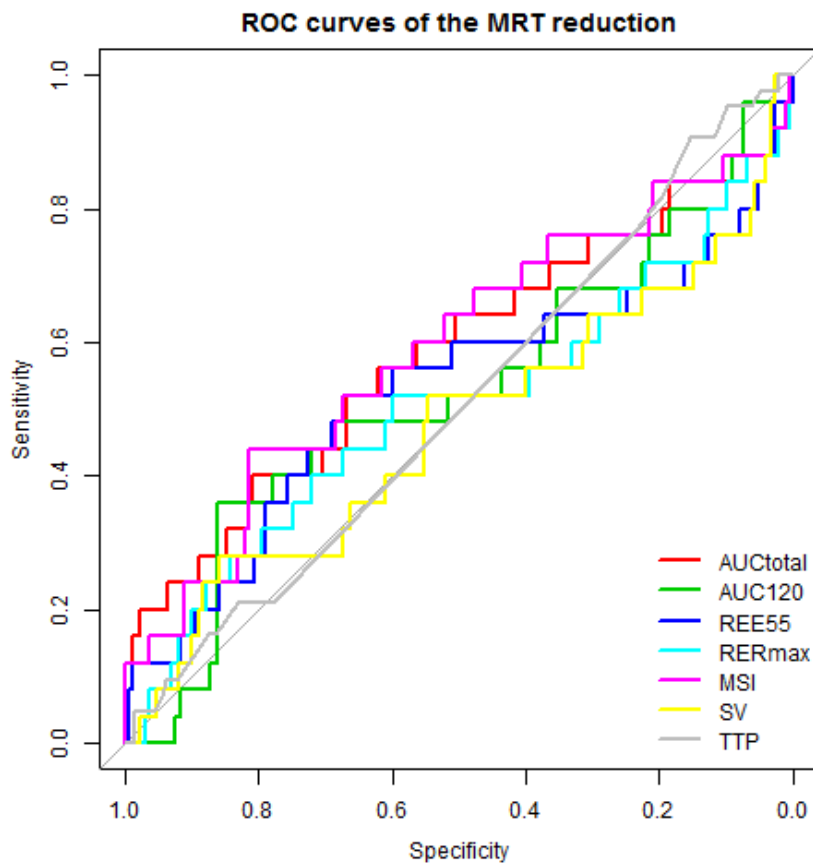


Tabelle 28: Analyse der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; MRT quantitativ; Verbesserung um mind. 1 Grad (Reduction)

<b>REDUCTION</b>	AUC <sub>total</sub>	AUC <sub>120</sub>	REE <sub>55</sub>	RER <sub>max</sub>	MSI	SV	TTP
AUC	0.584	0.523	0.475	0.5	0.591	0.47	0.508
LCL	0.382	0.336	0.29	0.345	0.4	0.339	0.428
UCL	0.786	0.711	0.659	0.656	0.782	0.601	0.588

Auch zur Erkennung einer reinen Verbesserung um mind. 1 Grad ist keiner der MRT-Parameter geeignet, da alle LCL deutlich unter 0.5 liegen.

Abbildung 37: ROC-Kurven der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; MRT quantitativ; Verbesserung um mind. 1 Grad (Reduction)



Aus den Analysen geht hervor, dass auch anhand der Änderung der quantitativen Werte des MRT kein Rückschluss auf das Ansprechen der Patienten auf eine Therapie gezogen werden kann. Weder ein Therapieansprechen noch eine Verschlechterung der Symptome lässt sich allein anhand der oben geprüften Parameter erkennen.

Tabelle 29: Lage- und Streuungsmaße; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufsuntersuchung (n = 20)

		Verschlechterung um 2 Grad	Verschlechterung um 1 Grad	keine Veränderung	Verbesserung um 1 Grad	Verbesserung um 2 Grad
<b>Mean</b>	AUC <sub>total</sub>	-57523	27045	-14576.3	-14208.4	87717.7
	AUC <sub>120</sub>	-7507.3	4917.5	-2161.4	-2606.5	9979.1
	REE <sub>55</sub>	-0.1	0	-0.1	-0.2	0.1
	RER <sub>max</sub>	-8.8	1.9	-3.6	-10.3	10.5
	MSI	-298.8	148.5	-75.9	-81.8	468.8
	SV	-1.3	0.3	0.2	-2.4	3.1
	TTP	-18.5	6.4	-2.1	3.4	2.4
<b>SD</b>	AUC <sub>total</sub>	222261	68347.1	63203.6	88563.5	53541.4
	AUC <sub>120</sub>	33906.3	9176.3	12252.5	14027.5	8739.1
	REE <sub>55</sub>	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4
	RER <sub>max</sub>	15.4	28.2	18.9	26.2	25.8
	MSI	1069.1	347.3	294.4	409.6	272.8
	SV	3.2	6.8	13	5.4	1.9
	TTP	23.6	34.9	35.1	40.2	11.8
<b>Min</b>	AUC <sub>total</sub>	-214685.3	-131434	-254289.8	-200960.9	24528.8
	AUC <sub>120</sub>	-31482.7	-16976.3	-35055.4	-32701.3	-2665
	REE <sub>55</sub>	-0.3	-0.6	-1.6	-1	-0.3
	RER <sub>max</sub>	-19.7	-68.8	-87.7	-72.1	-21.7
	MSI	-1054.7	-699.2	-1191.1	-1062.2	171.5
	SV	-3.6	-10.1	-22	-13.7	0.6
	TTP	-52.8	-48	-187.2	-105.6	-19.2
<b>Median</b>	AUC <sub>total</sub>	-57523	34327.6	-22532.1	-13774.5	94808.8
	AUC <sub>120</sub>	-7507.3	2087.2	-3127.1	-6752.8	12599.7
	REE <sub>55</sub>	-0.1	0	-0.1	-0.1	0.1
	RER <sub>max</sub>	-8.8	-0.9	-2.3	-6.9	15.5
	MSI	-298.8	225.5	-92.7	-47.5	483.1
	SV	-1.3	-0.5	-0.2	-1.8	3.2
	TTP	0	0	0	0	0
<b>Max</b>	AUC <sub>total</sub>	99639.3	131683.7	114316.6	124140.5	136724.6
	AUC <sub>120</sub>	16468.1	18327.4	19194.7	16674	17382
	REE <sub>55</sub>	0.1	0.6	0.6	0.4	0.6
	RER <sub>max</sub>	2.1	78.9	65.5	22.2	32.9
	MSI	457.2	562.1	549.6	624.8	737.5
	SV	1	17.6	168.1	7.9	5.2
	TTP	0	134.4	211.2	134.4	24

Abbildung 38: Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $AUC_{total}$ ; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle ( $n = 20$ ); Verbesserung um mind. 1 Grad

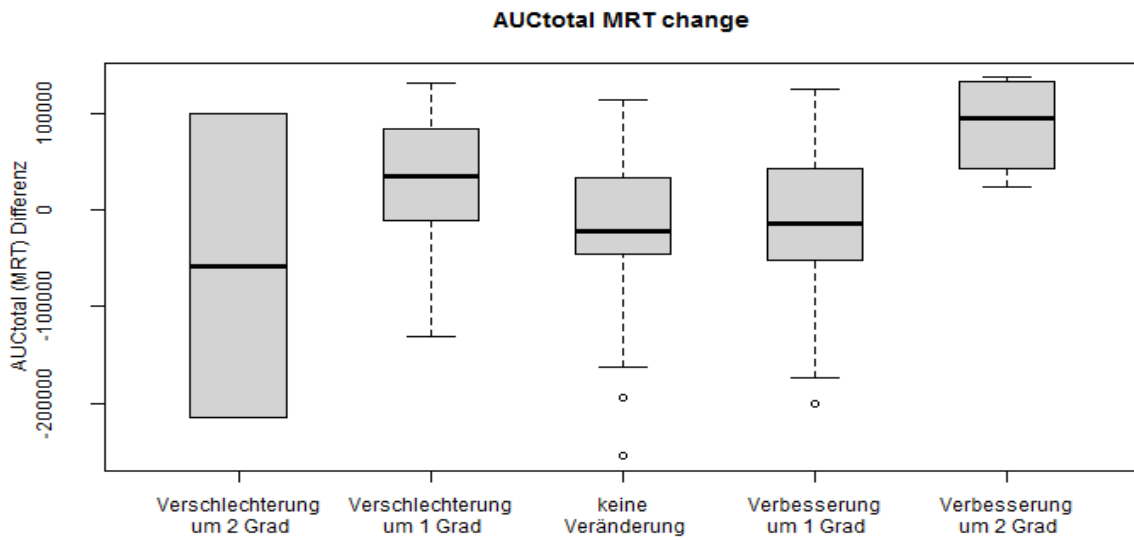


Abbildung 39: Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $AUC_{120}$ ; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle ( $n = 20$ ); Verbesserung um mind. 1 Grad

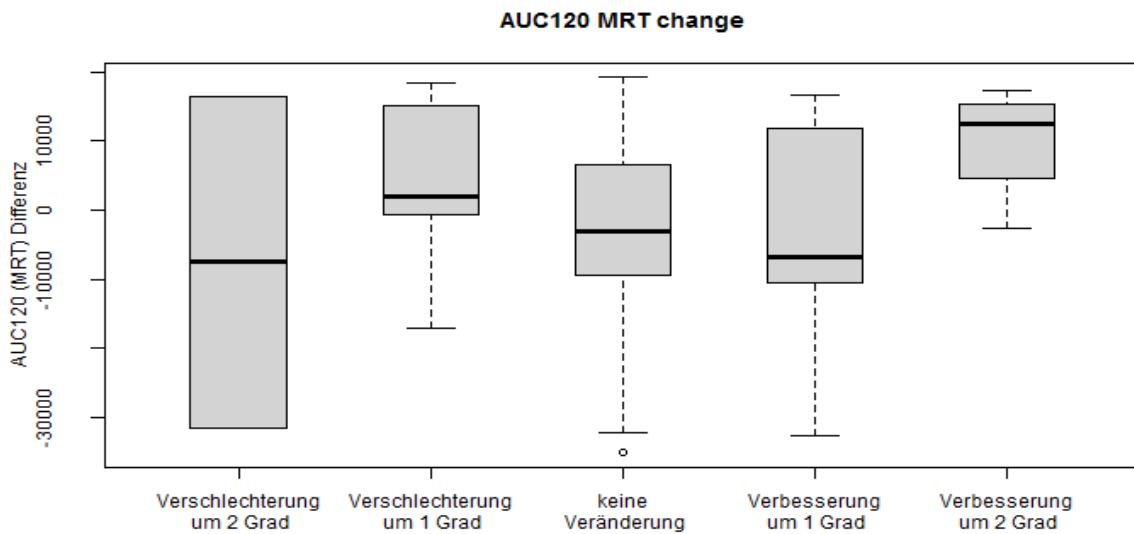


Abbildung 40: Boxplot Lage- und Streuungsmaß REE<sub>55</sub>; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad

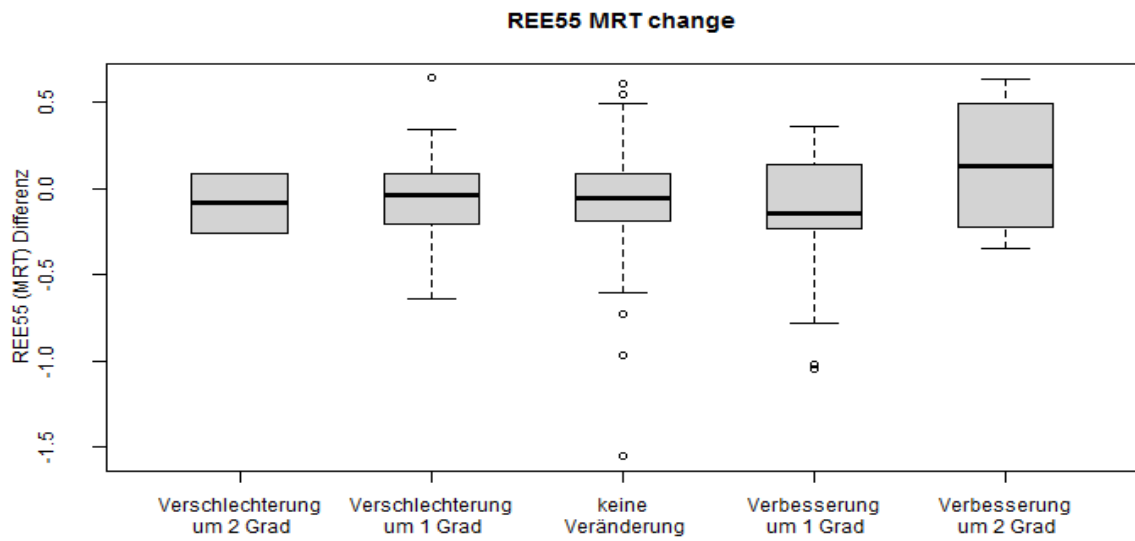


Abbildung 41: Boxplot Lage- und Streuungsmaß RER<sub>max</sub>; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad

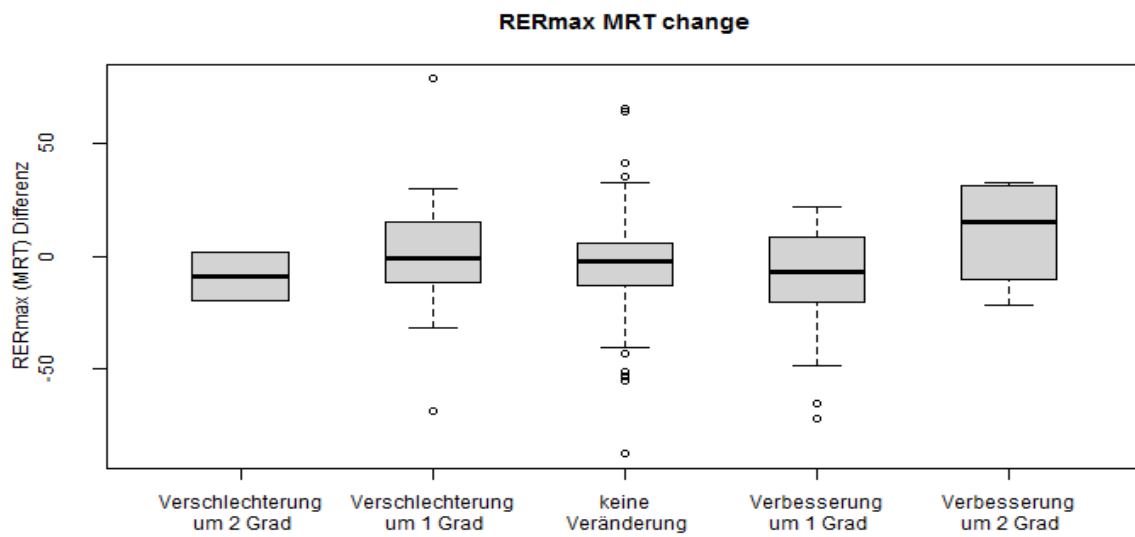


Abbildung 42: Boxplot Lage- und Streuungsmaß MSI; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad

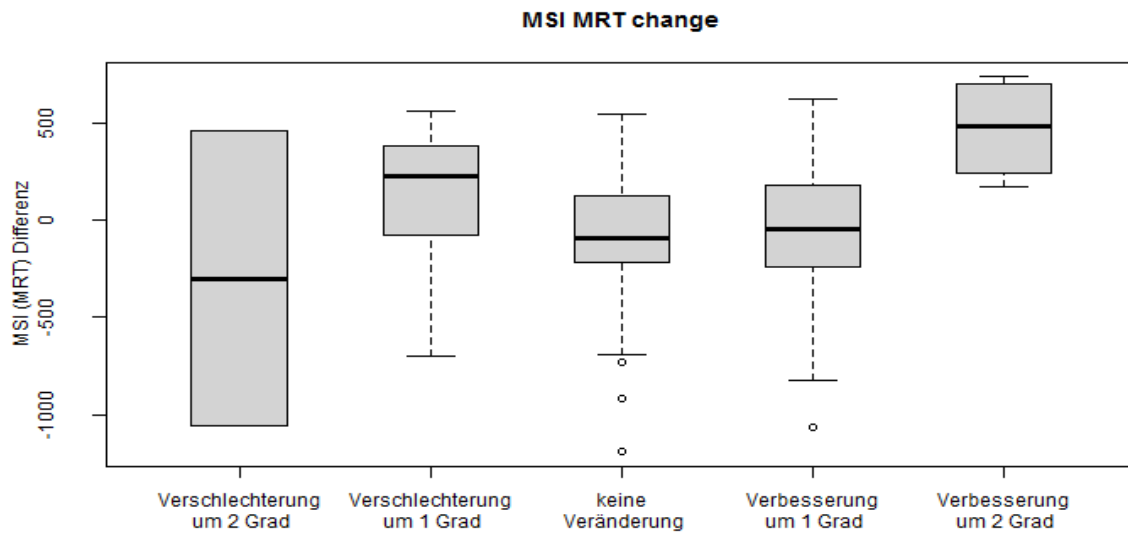


Abbildung 43: Boxplot Lage- und Streuungsmaß SV; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad

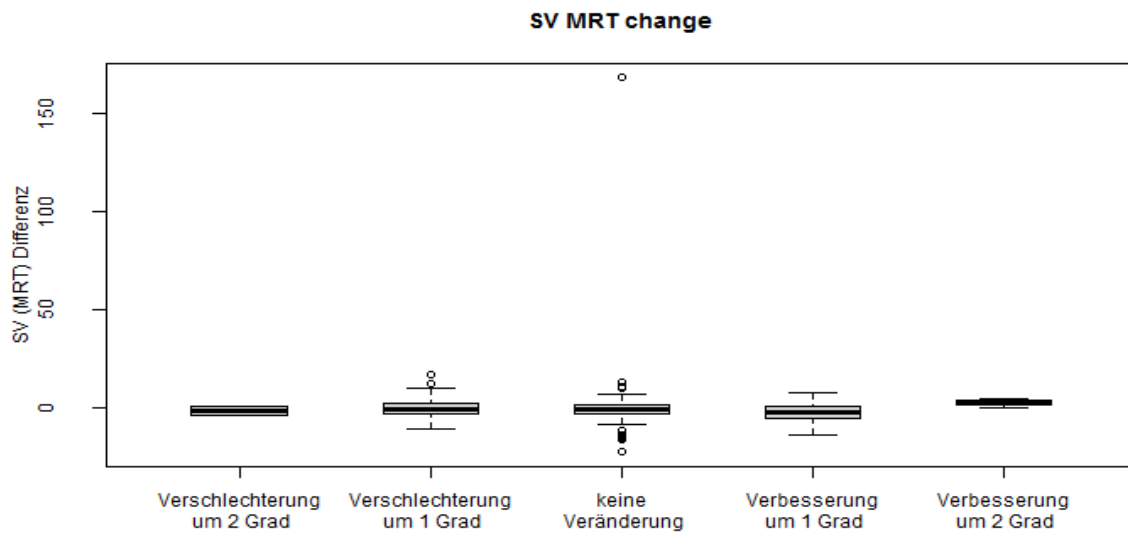
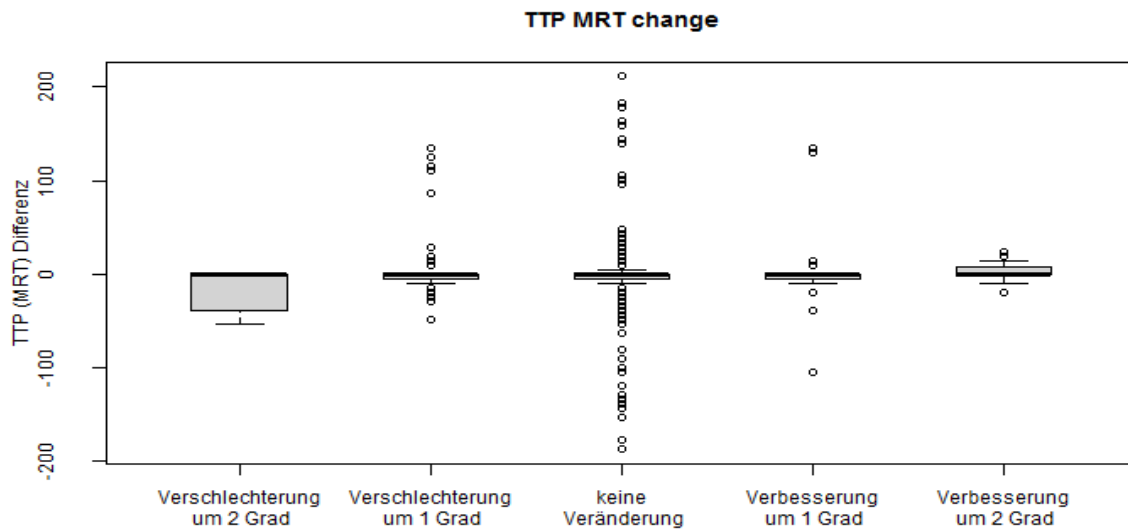


Abbildung 44: Boxplot Lage- und Streuungsmaß TTP; MRT quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad



#### 4.1.4.3. Observer-Vergleich PsA

Die Untersuchung der Finger- und Handgelenke mittels FOI ist im Vergleich zur Untersuchung mittels MRI eine Methode, die erst seit wenigen Jahren begann sich zu etablieren. Die Ergebnisse dieser Studie wurden von drei Radiologen unabhängig voneinander ausgewertet und die Synovitis in die Ausprägungen von „0“ bis „3“ eingeteilt. Um zu zeigen, ob die Ergebnisse der Radiologen untereinander konsistent waren, wurde ein Observer-Vergleich bezüglich des FOI durchgeführt.

Dabei wurden folgende Variablen verglichen:

OI V1 Synovitis (Observer 1)

OI V2 Synovitis (Observer 2)

OI V3 Synovitis (Observer 3)

Insgesamt liegen 1738 Beobachtungen aus Erst- und Verlaufsuntersuchung vor.

Tabelle 30: Paarweise Kreuztabelle Observer 1 vs. Observer 2; FOI semiquantitativ; Erst- und Verlaufsuntersuchung PsA

PsA Erst- und Verlaufsuntersuchung		Observer 2				Gesamt
		0	1	2	3	
Observer 1	0	1447 96,7%	45 3,0%	4 0,3%	0 0,0%	1496 86,1%
	1	53 54,1%	36 36,7%	7 7,1%	2 2,0%	98 5,6%
	2	8 8,2%	25 25,8%	47 48,5%	17 17,5%	97 5,6%
	3	0 0,0%	7 6,2%	20 42,6%	20 42,6%	47 2,7%
Gesamt		1508 86,8%	113 6,5%	78 4,5%	39 2,2%	1738

In  $1447+36+47+20=1550$  Fällen stimmen Observer 1 und 2 überein. Das entspricht 89,2%.

In  $45+7+17+53+25+20=167$  Fällen (9,6%) weichen die beiden Observer 1 und 2 um eine Einheit voneinander ab.

In  $4+2+8+7=21$  Fällen (1,2%) weichen die beiden Observer 1 und 2 mindestens 2 Einheiten voneinander ab.

Tabelle 31: Paarweise Kreuztabelle Observer 1 vs. Observer 3; FOI semiquantitativ; Erst- und Verlaufsuntersuchung PsA

PsA Erst- und Verlaufsuntersuchung		Observer 3				Gesamt
		0	1	2	3	
Observer 1	0	1387 92,7%	94 6,3%	12 0,8%	3 0,2%	1496 86,1%
	1	55 56,1%	28 28,6%	12 12,2%	3 3,1%	98 5,6%
	2	15 15,5%	26 26,8%	34 35,1%	22 22,7%	97 5,6%
	3	1 2,1%	1 2,1%	18 38,3%	27 57,4%	47 2,7%
Gesamt		1458 83,9%	149 8,6%	76 4,4%	55 3,2%	1738

In  $1387+28+34+27=1476$  Fällen (84,9%) stimmen Observer 1 und 3 überein.



In  $94+12+22+55+26+18=227$  Fällen (13,1%) weichen die beiden Observer 1 und 3 um eine Einheit voneinander ab.

In  $12+3+3+15+1+1=35$  Fällen (2,0%) weichen die beiden Observer 1 und 3 um mindestens 2 Einheiten voneinander ab.

Tabelle 32: Paarweise Kreuztabelle Observer 2 vs. Observer 3; FOI semiquantitativ; Erst- und Verlaufsuntersuchung PsA

PsA Erst- und Verlaufsuntersuchung		Observer 3				Gesamt
		0	1	2	3	
Observer 2	0	1402 93,0%	89 5,9%	12 0,8%	5 0,3%	1508 86,8%
	1	48 42,5%	46 40,7%	14 12,4%	5 4,4%	113 6,5%
	2	7 9,0%	14 17,9%	41 52,6%	16 20,5%	78 4,5%
	3	1 2,6%	0 0,0%	9 23,1%	29 74,4%	39 2,2%
Gesamt		1458 83,9%	149 8,6%	76 4,4%	55 3,2%	1738

In  $1402+46+41+29=1518$  Fällen (87,3%) stimmen die beiden Observer 2 und 3 überein.

In  $89+14+16+48+14+9=190$  Fällen (10,9%) weichen die beiden Observer 2 und 3 um eine Einheit voneinander ab.

In  $12+5+5+7+1=30$  Fällen (1,7%) weichen die beiden Observer 2 und 3 mindestens um 2 Einheiten voneinander ab.

Damit weisen die Observer 1 und 2 die größte Übereinstimmung auf.

Um zu zeigen, wie sich die Ergebnisse der drei Untersucher des FOI im Vergleich zum MRT darstellen, wurde ein Observer-Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt:

Tabelle 33: Observer-Vergleich FOI vs. MRT; semiquantitativ; Erst- und Verlaufsuntersuchung PsA

		MRT		Gesamt
		gesund	Synovitis	
Übereinstimmung der Observer im FOI	alle 3 einig	1353 88,5%	159 75,7%	1512 87,0%
	mindestens eine Abweichung	92 6,0%	51 24,3%	116 6,7%
Gesamt		1528 87,9%	210 12,1%	1738

Der Chi-Quadrat-Test ergab eine Testgröße von  $\chi^2 = 26,88$  mit 2 df, p-Wert  $< 0.0001$ .

Daraus ergibt sich, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Übereinstimmung und dem Status des Goldstandards besteht.

Ist der Patient laut MRT semiquantitativ gesund, so ist die Wahrscheinlichkeit für eine absolute Übereinstimmung zwischen den Observer – Beurteilungen 88,5%.

Ist der Patient laut MRT semiquantitativ erkrankt, so ist die Wahrscheinlichkeit für eine absolute Übereinstimmung zwischen den Observer – Beurteilungen 75,5%.

Damit ist die Wahrscheinlichkeit für eine absolute Übereinstimmung zwischen den Observer-Beurteilungen bei gesund-klassifizierten Gelenken signifikant größer als wenn der Patient laut MRT als Goldstandart erkrankt ist, also eine Synovitis hat.

Bei der Beurteilung des FOI durch die Observer ist die Wahrscheinlichkeit also kleiner, dass erkrankte Gelenke im MRT auch als erkrankte Gelenke im FOI detektiert werden, folglich werden teils im MRT erkrankte Gelenke durch die Observer im FOI als gesund verifiziert.

## **4.2. Osteoarthrose**

### **4.2.1. Epidemiologische und krankheitsbezogene Daten OA**

Bei den Patienten mit Osteoarthrose (OA) bestand das Kollektiv aus 15 Patienten, davon 12 Frauen (80,0%) und 3 Männern (20,0%). Das mittlere Alter betrug 68 Jahre. Die Erhebung der klinischen Daten der Patienten erfolgte durch einen erfahrenen Rheumatologen. Eine Übersicht der epidemiologischen Daten wird in Tabelle 34 dargestellt.

Die BSG war insgesamt mäßig erhöht (bei 7 Patienten innerhalb der ersten Stunde mit  $< 11$  mm bei Frauen und  $< 8$  mm bei Männern nicht erhöht), das CrP war ebenfalls mäßig erhöht (bei 11 Patienten mit einem Wert von  $< 0,5$  mg/dl definitionsgemäß nicht erhöht). Bei 3 von 15 Patienten konnten Antikörper gegen cyclische citrullinierte Proteine (ACPA) nachgewiesen werden, der Rheumafaktor (RF) war bei 2 von 15 Patienten vorhanden. Die Krankheitsaktivität – ermittelt durch DAS 28-BSG und DAS 28-CrP – ist als mittelgradig einzustufen. Bezieht man die distalen Interphalangealgelenke (DIP) in die Berechnung mit ein, ergibt sich ein abgewandelter DAS 28-DIP-Wert, der ebenso als mittelgradig zu bewerten ist. Der HAQ-Score ergab im Mittel mit  $< 1$  (0,74) geringgradige Funktionseinschränkungen, 2 Patienten wurden als mittel- und 1 Patient als hochgradig in der Bewegungsfunktion eingeschränkt ermittelt. Anhand des FFbH wurde die Funktionseinschränkung mit 74% ebenso mit mäßig eingestuft, bei 4 Patienten ergab sich eine klinisch relevante Funktionseinschränkung mit einem Wert  $< 60\%$ . Der Tender Joint Count (TJC) ergab im Mittel 4,54 und der Swollen Joint Count (SJC) 5,46 betroffene Gelenke. Sowohl im Clinical Disease Activity Index (CDAI) als auch im Simple Disease Activity Index (SDAI) wurde die Krankheitsaktivität mit 7,78 (CDAI  $< 10$ ) bzw. 10,50 (SDAI  $< 11$ ) Punkten noch als geringgradig eingestuft.

Tabelle 34: Epidemiologische Daten. Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)

OA Gesamtkollektiv	Erstuntersuchung, n = 15				
	Mi	Stabw.	Median	Min	Max
Alter in a	68,53	7,68	68,00	52,00	83,00
BSG in mm	17,47	13,99	12,00	4,00	53,00
CrP in mg/dl	1,11	2,63	0,30	0	10,40
RF in IU/ml	3,60	9,97	0	0	35,00
ACPA in RE/ml	0,40	0,91	0	0	3,00
DAS28 BSG (0-9,4)	4,02	1,04	4,24	2,09	5,43
DAS28 + DIP BSG (0-9,4)	4,21	1,00	4,24	2,74	5,71
DAS28 CRP (0-9,4)	3,29	1,07	3,48	1,55	4,88
DAS28 + DIP CRP (0-9,4)	3,47	1,07	3,49	1,66	5,20
HAQ	0,68	0,75	0,50	0	2,25
FFbH	74,00	21,95	80,50	39,00	100,00
SDAI (0-86)	10,50	6,89	8,05	5,40	20,50
CDAI (0-76)	7,78	2,32	7,80	5,40	10,10
VAS – Patient in mm	58,62	26,49	60,00	5,00	100,00
VAS – Schmerz in mm	34,20	27,09	33,00	0	75,00
VAS – Arzt in mm	17,00	5,72	16,50	11,00	24,00
Morgensteifigkeit in h	0,38	0,70	0	0	2,50
Therapiedauer in a (alle Patienten)	0,16	0,29	0	0	1,00
Therapiedauer in a (Pat. Unter Therapie)	0,48	0,32	0,50	0,17	1,00
CE (geschwollen oder Schmerz)	7,77	6,31	7,00	1,00	20,00
TJC (0-28)	4,77	5,40	2,00	0	18,00
SJC (0-28)	5,38	4,77	4,00	0	15,00

**DAS 28:** Remission: < 2,6      niedrig:  $\geq 2,6$  und < 3,2      moderat:  $\geq 3,2$  und < 5,1      hoch:  $\geq 5,1$

**SDAI:** Remission:  $\leq 3,3$       niedrig: > 3,3 und  $\leq 11$       moderat: > 11 und  $\leq 26$       hoch: > 26

**CDAI:** Remission:  $\leq 2,8$       niedrig: 2,8 und  $\leq 10$       moderat: > 10 und  $\leq 22$       hoch: > 22

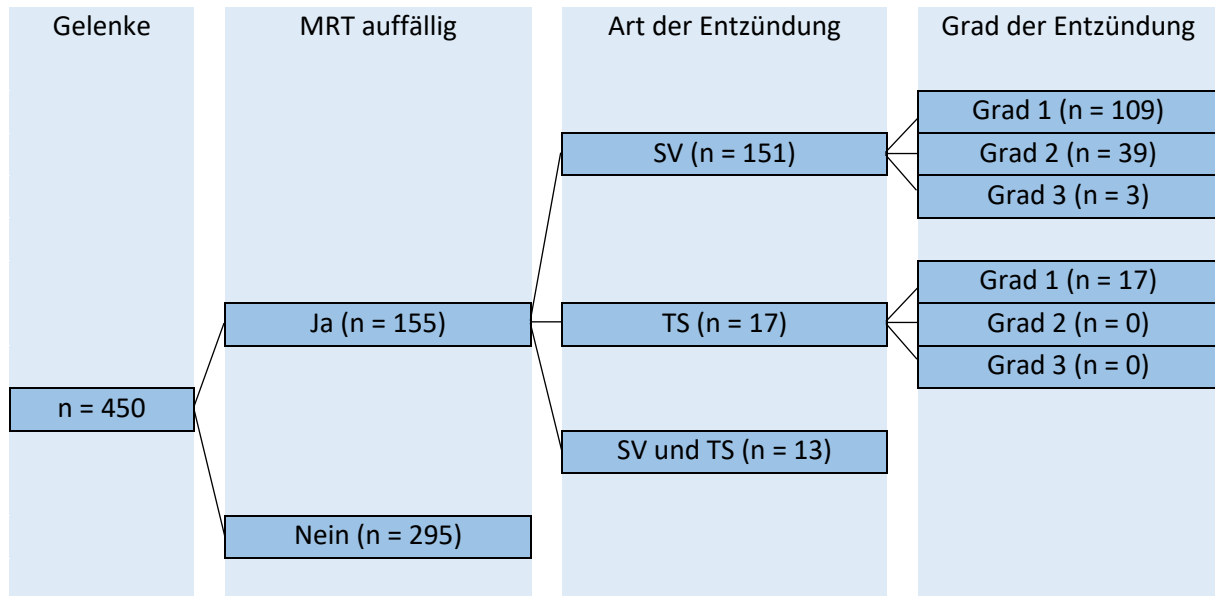
Bei dem Patientenkollektiv mit Osteoarthritis waren 10 Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung Therapie-naiv ohne orale Medikation. Zwei Patienten nahmen nicht steroidale Antirheumatika ein (12 Monate und 6 Monate), je 1 Patient TNF-alpha-Inhibitoren (6 Monate), Methotrexat (3 Monate) und Kortison (9 Wochen).

Die Verlaufskontrolle wurde bei 4 Patienten durchgeführt.

## 4.2.2. MRT semiquantitative Auswertung OA

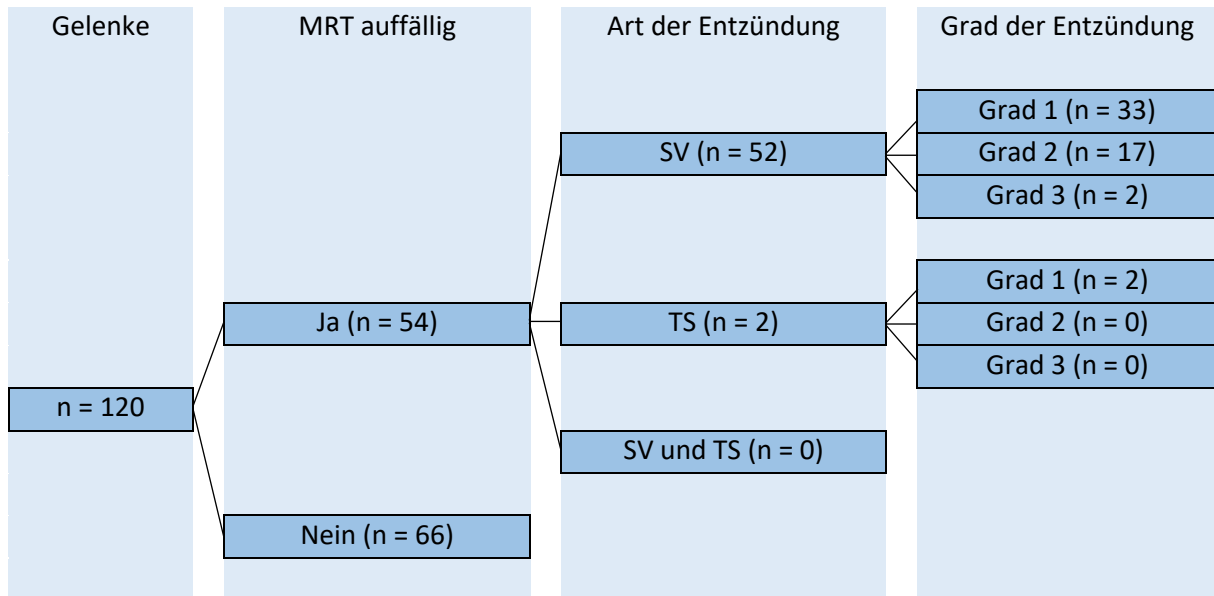
In den Abbildungen 45-47 werden die Verteilung der MRT-Befunde unter Berücksichtigung von Synovitis und Tenosynovitis dargestellt:

Abbildung 45: MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv OA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)



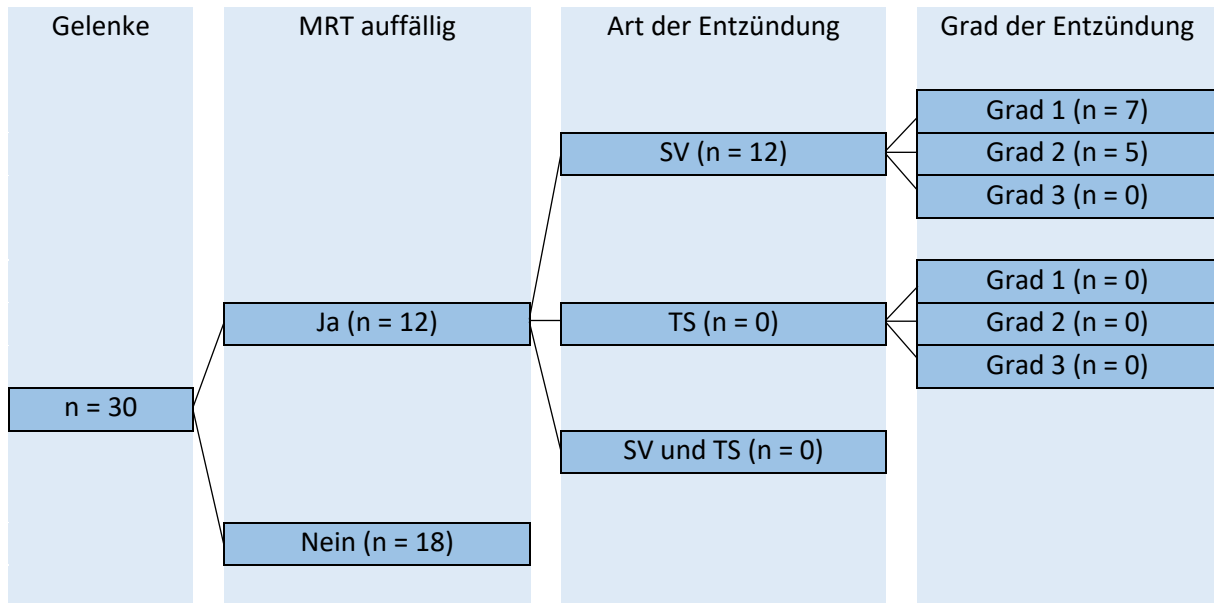
Von insgesamt 450 Gelenken der Gruppe Osteoarthrose Erstuntersuchung waren 155 (34,4%) im MRT auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Von diesen 155 Gelenken wurden 151 (97,4%) als Synovitis gewertet. 109 (72,1%) dieser 151 Gelenke wiesen eine Synovitis Grad 1, 39 (25,8%) eine Synovitis Grad 2 und 3 (2,0%) eine Synovitis Grad 3 auf. 17 Gelenke wiesen eine Tenosynovitis auf. Jedes (100%) dieser 10 Gelenke zeigten eine Grad 1 Tenosynovitis. Bei 13 Gelenken (3 MCP; 9 PIP; 1 DIP) wurde sowohl eine Synovitis als auch eine Tenosynovitis beschrieben.

Abbildung 46: MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv OA; Verlaufsuntersuchung (n = 4)



Von insgesamt 120 Gelenken der Gruppe Osteoarthrose Verlaufskontrolle 1 waren 54 (45,0%) im MRT auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Von diesen 54 Gelenken wurden 52 (96,3%) als Synovitis gewertet. 33 (63,5%) dieser 52 Gelenke wiesen eine Synovitis Grad 1, 17 (32,7%) eine Synovitis Grad 2 und 2 (3,7%) eine Synovitis Grad 3 auf. 2 Gelenke wiesen eine Tenosynovitis auf. Jedes (100%) dieser 2 Gelenke zeigten eine Grad 1 Tenosynovitis (1 x MCP und 1 x PIP). Bei keinem wurde sowohl eine Synovitis als auch eine Tenosynovitis beschrieben.

Abbildung 47: MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv OA; gesamtes Kollektiv; Verlaufsuntersuchung 2 (n = 1)

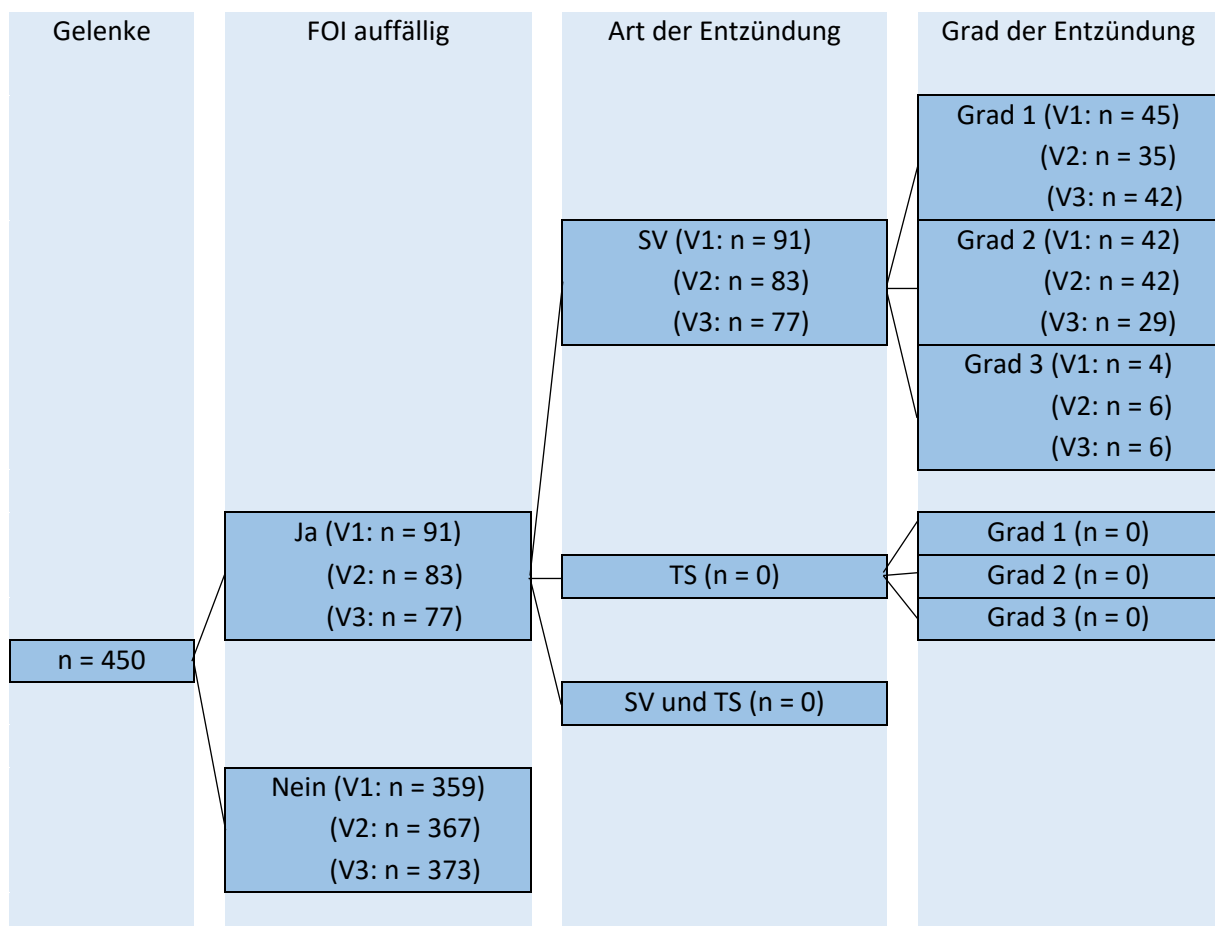


Von insgesamt 30 Gelenken der Gruppe Osteoarthrose Verlaufskontrolle 2 waren 12 (40,0%) im MRT auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Von diesen 12 Gelenken wurden 12 (100%) als Synovitis gewertet. 7 (58,3%) dieser 12 Gelenke wiesen eine Synovitis Grad 1, 5 (41,7%) eine Synovitis Grad 2 und keines eine Synovitis Grad 3 auf. Kein Gelenk wies eine Tenosynovitis auf.

### 4.2.3. FOI semiquantitative Auswertung OA

In den folgenden Abbildungen werden die FOI-Befunde der drei verschiedenen Untersucher unter Berücksichtigung von Synovitis und Tenosynovitis dargestellt:

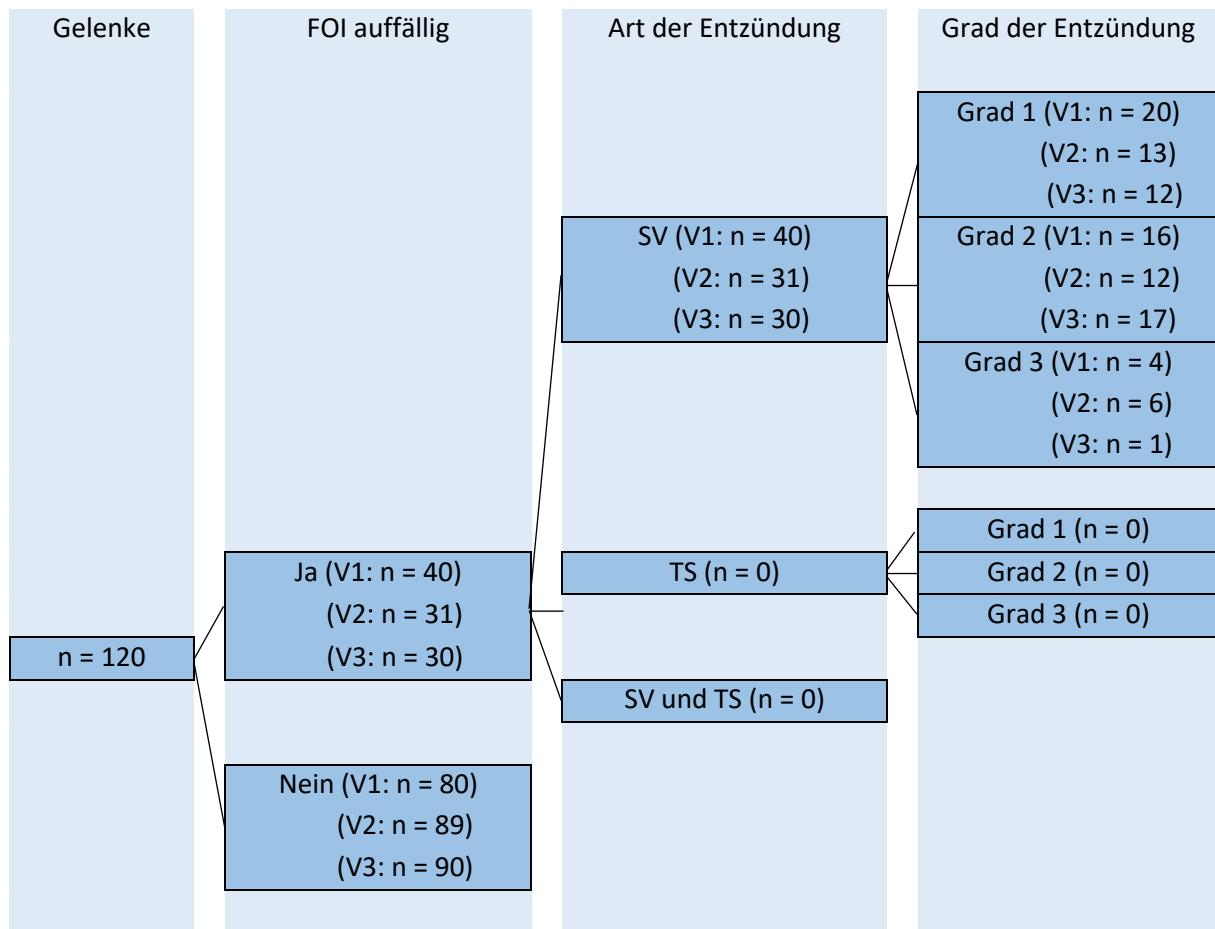
Abbildung 48: FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv OA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)



Von insgesamt 450 Gelenken der Gruppe Osteoarthrose Erstuntersuchung waren je nach Untersucher 77, 83 bzw. 91 (17,1%, 18,4% bzw. 20,2%) im FOI auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Davon wurden alle als Synovitis gewertet. Kein Gelenk wies eine Tenosynovitis auf.

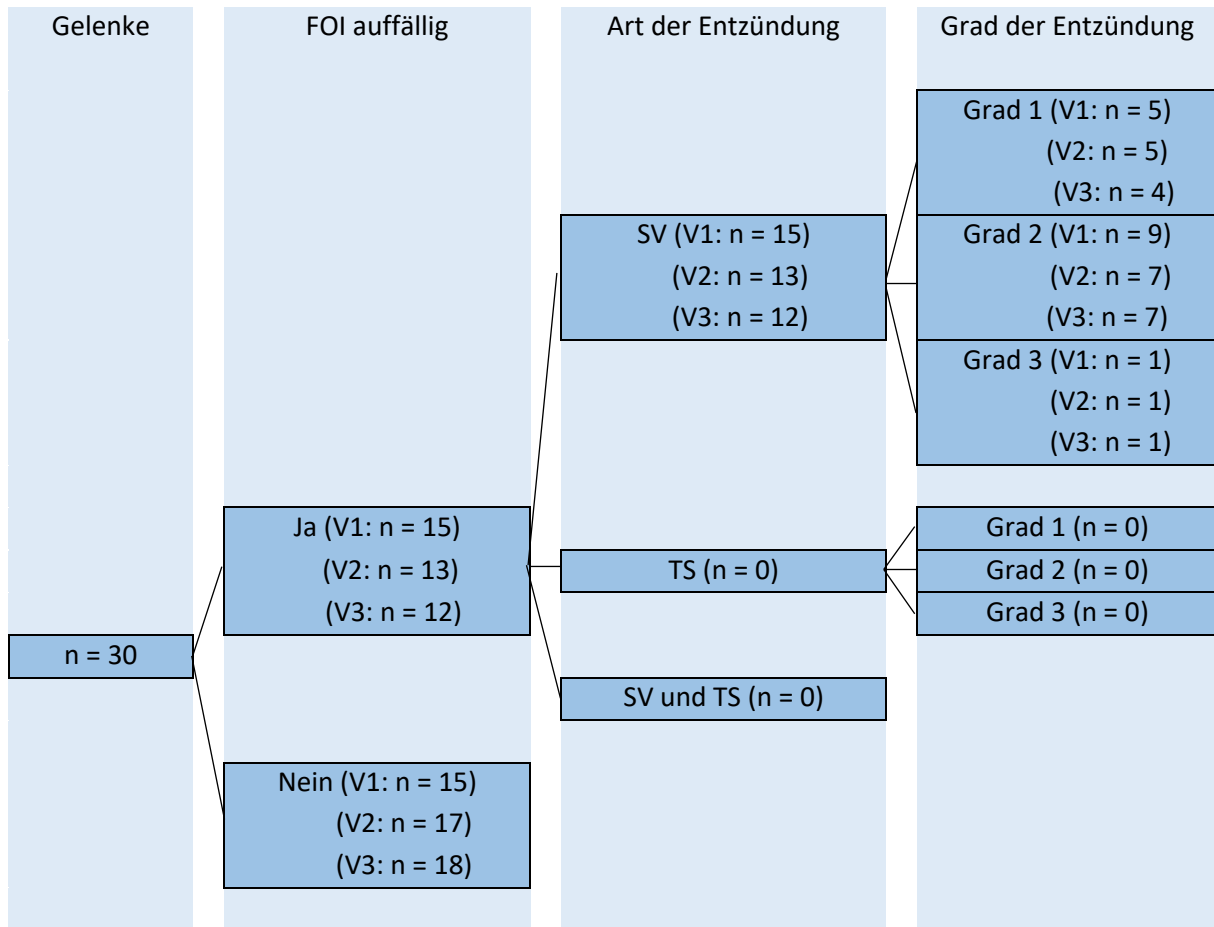


Abbildung 49: FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv OA; gesamtes Kollektiv; Verlaufsuntersuchung I (n = 4)



Von insgesamt 120 Gelenken der Gruppe Osteoarthrose Verlaufsuntersuchung waren je nach Untersucher 30, 31 bzw. 40 (25,0%, 25,8% bzw. 33,3%) im FOI auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Davon wurden alle als Synovitis gewertet. Kein Gelenk wies eine Tenosynovitis auf.

Abbildung 50: FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung; Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv OA; gesamtes Kollektiv; Verlaufsuntersuchung 2 (n = 1)



Von insgesamt 30 Gelenken der Gruppe Osteoarthrose Verlaufsuntersuchung waren je nach Untersucher 12, 13 bzw. 15 (40,0%, 43,3% bzw. 50,0%) im FOI auffällig (Tenosynovitis oder Synovitis). Davon wurden alle als Synovitis gewertet. Kein Gelenk wies eine Tenosynovitis auf.

In den Tabellen 35 bis 37 wird die Verteilungen der Entzündungsaktivitäten im MRT mit den Ergebnissen der drei verschiedenen Untersucher des FOI nach Gelenkgruppen verglichen.

Tabelle 35: Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)

		Vergleich Entzündungsaktivität Synovitis OA Erstuntersuchung (n = 15)															
		Grad 0				Grad 1				Grad 2				Grad 3			
Gelenk	Anzahl	MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI		
			V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3
DIP	120	108	114	113	115	8	1	3	4	4	5	4	1	0	0	0	0
PIP	120	63	77	83	81	33	21	15	24	21	21	21	14	3	1	0	1
MCP	150	86	122	125	129	54	17	11	9	10	10	11	11	0	1	3	1
HW	30	3	18	17	18	18	4	5	5	5	6	5	3	4	2	3	4
IP	30	19	28	29	30	8	2	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt:	450	279	359	367	373	121	45	35	42	43	42	42	29	7	4	6	6

In der Erstuntersuchung der Osteoarthritis wurden im MRT 171 Synovitiden (Grad 1: n=121, Grad 2: n=43, Grad 3: n=7) erkannt. Auswerter 1 identifizierte im FOI 81 Synovitiden (Grad 1: n=45, Grad 2: n=42, Grad 3: n=4), Auswerter 2: 83 Synovitiden (Grad 1: n=35, Grad 2: n=42, Grad 3: n=6) und Auswerter 3: 77 Synovitiden (Grad 1: n=42, Grad 2: n=29, Grad 3: n=6).

Tabelle 36: Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Verlaufsuntersuchung 1 (n = 4)

		Vergleich Entzündungsaktivität Synovitis OA Verlaufsuntersuchung 1 (n = 4)															
		Grad 0				Grad 1				Grad 2				Grad 3			
Gelenk	Anzahl	MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI		
			V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3
DIP	32	30	31	31	31	2	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
PIP	32	6	8	14	13	13	13	8	10	11	10	10	9	2	1	0	0
MCP	40	23	31	34	36	13	7	5	2	4	2	1	2	0	0	0	0
HW	8	0	2	2	2	6	0	0	0	2	3	0	5	0	3	6	1
IP	8	4	8	8	8	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt:	120	63	80	89	90	36	20	13	12	19	16	12	17	2	4	6	1

In der ersten Verlaufskontrolle der Osteoarthritis wurden im MRT 57 Synovitiden (Grad 1: n=36, Grad 2: n=19, Grad 3: n=2) erkannt. Auswerter 1 identifizierte im FOI 40 Synovitiden (Grad 1: n=20, Grad 2: n=16, Grad 3: n=4), Auswerter 2: 31 Synovitiden (Grad 1: n=13, Grad 2: n=12, Grad 3: n=6) und Auswerter 3: 30 Synovitiden (Grad 1: n=12, Grad 2: n=17, Grad 3: n=1).

Tabelle 37: Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Verlaufskontrolle 2 (n = 1)

		Vergleich Entzündungsaktivität Synovitis OA Verlaufskontrolle 2 (n = 1)															
		Grad 0				Grad 1				Grad 2				Grad 3			
		MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI			MRT	FOI		
Gelenk	Anzahl		V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3		V1	V2	V3
DIP	8	8	6	8	8	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PIP	8	4	2	3	3	3	3	4	4	1	3	1	1	0	0	0	0
MCP	10	5	5	4	5	3	0	1	0	2	5	5	5	0	0	0	0
HW	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	0	1	1	1
IP	2	0	2	2	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt:	30	17	15	17	18	7	5	5	4	6	9	7	7	0	1	1	1

In der zweiten Verlaufskontrolle der Osteoarthritis wurden im MRT 13 Synovitiden (Grad 1: n=7, Grad 2: n=6, Grad 3: n=0) erkannt. Auswerter 1 identifizierte im FOI 17 Synovitiden (Grad 1: n=5, Grad 2: n=9, Grad 3: n=1), Auswerter 2: 13 Synovitiden (Grad 1: n=5, Grad 2: n=7, Grad 3: n=1) und Auswerter 3: 12 Synovitiden (Grad 1: n=4, Grad 2: n=7, Grad 3: n=1).

Wie bei dem Kollektiv der Psoriasisarthritis wurde bei dem Kollektiv Osteoarthritis das Optical Imaging in Hinsicht auf Sensitivität, Spezifität, positiv prädikativem Wert (PPV) und negativ prädikativem Wert (NPV) eine Synovitis zu erkennen mit der Referenzmethode MRT verglichen.

In der Gruppe der Osteoarthritis Erstuntersuchung bildeten 15 Patienten das Kollektiv.

Abbildung 51: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV. Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=15, 450 Gelenke)

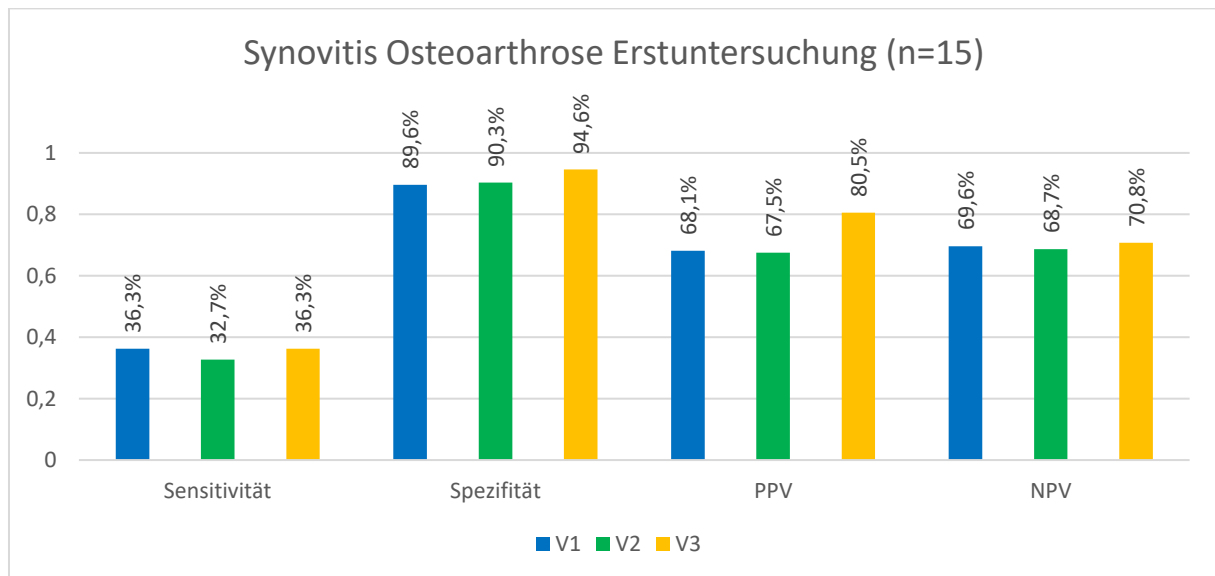


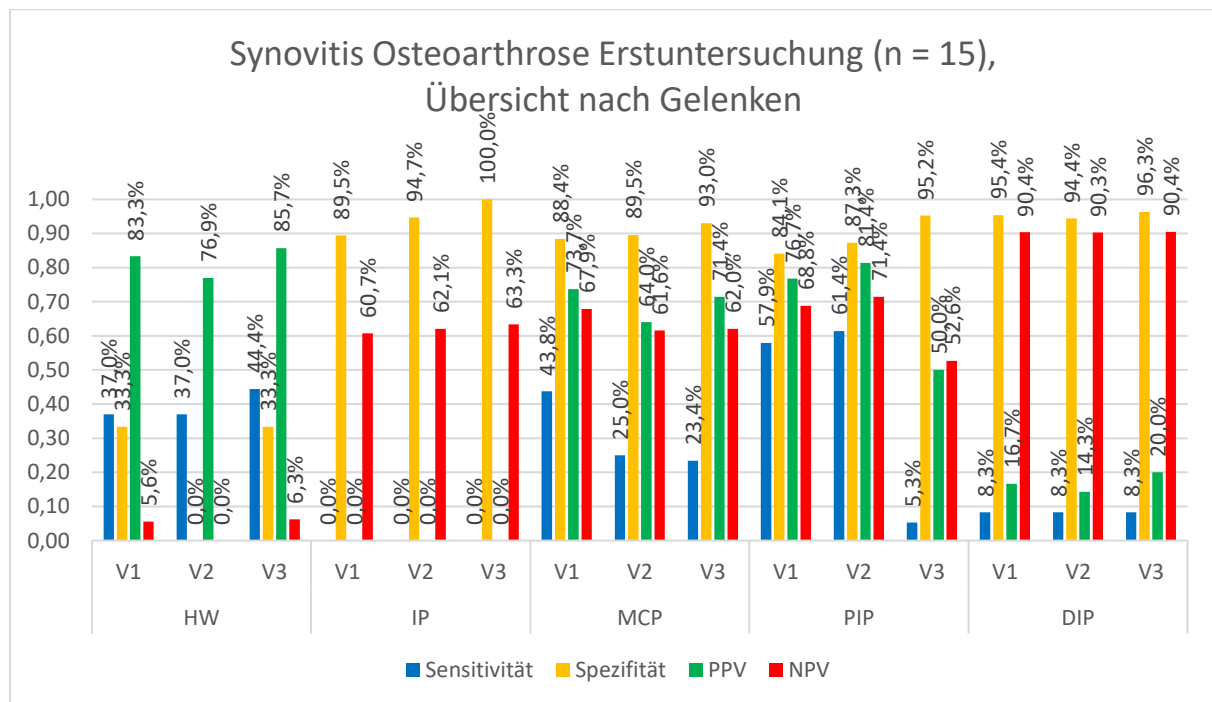
Tabelle 38: Vier-Felder-Tafel: Sensitivität, Spezifität MRT vs. Untersucher 1-3 FOI. Kollektiv Osteoarthritis; Erstuntersuchung (n=15, 450 Gelenke)

	MRT +	MRT -	
FOI 1+	62	29	91
FOI 1-	109	250	359
	171	279	450
<hr/>			
FOI 2+	56	27	83
FOI 2-	115	252	367
	171	279	450
<hr/>			
FOI 3+	62	15	77
FOI 3-	109	264	373
	171	279	450

Tabelle 39: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen und Untersuchern. Kollektiv Osteoarthritis; Erstuntersuchung (n=15, 450 Gelenke). ##### als nicht vorhandener Wert bei Teilung durch 0.

	HW			IP			MCP			PIP			DIP		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3
Sensitivität	0,37	0,37	0,44	0,00	0,00	0,00	0,44	0,25	0,23	0,58	0,61	0,05	0,08	0,08	0,08
Spezifität	0,33	0,00	0,33	0,89	0,95	1,00	0,88	0,90	0,93	0,84	0,87	0,95	0,95	0,94	0,96
PPV	0,83	0,77	0,86	0,00	0,00	#####	0,74	0,64	0,71	0,77	0,81	0,50	0,17	0,14	0,20
NPV	0,06	0,00	0,06	0,61	0,62	0,63	0,68	0,62	0,62	0,69	0,71	0,53	0,90	0,90	0,90

Abbildung 52: Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen. Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=15, 600 Gelenke)



Bei der Osteoarthritis zeigt sich zwischen den Untersuchern eine Sensitivität von 35,1% [32,7 ; 36,3] und Spezifität von 91,5% [89,6 ; 94,6]. Aufgesplittet in die verschiedenen Gelenke haben die PIP die höchste Sensitivität und die DIP die höchste Spezifität.

Der positiv prädikative Wert liegt bei 72,0% [67,5 ; 80,5], der negativ prädikative Wert bei 69,7% [68,7 ; 70,8].

Da die Kontrolluntersuchung eine sehr geringe Anzahl darstellten (erste Verlaufskontrolle bei 4 Patienten, zweite Verlaufskontrolle bei nur einem Patienten), wurden diese Daten in der Analyse nicht mit einbezogen.

## 4.2.4. Quantitative Auswertung OA

### 4.2.4.1. Welcher Parameter ist am besten geeignet, erkrankte von nicht-erkrankten Gelenken zu unterscheiden?

Von 15 Arthrose-Patienten liegen Werte von der Erstuntersuchung vor, von 5 Arthrose-Patienten liegen Werte aus zwei Untersuchungen (Erstuntersuchung und Verlaufskontrolle) vor. Pro Patienten wurden 30 Gelenke untersucht, je 15 pro Hand.

Bei dieser Analyse wurden nur die Werte von der Erstuntersuchung verwendet.

#### 4.2.4.1.1. FOI quantitative Auswertung OA

Für das FOI ergeben sich nach Analyse mittels clustered ROC nach Obuchowski folgende Werte:

*Tabelle 40: Analyse der quantitativen Parameter FOI; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=15); fett gedruckt sind Werte, die signifikant besser als ein Münzwurf sind.*

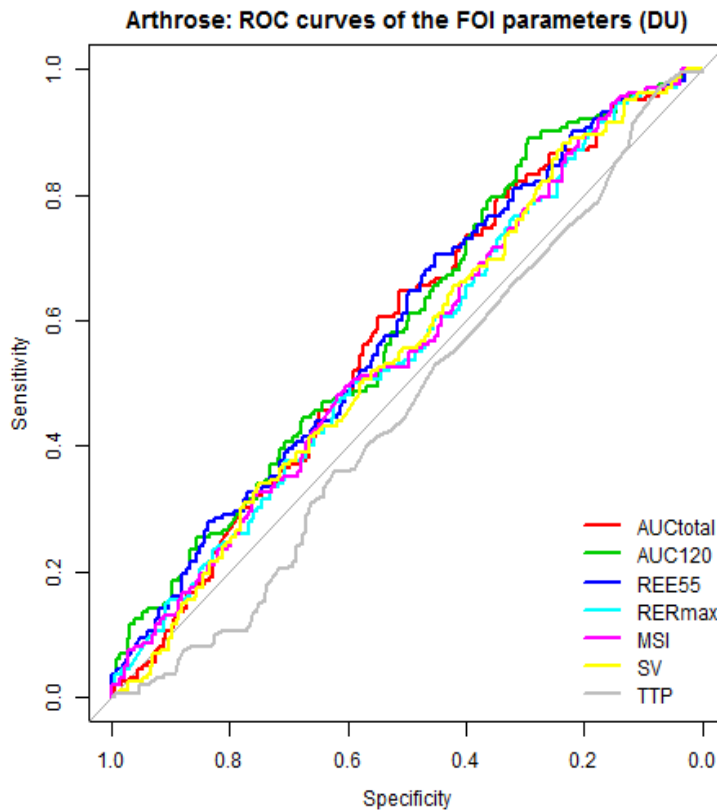
Arthrose	AUC <sub>total</sub>	AUC <sub>120</sub>	REE <sub>55</sub>	RER <sub>max</sub>	MSI	SV	TTP
AUC	0.576	<b>0.593</b>	<b>0.587</b>	0.554	0.557	0.553	0.466
LCL	0.476	<b>0.526</b>	<b>0.518</b>	0.479	0.475	0.473	0.375
UCL	0.677	<b>0.659</b>	<b>0.655</b>	0.628	0.638	0.633	0.557

Der Parameter AUC<sub>120</sub> erreicht eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zum Münzwurf: AUC = 0.593 mit einem 95%-CI = [0.526, 0.659]; ebenso der Parameter REE<sub>55</sub> mit einer AUC = 0.587 und mit einem 95%-CI = [0.518, 0.655].

Alle anderen Parameter sind also nicht geeignet, gesunde von kranken Gelenken zu unterscheiden.

Die folgende Abbildung zeigt die ROC-Kurven für alle quantitativen Parameter des FOI im Kollektiv Osteoarthritis:

Abbildung 53: ROC-Kurven der Parameter FOI quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)



Vergleicht man die beiden Parameter gegeneinander, ist kein Parameter dem anderen überlegen:

Tabelle 41: Vergleich Parameter  $AUC_{total}$  und  $REE_{55}$ ; FOI quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis, gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)

	$AUC_{total}$ vs. $REE_{55}$
AUC difference	0.0061
LCL difference	-0.050
UCL difference	0.062
p-value	0.832

Nun soll der optimale cutoff für die Parameter gefunden werden.

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse für alle Parameter zusammen:

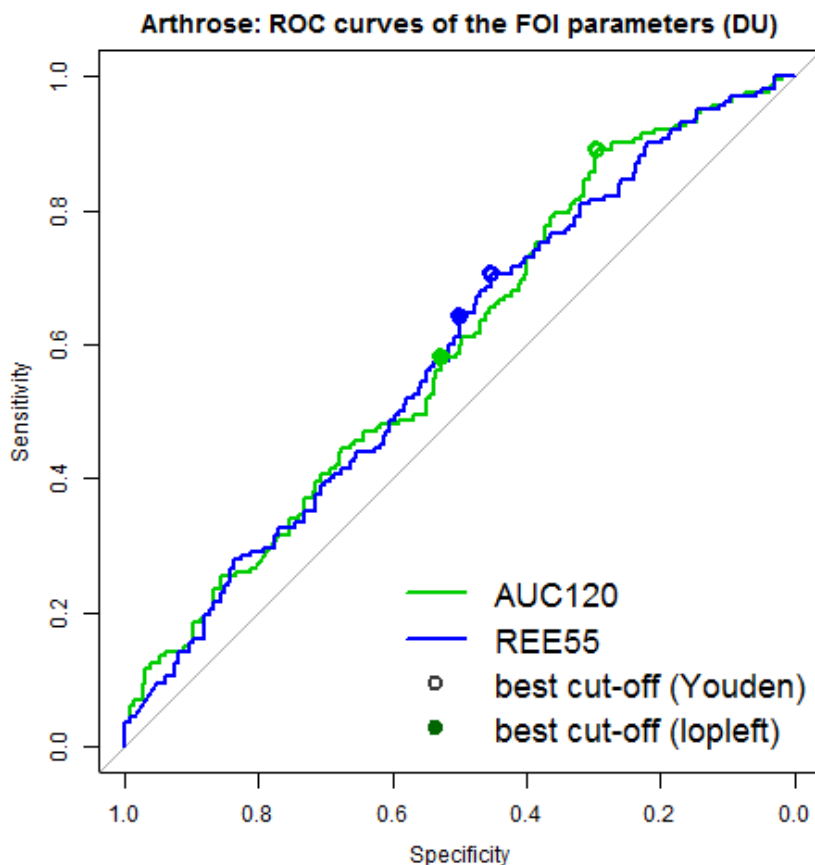


Tabelle 42: Youden-Index vs. closest topleft; FOI quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)

<b>Arthrose</b>	AUC <sub>total</sub>	AUC <sub>120</sub>	REE <sub>55</sub>	RER <sub>max</sub>	MSI	SV	TTP
best cut-off (Youden-Index)	5010377.16	1363233.62	14.117	1220.26	31949.148	313.625	13.5
Spezifität	0.513	0.294	0.452	0.596	0.618	0.237	0.075
Sensitivität	0.648	0.889	0.704	0.5	0.481	0.883	0.969
best cut-off (closest topleft)	5120531.83	1710223.74	14.712	1220.26	30635.102	1407.81	24.5
Sensitivität	0.548	0.526	0.5	0.596	0.592	0.561	0.452
Spezifität	0.605	0.58	0.642	0.5	0.506	0.519	0.531

Die Abbildungen zeigen die 2 ROC-Kurven für AUC<sub>120</sub> und REE<sub>55</sub> (Arthrose) und jeweils die beiden cutoffs.

Abbildung 54: ROC-Kurven für AUC<sub>total</sub> und REE<sub>55</sub> mit cutoff-Werten; FOI quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)



Errechnet man nun mittels der gefundenen idealen cutoffs binäre Entscheidungsvariablen, ergeben sich folgende Vierfeldertafeln:

*Tabelle 43: Sensitivität / Spezifität der cutoff-Werte nach Youden; FOI quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)*

<b>AUC<sub>120</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	67	161	228
Synovitis	18	144	162
Summe	85	305	390

Sensitivität =  $144/162 = 88,9\%$   
 Spezifität =  $67/228 = 29,4\%$   
 falsch-positiv =  $161/228 = 70,6\%$   
 falsch-negativ =  $18/162 = 11,1\%$

<b>REE<sub>55</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	103	125	228
Synovitis	48	114	162
Summe	151	239	390

Sensitivität =  $114/162 = 70,4\%$   
 Spezifität =  $103/228 = 45,2\%$   
 falsch-positiv =  $125/228 = 54,8\%$   
 falsch-negativ =  $48/162 = 29,6\%$

*Tabelle 44: Sensitivität / Spezifität der cutoff-Werte nach closest topleft; FOI quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)*

<b>AUC<sub>120</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	120	108	228
Synovitis	68	94	162
Summe	188	202	390

Sensitivität =  $94/162 = 58,0\%$   
 Spezifität =  $120/228 = 52,6\%$   
 falsch-positiv =  $108/228 = 47,4\%$   
 falsch-negativ =  $68/162 = 42,0\%$

<b>REE<sub>55</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	114	114	228
Synovitis	58	104	162
Summe	172	218	390

Sensitivität =  $104/162 = 64,2\%$   
 Spezifität =  $114/228 = 50,0\%$   
 falsch-positiv =  $114/228 = 50,0\%$   
 falsch-negativ =  $58/162 = 35,8\%$

Die höchste Sensitivität hat nach Youden der Parameter AUC<sub>120</sub> mit 88,9%, nach closest topleft der Parameter REE<sub>55</sub> mit 64,2 %. Die höchste Spezifität hat nach Youden der Parameter REE<sub>55</sub> mit 45,2%, nach closest topleft der Parameter AUC<sub>120</sub> mit 52,8 %.

### 4.2.4.1.2. MRT quantitative Auswertung OA

Mittels clustered ROC nach Obuchowski ergeben sich für das MRT folgende Werte:

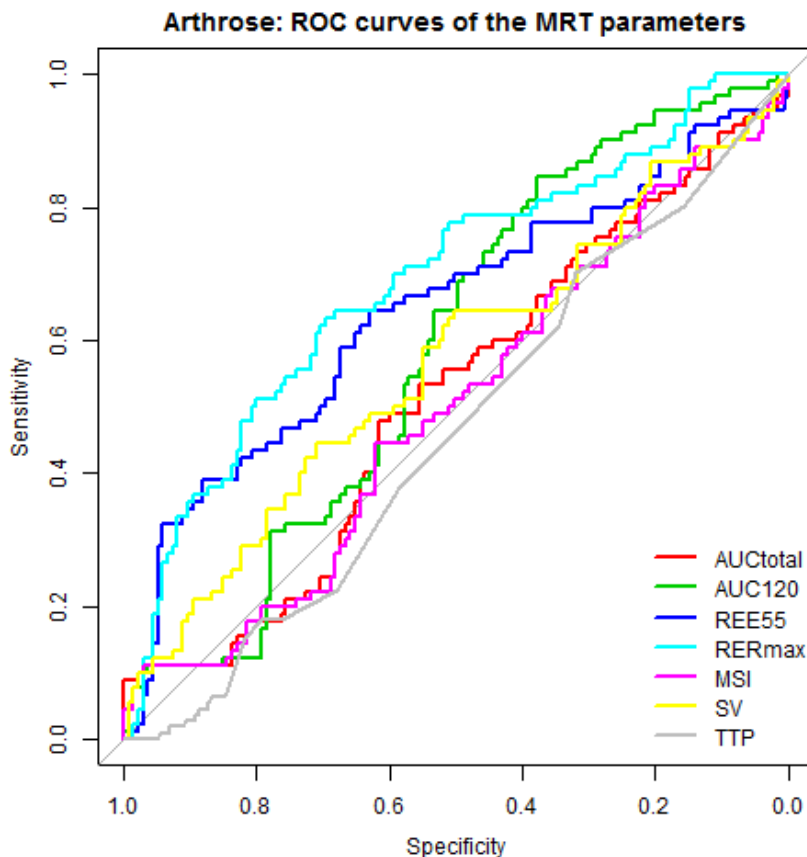
*Tabelle 45: Analyse der quantitativen Parameter MRT; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15); fett gedruckt sind Werte, die signifikant besser als ein Münzwurf sind.*

Arthrose	AUC <sub>total</sub>	AUC <sub>120</sub>	<b>REE<sub>55</sub></b>	<b>RER<sub>max</sub></b>	MSI	SV	TTP
AUC	0.486	0.415	<b>0.643</b>	<b>0.69</b>	0.502	0.564	0.463
LCL	0.323	0.258	<b>0.536</b>	<b>0.599</b>	0.341	0.437	0.384
UCL	0.649	0.571	<b>0.749</b>	<b>0.782</b>	0.663	0.691	0.541

Der Parameter REE<sub>55</sub> (MRT) erreicht eine AUC von 0.643 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0.536, 0.749]. Der Parameter RER<sub>max</sub> (MRT) erreicht ebenso signifikante Überlegenheit im Vergleich zum Münzwurf: AUC = 0.690, 95%-CI = [0.599, 0.782].

Die folgenden Abbildungen zeigen die ROC-Kurven für alle quantitativen MRT-Parameter. Visuell und nach AUC scheint RER<sub>max</sub> der beste Parameter für Arthrose.

*Abbildung 55: ROC-Kurven der Parameter MRT quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)*



Im Folgenden wurden  $REE_{55}$  und  $RER_{max}$  bzgl. Überlegenheit eines Parameters über den anderen miteinander verglichen.

*Tabelle 46: Vergleich Parameter  $RER_{max}$  und  $REE_{55}$ ; MRT quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 15$ )*

	$RER_{max}$ vs. $REE_{55}$
AUC difference	0.048
LCL difference	-0.042
UCL difference	0.137
p-value	0.297

Die beiden Parameter  $REE_{55}$  und  $RER_{max}$  sind beide gleich gut geeignet, gesunde von kranken Gelenken zu unterscheiden.

Nun soll der optimale cutoff-Wert für die Parameter gefunden werden.

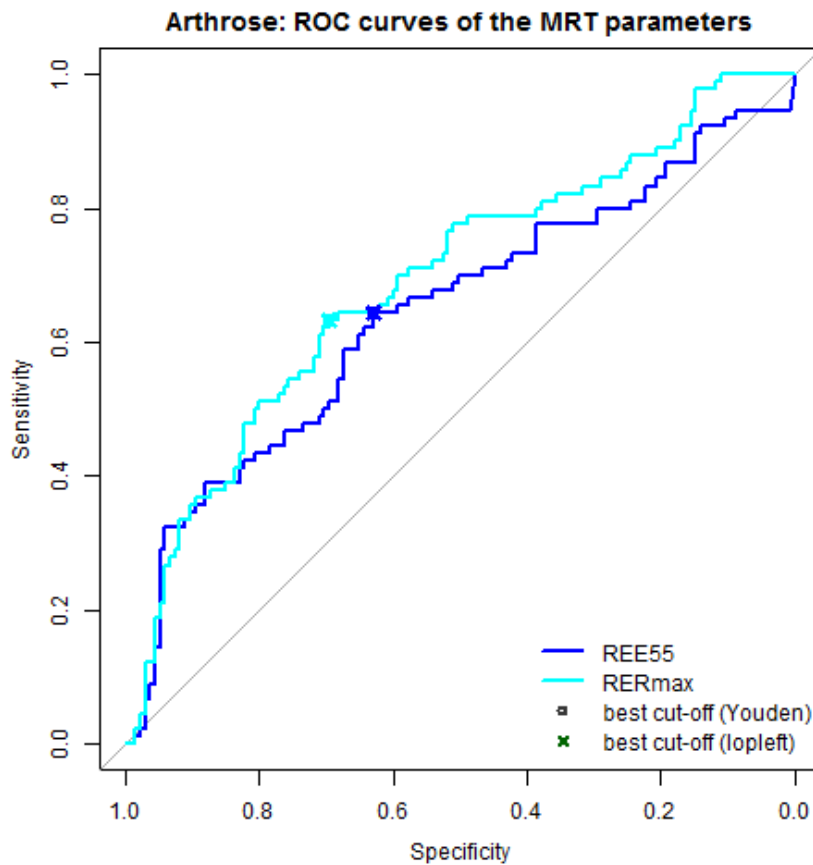
Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse für alle Parameter zusammen:

*Tabelle 47: Youden-Index vs. closest topleft; MRT quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 15$ )*

Arthrose	$AUC_{total}$	$AUC_{120}$	$REE_{55}$	$RER_{max}$	MSI	SV	TTP
best cut-off (Youden-Index)	241011.824	51591.569	0.337	30.463	107.213	3.257	11.05
Spezifität	0.615	0.378	0.63	0.696	0.97	0.711	0.321
Sensitivität	0.478	0.844	0.644	0.633	0.111	0.444	0.703
best cut-off (closest topleft)	249082.588	47821.069	0.337	30.463	1134.15	1.899	11.05
Sensitivität	0.556	0.533	0.63	0.696	0.622	0.504	0.321
Spezifität	0.533	0.644	0.644	0.633	0.444	0.644	0.703

Die cutoff-Werte für  $REE_{55}$  und  $RER_{max}$  sind identisch.

Abbildung 56: ROC-Kurven für  $RER_{max}$  und  $REE_{55}$  mit cut-off-Werten; MRT quantitativ; Kollektiv Osteoarthrose; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 15$ )



Errechnet man nun mittels der gefundenen idealen cutoff-Werte binäre Entscheidungsvariablen, ergeben sich folgende Vierfeldertafeln:

Tabelle 48: Sensitivität / Spezifität der cutoff-Werte nach Youden; MRT quantitativ; Kollektiv Osteoarthrose; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung ( $n = 15$ )

$REE_{55}$	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	73	50	123
Synovitis	27	58	85
Summe	100	108	208

Sensitivität =  $58/85 = 68,2\%$   
 Spezifität =  $73/123 = 59,3\%$   
 falsch-positiv =  $50/123 = 40,7\%$   
 falsch-negativ =  $27/85 = 31,8\%$

$RER_{max}$	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	94	41	135
Synovitis	33	57	90
Summe	127	98	225

Sensitivität =  $57/90 = 63,3\%$   
 Spezifität =  $94/135 = 69,6\%$   
 falsch-positiv =  $41/135 = 30,4\%$   
 falsch-negativ =  $33/90 = 36,7\%$

Tabelle 49: Sensitivität / Spezifität der cutoff-Werte nach closest topleft; MRT quantitativ; Kollektiv Osteoarthrose; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)

<b>REE<sub>55</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	73	50	123
Synovitis	27	58	85
Summe	100	108	208

Sensitivität =  $58/85 = 68,2\%$   
 Spezifität =  $73/123 = 59,3\%$   
 falsch-positiv =  $50/123 = 40,7\%$   
 falsch-negativ =  $27/85 = 31,8\%$

<b>RER<sub>max</sub></b>	unter cutoff	über cutoff	Summe
gesund	94	41	135
Synovitis	33	57	90
Summe	127	98	225

Sensitivität =  $57/90 = 63,3\%$   
 Spezifität =  $94/135 = 69,6\%$   
 falsch-positiv =  $41/135 = 30,4\%$   
 falsch-negativ =  $33/90 = 36,7\%$

Die Werte nach Youden-Index und closest topleft sind identisch.

Die höchste Sensitivität hat der Parameter REE<sub>55</sub> mit 68,2%, die höchste Spezifität der Parameter RER<sub>max</sub> mit 96,6%.

Da im Kollektiv der Osteoarthrose die Anzahl der Verlaufsuntersuchungen mit n = 4 in der ersten Verlaufsuntersuchung und n = 1 in der zweiten Verlaufsuntersuchung gering war, wurde aufgrund der niedrigen Aussagekraft der Berechnung keine Analyse durchgeführt, welcher Parameter am besten geeignet wäre, in der Verlaufsuntersuchung ein Therapieansprechen zu beurteilen.

#### 4.2.4.2. Observer-Vergleich OA

Um zu zeigen, ob die Ergebnisse der Beobachter untereinander konsistent waren, wurde auch bei dem Kollektiv der Osteoarthrose ein Observer-Vergleich bezüglich des FOI durchgeführt.

Dabei wurden folgende Variablen verglichen:

OI V1 Synovitis (Observer 1)

OI V2 Synovitis (Observer 2)

OI V3 Synovitis (Observer 3)

Insgesamt liegen dazu 600 Beobachtungen vor.

Tabelle 50: Paarweise Kreuztabelle Observer 1 vs. Observer 2; FOI semiquantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)

Osteoarthritis Erstuntersuchung (n = 15)		Observer 2				Gesamt
		0	1	2	3	
Observer 1	0	443 97,6%	11 2,4%	0 0,0%	0 0,0%	454 75,7%
	1	28 40,0%	32 45,7%	10 14,3%	0 0,0%	70 11,7%
	2	2 3,0%	10 14,9%	49 73,1%	6 9,0%	67 11,2%
	3	0 0,0%	0 0,0%	2 22,2%	7 77,8%	9 1,5%
Gesamt		473 78,8%	53 8,8%	61 10,2%	13 2,2%	600

In  $443+32+49+7=531$  Fällen stimmen Observer 1 und 2 überein. Das entspricht 88,5%.

In  $11+10+6+28+10+2=67$  Fällen (11,2%) weichen die beiden Observer 1 und 2 um eine Einheit voneinander ab.

In 2 Fällen (0,3%) weichen die beiden Observer 1 und 2 mindestens 2 Einheiten voneinander ab.

Tabelle 51: Paarweise Kreuztabelle Observer 1 vs. Observer 3; FOI semiquantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)

Osteoarthritis Erstuntersuchung (n = 15)		Observer 3				Gesamt
		0	1	2	3	
Observer 1	0	447 98,5%	7 1,5%	0 0,0%	0 0,0%	454 75,7%
	1	32 45,7%	33 47,1%	5 7,1%	0 0,0%	70 11,7%
	2	2 3,0%	18 26,9%	44 65,7%	3 4,5%	67 11,2%
	3	0 0,0%	0 0,0%	4 44,4%	5 55,6%	9 1,5%
Gesamt		481 80,2%	58 9,7%	53 8,8%	8 1,3%	600

In  $447+33+44+5=529$  Fällen stimmen Observer 1 und 3 überein. Das entspricht 88,2%.

In  $7+5+3+34+18+4=71$  Fällen (11,8%) weichen die beiden Observer 1 und 3 um eine Einheit voneinander ab.

In 2 Fällen (0,3%) weichen die beiden Observer 1 und 3 mindestens 2 Einheiten voneinander ab.

Tabelle 52: Paarweise Kreuztabelle Observer 2 vs. Observer 3; FOI semiquantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)

Osteoarthritis Erstuntersuchung (n = 15)		Observer 3				Gesamt
		0	1	2	3	
Observer 2	0	459 97,0%	14 3,0%	0 0,0%	0 0,0%	473 78,8%
	1	21 39,6%	31 58,5%	1 1,9%	0 0,0%	53 8,8%
	2	1 1,6%	13 21,3%	45 73,8%	2 3,3%	61 10,2%
	3	0 0,0%	0 0,0%	7 53,8%	6 46,2%	13 2,2%
Gesamt		481 80,2%	58 9,7%	53 8,8%	8 1,3%	600

In  $459+31+45+6=541$  Fällen (90,2%) stimmen die beiden Observer 2 und 3 überein.

In  $14+1+2+21+13+7=58$  Fällen (9,7%) weichen die beiden Observer 2 und 3 um eine Einheit voneinander ab.

In 1 Fall (0,2 %) weichen die beiden Observer 2 und 3 mindestens um 2 Einheiten voneinander ab.

Damit weisen bei der Osteoarthritis die Observer 2 und 3 die größte Übereinstimmung auf.

Im nächsten Schritt wurden die Einschätzungen der drei Observer dichotomisiert

0 = „gesund“ vs. >0 = „Synovitis“

und diese 3 Einschätzungen im Anschluss zu der Variablen „Übereinstimmung“ folgendermaßen kombiniert:



„alle 3 Observer sind sich einig“ vs. „mindestens 1 Observer weicht von den anderen in seiner Einschätzung ab“

Daraus ergab sich dann zusammen mit dem Goldstandard (MRTsynovitis binär) folgende Kreuztabelle:

*Tabelle 53: Observer-Vergleich FOI vs. MRT; FOI semiquantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)*

Arthrose		Goldstandard		Gesamt
		gesund	Synovitis	
Übereinstimmung	alle 3 einig	328 91,4%	213 88,4%	541 90,2%
	mindestes 1 Abweichung	31 8,6%	28 11,6%	59 9,8%
Gesamt		359 59,8%	241 40,2%	600

Der Chi-Quadrat-Test ergab eine Testgröße von  $\chi^2 = 1,4473$  mit 2 df, p-Wert = 0,2290

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Übereinstimmung und dem Status des Goldstandards.

Ist der Patient laut MRT semiquantitativ gesund, so ist die Wahrscheinlichkeit für eine absolute Übereinstimmung zwischen den Observer-Burteilungen mit 91,4%.

Damit ist die Wahrscheinlichkeit für eine absolute Übereinstimmung zwischen den Observer-Burteilungen signifikant größer als wenn der Patient laut MRT als Goldstandard eine Synovitis hat. Hier liegt die absolute Übereinstimmung nur bei 88,4%.

Bei der Beurteilung des FOI durch die Observer ist die Wahrscheinlichkeit also kleiner, dass erkrankte Gelenke im MRT auch als erkrankte Gelenke im FOI detektiert werden, also werden teils im MRT erkrankte Gelenke im FOI durch die Untersucher als gesund eingeordnet.

## 5. Diskussion

### 5.1. Kollektiv und Semiquantitative Analyse

In dem Vergleich der klinischen Parameter der Psoriasisarthritis zeigt sich in der Verlaufskontrolle eine signifikante Zunahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit, jedoch nicht für das CrP. Die Reduktion des DAS 28-CrP in der Verlaufskontrolle ist auf die Reduktion der ärztlichen und patientenbezogenen Einschätzung der Krankheitsaktivität mittels visueller Analogskala und der Abnahme der schmerzempfindlichen Gelenke in der klinischen Untersuchung zurückzuführen. Durch den Anstieg der BSG-Werte und zeitgleich die Reduktion der VAS Patient, Arzt und der schmerzhaften Gelenke in der klinischen Untersuchung ist bei dem DAS 28-BSG keine signifikante Veränderung zu beobachten. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich des Weiteren für HAQ, FFbH, Morgensteifigkeit und Anzahl der geschwollenen Gelenke bei der klinischen Untersuchung. Daher erscheint der Parameter DAS 28-BSG besser mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung bei Psoriasisarthritis zu korrelieren als die DAS 28-CrP.

Das Kollektiv der Osteoarthritis ca. 13 Jahre älter und somit nicht direkt mit dem der Psoriasisarthritis zu vergleichen. Es scheint, dass aufgrund der Progredienz der knöchernen Destruktion es bei Arthritis im Gegensatz zur Psoriasisarthritis zu keiner Reduktion, sondern in allen Bereichen zu einer Zunahme der klinischen Parameter und Bewertungs-Scores kommt. Daher ist es sinnvoll, Psoriasisarthritis und Osteoarthritis bei den Verlaufskontrollen jeweils als einzelne Kollektive zu betrachten, wie es in dieser Arbeit durchgeführt wurde. Dies müsste aber in weiteren Studien mit einer höheren Fallzahl und besser vergleichbaren Kollektiven an Verlaufskontrollen untersucht werden.

In der semiquantitativen Analyse der Psoriasisarthritis Erstuntersuchung zeigt sich in bisherigen Studien eine Sensitivität und Spezifitäten von 39,6% (95% CI 31,1-48,7%) bzw. 85,2% (95% CI 79,5-89,5%) (Meier, Thurmel et al. 2012). Bei der Erstuntersuchung der Psoriasisarthritis können mit einer Sensitivität von 41% [35,4 ; 51,3] und Spezifität von 86,9% [84,4 ; 88,9] die Werte bestätigt werden. Der positiv prädikative Wert lag bei 26,6% [24,1 ; 26,6], der negativ prädikative Wert bei 93,1% [92,6 ; 94,0].

Die Verlaufskontrolle ergibt ebenso ähnliche Werte mit einer Sensitivität von 33,3% [29,9 ; 40,2], Spezifität von 92,5% [90,3 ; 93,8], PPV von 46,5% [44,3 ; 48,3] und NPV von 87,8% [87,4 ; 88,7]. Es zeigt sich also eine Konstanz dieser Parameter durch die verschiedenen Kollektive hindurch.

Des Weiteren ließ sich nicht nachweisen, dass das FOI in der Detektion von Synovitiden für eine bestimmte Gelenkgruppe mehr geeignet ist als für eine andere Gelenkgruppe.

Auch bei dem Kollektiv der Osteoarthritis korrelieren die Werte mit einer Sensitivität von 35,1% [32,7 ; 36,3], Spezifität von 91,5% [89,6 ; 94,6], einem etwas höheren Wert für PPV von 72,0% [67,5 ; 80,5] und geringerem NPV von 69,7% [68,7 ; 70,8] mit den Werten der vorherigen Studie.

## **5.2. Quantitative Analyse**

In der quantitativen Auswertung wird zuerst die Fragestellung bearbeitet, welcher quantitative Parameter des FOI am besten geeignet ist, um erkrankte von nicht erkrankten Gelenken zu unterscheiden.

Bei der Erstuntersuchung Psoriasisarthritis im FOI zeigen nur die Parameter  $AUC_{total}$ ,  $AUC_{120}$  und  $REE_{55}$  eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Zufallswahl. Unter den 3 Parametern ist die  $AUC_{total}$  der beste Parameter, um gesunde von erkrankten Gelenken zu unterscheiden. Bei aktivierter Osteoarthritis zeigen sich die Parameter  $AUC_{120}$  und  $REE_{55}$  als beste Parameter, alle anderen sind nicht besser als eine Zufallswahl. Auch die  $AUC_{total}$ , welche bei Psoriasisarthritis als bester Parameter des FOI bestimmt wurde, ist für das Kollektiv der Osteoarthritis nicht geeignet, gesunde von erkrankten Gelenken zu unterscheiden.

Bei der Fragestellung nach möglichen cutoff-Werten für erkrankte Gelenke bei Psoriasisarthritis zeigen sich nach Youden-Index und closest topleft im FOI für die  $AUC_{total}$  (4407437,5 bzw. 4477724,77),  $AUC_{120}$  (1575149,98 bzw. 1658959,75) und  $REE_{55}$  (14,477) jeweils Werte mit einer Sensitivität von 60-74% und Spezifität von 50-65%.

Bei dem Kollektiv der Osteoarthritis stellen sich die cutoff-Werte folgendermaßen dar:  $AUC_{120}$  (1363233,62 bzw. 1710223,74) und  $REE_{55}$  (14,117 bzw. 14,712) mit einer Sensitivität von 58-89% und Spezifität von 29-52%.

Der Parameter  $REE_{55}$  hat im FOI somit bei Psoriasisarthritis und bei Osteoarthritis ähnliche cutoff-Werte mit etwa 14,5 und erscheint daher in der Praxis besser geeignet als  $AUC_{total}$  und  $AUC_{120}$ . Die Sensitivität von  $REE_{55}$  liegt bei PsA bei 60%, die Spezifität bei 65%. Für die Osteoarthritis ergibt sich eine Sensitivität von 65-70% und Spezifität von 45-50%.

Betrachtet man die quantitative Analyse der Psoriasisarthritis im MRT scheinen die Parameter  $AUC_{total}$ ,  $REE_{55}$ ,  $RER_{max}$ , MSI, SV, TTP als geeignete Parameter, um gesunde von erkrankten Gelenken zu unterscheiden. Von diesen 6 Parametern erweisen sich  $AUC_{total}$ ,  $REE_{55}$ ,  $RER_{max}$  und MSI am besten geeignet. Im Kollektiv der Osteoarthritis erweisen sich nur die Parameter  $REE_{55}$  und  $RER_{max}$  als am besten geeignet.

Die Untersuchung der optimalen cutoff Werte der quantitativen Parameter bei Psoriasisarthritis im MRT ergibt nach Youden-Index und closest topleft folgende Werte:  $AUC_{total}$  (309199,561),  $REE_{55}$  (0,394),  $RER_{max}$  (27,769), MSI (1408,808 bzw. 1394,709) mit einer Sensitivität von 57-62% und Spezifität von 75-79%.

Bei dem Krankheitsbild der Osteoarthritis liegen im MRT die Werte des  $REE_{55}$  bei 0,337 und  $RER_{max}$  bei 30,463 mit einer Sensitivität von 63-68% und Spezifität von 59-69%.

Für die beiden Krankheitsbilder haben die Parameter  $REE_{55}$  und  $RER_{max}$  im MRT somit ähnliche cut-off-Werte und scheinen in der Praxis am besten geeignet erkrankte von gesunden Gelenken zu unterscheiden. Der Unterschied zwischen den cut-off-Werten im MRT ( $REE_{55} = 0,337$  bzw. 0,394) und FOI ( $REE_{55} = 14,117$  bzw. 14,712) lässt sich durch die schnellere Anflutung des Kontrastmittels und der schnelleren Detektion im MRT erklären.

Untersucht man die Verlaufskontrollen der Psoriasisarthritis bezüglich des Therapieansprechen, zeigt sich im FOI keiner der quantitativen Parameter geeignet eine Veränderung – weder Verbesserung noch Verschlechterung – zu detektieren. Das gleiche Ergebnis zeigt sich für die Werte der quantitativen Parameter des MRT. Aufgrund der alleinigen quantitativen Daten können derzeit also keine Rückschlüsse auf ein Therapieansprechen gezogen werden. Zu prüfen wäre, ob bei einem größeren Kollektiv mit

Patienten in Remission oder Therapieansprechen sich das Ergebnis bestätigen lässt. Die Zusammenschau mit dem klinischen Krankheitsbild bleibt daher unerlässlich.

Da die radiologische Auswertung der Daten des FOI im Vergleich zum MRT eine neuartige Methode ist, wird ein Observer-Vergleich durchgeführt um die Konsistenz der Ergebnisse der drei Untersucher darzustellen. In ca. 85-90% der Fälle stimmen die Ergebnisse der Untersucher bei beiden Kollektiven miteinander überein, in ca. 9-13% gibt es eine Abweichung von einem Grad der Krankheitsaktivität, lediglich in ca. 1-2% weichen die Ergebnisse um mindestens 2 Grade voneinander ab. Die Graduierung der Entzündungsaktivität im FOI ist also unter den Untersuchern in beiden Kollektiven konsistent.

Gegenüber dem Goldstandard MRT ergibt die Auswertung des FOI bei Psoriasisarthritis sich eine signifikante Übereinstimmung der Quantifizierung der Synovitis mit einem p-Wert von  $< 0,0001$ . Dagegen zeigt sich in der Gruppe des Osteoarthrose mit einem p-Wert von 0,229 statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Übereinstimmung im FOI und dem MRT. Dies könnte an der geringen Fallzahl der untersuchten Patienten mit Osteoarthrose liegen ( $n = 15$ ). Es zeigten sich im FOI mehr Unstimmigkeiten der Untersucher in der Graduierung der Synovitis als im Kollektiv der Psoriasisarthritis. Vor allem werden teils im MRT als „erkrankt“ eingestufte Gelenke im FOI als „gesund“ eingeschätzt.

### **5.3. Limitationen der Studie und des Verfahrens**

In dieser Studie wurden zwei verschiedene Krankheitsbilder untersucht. Die Ätiologie dieser Erkrankungen ist bei Psoriasisarthritis am ehesten autoimmuner Art und bei aktivierter Osteoarthrose degenerativer Art, so dass man die Kollektive nicht zusammen betrachten kann und kleinere Kollektive mit 38 Patienten für Psoriasisarthritis, davon 20 Verlaufskontrollen, und 15 Patienten mit Osteoarthrose geschaffen werden. Die Aussagekraft über die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse daher könnte durch die Untersuchung einer größeren Fallzahl an Patienten bestätigt werden.

Bei der Auswertung der im FOI erhaltenen Bilder und Daten können aufgrund des Weichteilfensters keine knöchernen Strukturen mit abgebildet werden. Die Vergabe der

Region of Interest (ROI) wurde aufgrund des Signals der Gewebeperfusion und bestmöglichen Einschätzung der anatomischen Kenntnisse vorgenommen. Die Signalintensität ist allerdings einerseits von der Gewebedichte (Penetrationstiefe) als auch der Vaskularisierung des Gewebes abhängig. Daher kann gerade bei geringer oder keiner Krankheitsaktivität oder Perfusionsstörungen des Gewebes die Zuordnung der Gelenksregionen Ungenauigkeiten aufweisen.

Desweiteren ist das FOI (noch) kein etabliertes Verfahren in jeder Radiologie. In dieser Studie wurden die Bilddaten des Optical Imaging von drei Radiologen des Klinikums Rechts der Isar mit etwa gleichwertigem Erfahrungsschatz für diese Art der Bildgebung voneinander unabhängig analysiert und beurteilt. Es ist zu erwarten, dass es in Zukunft durch eine höhere Fallzahl und vor allem häufigerem Vergleich des Optical Imaging mit dem MRT eine Lernkurve geben wird und sich somit die Genauigkeit in der Detektion von Synovitiden sowie der Differenzierung zu Tenosynovitiden verbessern kann.

## 6. Zusammenfassung

Aufgrund der dargestellten Fragestellungen und Ergebnisse zeigt sich das ICG-verstärkte Fluoreszenz-Optical-Imaging als neuartiges interessantes Verfahren in der (Früh-) Diagnostik und Differenzialdiagnostik von entzündlichen Erkrankungen der Finger- und Handgelenke. Gegenüber dem MRT bietet es bei vergleichsweise geringem Material- und Zeitaufwand die Möglichkeit, entzündliche Gelenksveränderungen wie Synovitiden und Tenosynovitiden zu detektieren. Dies hat besonders in der Frühdiagnostik der Gelenkserkrankungen einen hohen Stellenwert, da eine rasche Therapieeinleitung wesentlich die Prognose beeinflusst und das Outcome des Patienten verbessern kann. Allerdings zeigten sich in unserer Studie auch Limitationen des Optical Imaging.

Die beiden untersuchten Kollektive zeigten reproduzierbare Ergebnisse in der semiquantitativen Auswertung des FOI bezüglich der Sensitivität und Spezifität mit Werten bei Psoriasisarthritis von ca. 41,0% bzw. 86,9% und bei Osteoarthritis von ca. 35,1% bzw. 91,5%. In bisherigen Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass in der quantitativen Analyse des FOI die Parameter  $AUC_{total}$  und  $REE_{55}$  bei rheumatoiden Erkrankungen mit denen des MRT korrelieren. In der quantitativen Auswertung zeigt besonders der Parameter  $REE_{55}$  korrelierende cutoff-Werte für erkrankte Gelenke nach Youden-Index und closest topleft sowohl im FOI als auch im MRT in den beiden Krankheitsbildern.

Im Vergleich der Untersucher zeigt sich eine signifikante Übereinstimmung zu den Ergebnissen im MRT im Kollektiv der Psoriasisarthritis, allerdings nicht signifikant bei Osteoarthritis aufgrund der Abweichung in der Einschätzung der Krankheitsaktivität im FOI. Allgemein werden im FOI teilweise Gelenke als gesund eingestuft, die im MRT als erkrankt verifiziert wurden.

Anhand der aufgeführten Datenlage ist das MRT weiterhin der Goldstandard für Diagnostik und das Therapiemonitoring entzündlicher Erkrankungen der Finger- und Handgelenke. Die Aussagekraft und der Stellenwert des Optical Imaging sollte in weiteren Studien mit größeren Kollektiven von erfahrenen Radiologen überprüft werden.

Inwiefern das Optical Imaging die Möglichkeit der Differenzierung verschiedener Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis oder aktivierte Arthritis bieten könnte, muss in Zukunft noch evaluiert werden.

## 7. Anhang

### Literaturverzeichnis:

Jenapharm GmbH als Teil der Bayer Schering Pharma AG "Fachinformation Magnograf® 0,5 mmol/ml Injektionslösung." from [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/62774.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/62774.pdf)

PULSION Medical Systems SE "Fachinformation ICG-Pulsion." from [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/3045.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/3045.pdf)

**Addimanda, Olga** / Luana Mancarella / Paolo Dolzani / Leonardo Punzi/ Antonella Fioravanti / Elettra Pignotti / Riccardo Meliconi (2012). "Clinical and radiographic distribution of structural damage in erosive and nonerosive hand osteoarthritis." Arthritis Care Res (Hoboken) **64**(7): 1046-1053.

**Addimanda O**, Mancarella L, Dolzani P, Punzi L, Fioravanti A, Pignotti E, Meliconi R (2012). "Clinical and radiographic distribution of structural damage in erosive and nonerosive hand osteoarthritis." *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jul;64(7):1046-53. doi: 10.1002/acr.21658. PMID: 22392788.

**Augustin M**, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I (2010). "Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children." *Br J Dermatol*. 2010 Mar;162(3):633-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19922529.

**Augustin M**, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M (2010). "Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany." *Acta Derm Venereol*. 2010 Mar;90(2):147-51. doi: 10.2340/00015555-0770. PMID: 20169297.

**Behrens F**, Thaçi D, Wollenhaupt J, Krüger K (2017). "Psoriasisarthritis : Übersicht medikamentöser Therapieoptionen und Anwendungsbesonderheiten [Psoriatic arthritis : Overview of drug therapy options and administration characteristics]." *Hautarzt*. 2017 Feb;68(2):153-169. German. doi: 10.1007/s00105-016-3925-9. PMID: 28083597.

**Christophers E**, Barker JN, Griffiths CE, Daudén E, Milligan G, Molta C, Sato R, Boggs R (2010). "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 May;24(5):548-54. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03463.x. Epub 2009 Oct 23. PMID: 19874432.

**Costello JR**, Kalb B, Martin DR (2016). "Incidence and Risk Factors for Gadolinium-Based Contrast Agent Immediate Reactions." *Top Magn Reson Imaging*. 2016 Dec;25(6):257-263. doi: 10.1097/RMR.000000000000109. PMID: 27748714.

**Desmettre T**, Devoisselle JM, Mordon S (2000). "Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography." *Surv Ophthalmol*. 2000 Jul-Aug;45(1):15-27. doi: 10.1016/s0039-6257(00)00123-5. PMID: 10946079.

**Dzurinko VL**, Gurwood AS, Price JR (2004). "Intravenous and indocyanine green angiography." *Optometry*. 2004 Dec;75(12):743-55. doi: 10.1016/s1529-1839(04)70234-1. PMID: 15624671.

**Freeston JE**, Coates LC, Nam JL, Moverley AR, Hensor EM, Wakefield RJ, Emery P, Helliwell PS, Conaghan PG (2014). "Is there subclinical synovitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with gray-scale and power Doppler ultrasound." *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Mar;66(3):432-9. doi: 10.1002/acr.22158. PMID: 24022986; PMCID: PMC4282111.

**Hammer PE**, Shiri R, Kryger AI, Kirkeskov L, Bonde JP (2014). "Associations of work activities requiring pinch or hand grip or exposure to hand-arm vibration with finger and wrist osteoarthritis: a meta-analysis." *Scand J Work Environ Health*. 2014 Mar;40(2):133-45. doi: 10.5271/sjweh.3409. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24310528.

**Haugen IK** (2016). "Hand osteoarthritis: current knowledge and new ideas." *Scand J Rheumatol*. 2016 Aug;45(sup128):58-63. doi: 10.1080/03009742.2016.1203021. PMID: 27687483.

**Haugen IK**, Englund M, Aliabadi P, Niu J, Clancy M, Kvien TK, Felson DT (2011). "Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study." *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1581-6. doi: 10.1136/ard.2011.150078. Epub 2011 May 27. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct;77(10):1546. PMID: 21622766; PMCID: PMC3867970.

**Heidenreich R**, Röcken M, Ghoreschi K (2009). "Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis." *Int J Exp Pathol*. 2009 Jun;90(3):232-48. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00669.x. PMID: 19563608; PMCID: PMC2697548.

**Houston JP**, Thompson AB, Gurfinkel M, Sevick-Muraca EM (2003). "Sensitivity and depth penetration of continuous wave versus frequency-domain photon migration near-infrared fluorescence contrast-enhanced imaging." *Photochem Photobiol*. 2003 Apr;77(4):420-30. doi: 10.1562/0031-8655(2003)077<0420:sadpoc>2.0.co;2. PMID: 12733654.

**Hoxha A**, Ruffatti A, Alberioli E, Lorenzin M, Oliviero F, Mattia E, Punzi L, Ramonda R (2016). "Erosive osteoarthritis, psoriatic arthritis and pseudogout; a casual association?" *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1885-9. doi: 10.1007/s10067-015-2927-9. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25833145.

**Ibrahim G**, Waxman R, Helliwell PS (2009). "The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis." *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1373-8. doi: 10.1002/art.24608. PMID: 19790120.

**Kalichman L**, Hernández-Molina G (2010). "Hand osteoarthritis: an epidemiological perspective." *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Jun;39(6):465-76. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.03.001. Epub 2009 May 31. PMID: 19482338.

**Kellgren JH**, Lawrence JS (1975). "Radiological assessment of osteo-arthritis." *Ann Rheum Dis*. 1975 Dec;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494. PMID: 13498604; PMCID: PMC1006995.

**Kortekaas MC**, Kwok WY, Reijniere M, Wolterbeek R, Bøyesen P, van der Heijde D, Bloem JL, Kloppenburg M (2015). "Magnetic Resonance Imaging in Hand Osteoarthritis: Intraobserver Reliability and Criterion Validity for Clinical and Structural Characteristics." *J Rheumatol*. 2015 Jul;42(7):1224-30. doi: 10.3899/jrheum.140338. Epub 2015 May 15. PMID: 25979715.

**Kwok WY**, Kloppenburg M, Rosendaal FR, van Meurs JB, Hofman A, Bierma-Zeinstra SM (2011). "Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis." *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1238-42. doi: 10.1136/ard.2010.143016. Epub 2011 Apr 6. PMID: 21474485.

**Langenbruch A**, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M (2014). "Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis." *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5):1123-8. doi: 10.1111/bjd.13272. Epub 2014 Oct 27. PMID: 25040629.

**López-Ferrer A**, Torrente-Segarra V, Puig L (2010). "Artritis psoriásica: lo que el dermatólogo debe saber (Parte 1) [Psoriatic arthritis: what the dermatologist needs to know, part 1]." *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Sep;101(7):578-84. Spanish. PMID: 20858384.

**Mancarella L**, Addimanda O, Cavallari C, Meliconi R (2016). "Synovial Inflammation Drives Structural Damage in Hand Osteoarthritis: a Narrative Literature Review." *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(1):43-50. doi: 10.2174/1573397112666160909105903. PMID: 27632984.

**Meier R**, Thuermel K, Noël PB, Moog P, Sievert M, Ahari C, Nasirudin RA, Golovko D, Haller B, Ganter C, Wildgruber M, Schaeffeler C, Waldt S, Rummeny EJ (2014). "Synovitis in patients with early inflammatory arthritis monitored with quantitative analysis of dynamic contrast-enhanced optical imaging and MR imaging." *Radiology*. 2014 Jan;270(1):176-85. doi: 10.1148/radiol.13130039. Epub 2013 Oct 28. PMID: 23901126.

**Meier R**, Thürmel K, Moog P, Noël PB, Ahari C, Sievert M, Dorn F, Waldt S, Schaeffeler C, Golovko D, Haller B, Ganter C, Weckbach S, Woertler K, Rummeny EJ (2012). "Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging." *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2489-98. doi: 10.1002/art.34467. PMID: 22421978.

**Moll JM**, Johnson G, Wright V (1974). "Psoriatic arthritis: a unique family." *Rheumatol Rehabil*. 1974 Aug;13(3):154-7. doi: 10.1093/rheumatology/13.3.154. PMID: 4472815.

**Ogdie A**, Harter L, Shin D, Baker J, Takeshita J, Choi HK, Love TJ, Gelfand JM (2017). "The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: a population-based study." *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):882-885. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210441. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28093419; PMCID: PMC5384863.

**Olivieri I**, Scarano E, Padula A, D'Angelo S (2007). "Imaging of psoriatic arthritis." *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:73-6. doi: 10.4081/reumatismo.2007.1s.73. PMID: 17828350.

**Ostergaard M, Eder L, Christiansen SN, Kaeley GS (2016).** "Imaging in the diagnosis and management of peripheral psoriatic arthritis-The clinical utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography." *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016 Aug;30(4):624-637. doi: 10.1016/j.berh.2016.08.012. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27931958.

**Ostergaard M, McQueen F, Wiell C, Bird P, Bøyesen P, Ejbjerg B, Peterfy C, Gandjbakhch F, Duer-Jensen A, Coates L, Haavardsholm EA, Hermann KG, Lassere M, O'Connor P, Emery P, Genant H, Conaghan PG (2009).** "The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS): definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands." *J Rheumatol.* 2009 Aug;36(8):1816-24. doi: 10.3899/jrheum.090352. Erratum in: *J Rheumatol.* 2010 Oct;37(10):2198. PMID: 19671819.

**Pfeil A, Drummer KF, Böttcher J, Jung C, Oelzner P, Renz DM, Franz M, Hansch A, Wolf G (2015).** "The Application of Fluorescence Optical Imaging in Systemic Sclerosis." *Biomed Res Int.* 2015;2015:658710. doi: 10.1155/2015/658710. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26357658; PMCID: PMC4555360.

**Pritzker KP, Gay S, Jimenez SA, Ostergaard K, Pelletier JP, Revell PA, Salter D, van den Berg WB (2006).** "Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage.*" 2006 Jan;14(1):13-29. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.014. Epub 2005 Oct 19. PMID: 16242352.

**Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M (2009).** "Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey." *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Jun;23(6):683-91. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03159.x. Epub 2009 Mar 6. PMID: 19309433.

**Ramonda R, Lorenzin M, Modesti V, Campana C, Ortolan A, Frallonardo P, Punzi L (2013).** "Serological markers of erosive hand osteoarthritis." *Eur J Intern Med.* 2013 Jan;24(1):11-5. doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.002. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23102569.

**Ruiz DG, Azevedo MN, Lupi O (2012).** "HLA-B27 frequency in a group of patients with psoriatic arthritis." *An Bras Dermatol.* 2012 Nov-Dec;87(6):847-50. doi: 10.1590/s0365-05962012000600004. PMID: 23197202; PMCID: PMC3699907.

**Schäfer VS, Hartung W, Hoffstetter P, Berger J, Stroszczynski C, Müller M, Fleck M, Ehrenstein B (2013).** "Quantitative assessment of synovitis in patients with rheumatoid

arthritis using fluorescence optical imaging." *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R124. doi: 10.1186/ar4304. PMID: 24432363; PMCID: PMC3978726.

**Spadaro A, Lubrano E** (2012). "Psoriatic arthritis: imaging techniques." *Reumatismo.* 2012 Jun 5;64(2):99-106. doi: 10.4081/reumatismo.2012.99. PMID: 22690386.

**Sudoł-Szopińska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracon G** (2016). "Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classifications and radiographic features." *J Ultrason.* 2016 Mar;16(64):65-77. doi: 10.15557/JoU.2016.0007. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27104004; PMCID: PMC4834372.

**Sunk IG, Amoyo-Minar L, Stamm T, Haider S, Niederreiter B, Supp G, Soleiman A, Kainberger F, Smolen JS, Bobacz K** (2014). "Interphalangeal Osteoarthritis Radiographic Simplified (iOARS) score: a radiographic method to detect osteoarthritis of the interphalangeal finger joints based on its histopathological alterations." *Ann Rheum Dis.* 2014 Nov;73(11):1983-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203117. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23897771.

**Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group** (2006). "Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study." *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972. PMID: 16871531.

**Trettel A, Spehr C, Körber A, Augustin M** (2017). "The impact of age on psoriasis health care in Germany." *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 May;31(5):870-875. doi: 10.1111/jdv.14115. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28079929.

**Tsai YG, Chang DM, Kuo SY, Wang WM, Chen YC, Lai JH** (2003). "Relationship between human lymphocyte antigen-B27 and clinical features of psoriatic arthritis." *J Microbiol Immunol Infect.* 2003 Jun;36(2):101-4. PMID: 12886960.

**Verheul MK, Fearon U, Trouw LA, Veale DJ** (2015). "Biomarkers for rheumatoid and psoriatic arthritis". *Clin Immunol.* 2015 Nov;161(1):2-10. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.005. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25934385.

**Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S, Bahner M, Schott P, Schwenke C, Schirner M, Bastian H, Lind-Albrecht G, Kurtz B, Burmester GR, Backhaus M** (2012). "Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology." *Ann*

Rheum Dis. 2012 Apr;71(4):504-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2010-148288. Erratum in:  
Ann Rheum Dis. 2012 Oct;71(10):1756. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2013 Jan;72(1):156.  
PMID: 22388997; PMCID: PMC3298665.

## **Tabellenverzeichnis:**

**Tabelle 1:** Epidemiologische Daten; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung  
(n = 38) Seite 27

**Tabelle 2:** Epidemiologische Daten; Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrolle;  
Erstuntersuchung (n = 20) und Verlaufsuntersuchung (n = 20) Seite 28

**Tabelle 3:** Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv PsA; gesamtes  
Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 36

**Tabelle 4:** Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv PsA; nur Patienten  
mit Verlaufskontrolle; Erstuntersuchung (n = 20) Seite 37

**Tabelle 5:** Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv PsA; nur Patienten  
mit Verlaufskontrolle; Verlaufsuntersuchung (n = 20) Seite 38

**Tabelle 6:** Vier-Felder-Tafel: Sensitivität, Spezifität MRT vs. Untersucher 1-3 FOI.  
Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=38, 1140 Gelenke)  
Seite 39

**Tabelle 7:** Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen und Untersuchern.  
Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=38, 1140 Gelenke)  
Seite 40

**Tabelle 8:** Vier-Felder-Tafel: Sensitivität, Spezifität MRT vs. Untersucher 1-3 FOI.  
Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Erstuntersuchung (n = 20,  
600 Gelenke). Seite 41

**Tabelle 9:** Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen und Untersuchern.  
Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Erstuntersuchung (n = 20,  
600 Gelenke). Seite 42

**Tabelle 10:** Vier-Felder-Tafel: Sensitivität, Spezifität MRT vs. Untersucher 1-3 FOI.  
Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Verlaufsuntersuchung  
(n = 20, 600 Gelenke). Seite 43

- Tabelle 11:** Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen und Untersuchern.  
Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Verlaufsuntersuchung  
(n = 20, 600 Gelenke). ##### als nicht vorhandener Wert bei Teilung durch 0.  
Seite 44
- Tabelle 12:** Analyse der quantitativen Parameter FOI; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv;  
Erstuntersuchung (n = 38); fett gedruckt sind Werte, die signifikant besser als  
ein Münzwurf sind. Seite 45
- Tabelle 13:** Vergleich Parameter  $AUC_{total}$ ,  $REE_{55}$  und  $AUC_{120}$ ; FOI quantitativ;  
Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 46
- Tabelle 14:** Youden-Index vs. closest topleft; FOI quantitativ; Kollektiv PsA;  
gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38); fett gedruckt sind Werte, die  
signifikant besser als ein Münzwurf sind. Seite 47
- Tabelle 15:** Sensitivität / Spezifität der Cutoff-Werte nach Youden-Index; FOI quantitativ;  
Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 48
- Tabelle 16:** Sensitivität / Spezifität der Cutoff-Werte nach Closest Topleft; FOI quantitativ;  
Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 49
- Tabelle 17:** Analyse der quantitativen Parameter MRT; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv;  
Erstuntersuchung (n = 38); fett gedruckt sind Werte, die signifikant besser als  
ein Münzwurf sind. Seite 50
- Tabelle 18:** Vergleich Parameter  $AUC_{total}$ ,  $REE_{55}$ ,  $RER_{max}$  und MSI; MRT quantitativ;  
Kollektiv PsA, gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 51
- Tabelle 19:** Youden-Index vs. closest topleft; MRT quantitativ; Kollektiv PsA;  
gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38); fett gedruckt sind Werte, die  
signifikant besser als ein Münzwurf sind. Seite 51
- Tabelle 20:** Sensitivität / Spezifität der Cutoff-Werte nach Youden-Index; MRT quantitativ;  
Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 52
- Tabelle 21:** Sensitivität / Spezifität der Cutoff-Werte nach Closest Topleft; MRT quantitativ;  
Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 53



- Tabelle 22:** Anzahl der Patienten mit Veränderung des klinischen Befundes; FOI  
semiquantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufsuntersuchung (n = 20) Seite 54
- Tabelle 23:** Anzahl der Patienten mit Veränderung des klinischen Befundes; MRT  
semiquantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufsuntersuchung (n = 20); die roten Zellen  
markieren Gelenke, die sich um mindestens 1 Grad verschlechtert haben, die  
grünen Zellen markieren Gelenke, die sich um mindestens ein Grad verbessert  
haben. Seite 55
- Tabelle 24:** Analyse der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; FOI quantitativ;  
Änderung um mind. 1 Grad (Change) Seite 55
- Tabelle 25:** Analyse der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; FOI quantitativ;  
Änderung um mind. 1 Grad (Reduction) Seite 56
- Tabelle 26:** Lage- und Streuungsmaße; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufsuntersuchung  
(n = 20) Seite 58
- Tabelle 27:** Analyse der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; MRT quantitativ;  
Änderung um mind. 1 Grad (Change) Seite 62
- Tabelle 28:** Analyse der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; MRT quantitativ;  
Verbesserung um mind. 1 Grad (Reduction) Seite 63
- Tabelle 29:** Lage- und Streuungsmaße; MRT quantitativ; Kollektiv PsA;  
Verlaufsuntersuchung (n = 20) Seite 65
- Tabelle 30:** Paarweise Kreuztabelle Observer 1 vs. Observer 2; FOI semiquantitativ; Erst-  
und Verlaufsuntersuchung PsA Seite 70
- Tabelle 31:** Paarweise Kreuztabelle Observer 1 vs. Observer 3; FOI semiquantitativ; Erst-  
und Verlaufsuntersuchung PsA Seite 70
- Tabelle 32:** Paarweise Kreuztabelle Observer 2 vs. Observer 3; FOI semiquantitativ; Erst-  
und Verlaufsuntersuchung PsA Seite 71
- Tabelle 33:** Observer-Vergleich FOI vs. MRT; semiquantitativ; Erst- und  
Verlaufsuntersuchung PsA Seite 72
- Tabelle 34:** Epidemiologische Daten. Kollektiv Osteoarthrose; gesamtes Kollektiv;

Erstuntersuchung (n = 15)	Seite 74
<b>Tabelle 35:</b> Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)	Seite 81
<b>Tabelle 36:</b> Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Verlaufsuntersuchung 1 (n = 4)	Seite 81
<b>Tabelle 37:</b> Vergleich Entzündungsaktivitäten im MRT und FOI; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Verlaufsuntersuchung 2 (n = 1)	Seite 82
<b>Tabelle 38:</b> Vier-Felder-Tafel: Sensitivität, Spezifität MRT vs. Untersucher 1-3 FOI. Kollektiv Osteoarthritis; Erstuntersuchung (n=15, 450 Gelenke)	Seite 83
<b>Tabelle 39:</b> Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen und Untersuchern. Kollektiv Osteoarthritis; Erstuntersuchung (n=15, 450 Gelenke) ##### als nicht vorhandener Wert bei Teilung durch 0.	Seite 84
<b>Tabelle 40:</b> Analyse der quantitativen Parameter FOI; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=15); fett gedruckt sind Werte, die signifikant besser als ein Münzwurf sind.	Seite 85
<b>Tabelle 41:</b> Vergleich Parameter $AUC_{total}$ und $REE_{55}$ ; FOI quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis, gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)	Seite 86
<b>Tabelle 42:</b> Youden-Index vs. closest topleft; FOI quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)	Seite 87
<b>Tabelle 43:</b> Sensitivität / Spezifität der Cutoff-Werte nach Youden; FOI quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)	Seite 88
<b>Tabelle 44:</b> Sensitivität / Spezifität der Cutoff-Werte nach closest topleft; FOI quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)	Seite 88
<b>Tabelle 45:</b> Analyse der quantitativen Parameter MRT; Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15); fett gedruckt sind Werte, die signifikant besser als ein Münzwurf sind.	Seite 88

- Tabelle 46:** Vergleich Parameter  $RER_{max}$  und  $REE_{55}$  ; MRT quantitativ; Kollektiv  
Osteoarthrose, gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15) Seite 90
- Tabelle 47:** Youden-Index v.s. closest topleft; MRT quantitativ; Kollektiv  
Osteoarthrose, gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15) Seite 90
- Tabelle 48:** Sensitivität / Spezifität der Cutoff-Werte nach Youden; MRT quantitativ;  
Kollektiv Osteoarthrose, gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)  
Seite 91
- Tabelle 49:** Sensitivität / Spezifität der Cutoff-Werte nach closest topleft; MRT quantitativ;  
Kollektiv Osteoarthrose, gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)  
Seite 92
- Tabelle 50:** Paarweise Kreuztabelle Observer 1 vs. Observer 2; FOI semiquantitativ;  
Kollektiv Osteoarthrose, gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)  
Seite 93
- Tabelle 51:** Paarweise Kreuztabelle Observer 1 vs. Observer 3; FOI semiquantitativ;  
Kollektiv Osteoarthrose, gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)  
Seite 93
- Tabelle 52:** Paarweise Kreuztabelle Observer 2 vs. Observer 3; FOI semiquantitativ;  
Kollektiv Osteoarthrose, gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)  
Seite 94
- Tabelle 53:** Observer-Vergleich FOI vs. MRT; FOI semiquantitativ; Kollektiv Osteoarthrose,  
gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15) Seite 95

## Abbildungsverzeichnis:

- Abbildung 1:** Visuelle Analog Skala (VAS) (eigene Graphik) Seite 10
- Abbildung 2:** DAS 28  
([https://rheuma.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/.../DAS\\_28\\_GER.pdf](https://rheuma.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/.../DAS_28_GER.pdf)) Seite 11
- Abbildung 3:** Strukturformel ICG  
([https://de.wikipedia.org/wiki/Indocyaningr%C3%BCn#/media/File:Indocyanine\\_Green.svg](https://de.wikipedia.org/wiki/Indocyaningr%C3%BCn#/media/File:Indocyanine_Green.svg)) Seite 14
- Abbildung 4:** Philips Ingenia 3-Tesla –MRT  
(<http://www.philips.de/healthcare/product/HC781342/ingenia-30t-mrssystem>) Seite 17
- Abbildung 5:** Strukturformel Gadolinium  
(<https://de.wikipedia.org/wiki/Gadopentetat-Dimeglumin#/media/File:Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat.svg>) Seite 18
- Abbildung 6:** PsAMRIS-Score  
(The Journal of Rheumatology 2009; 36:8; doi:10.3899/jrheum.090352) Seite 20
- Abbildung 7:** Einteilung der Bildsignale des FOI (eigene Abbildung aus dem PVM,  
TIFF-Bilddatei) Seite 21
- Abbildung 8:** Zeit-Signalintensität-Kurve:  $AUC_{total}$  = blaue Fläche (eigene Graphik) Seite 23
- Abbildung 9:** Zeit-Signalintensität-Kurve:  $AUC_{total}$  = Fläche unter blauer Kurve wie in  
Abb.8,  $AUC_{120}$  = grüne Fläche (eigene Graphik) Seite 24
- Abbildung 10:** ROC-Kurven der quantitativen Parameter FOI (exemplarisch) Seite 25
- Abbildung 11:** MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;  
Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitativen Auswertung;  
Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 31
- Abbildung 12:** MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;  
Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitativen Auswertung;  
Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen; Erstuntersuchung  
(n = 20) Seite 32

- Abbildung 13:** MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;  
Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung;  
Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen; Verlaufsuntersuchung  
(n = 20) Seite 32
- Abbildung 14:** FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;  
Synovitis = SV, Tenosynovitis = TS; Untersucher 1 = V1, Untersucher 2 =  
V2, Untersucher 3 = V3; semiquantitative Auswertung; gesamtes Kollektiv  
PsA; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 33
- Abbildung 15:** FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;  
Synovitis = SV, Tenosynovitis = TS; Untersucher 1 = V1, Untersucher 2 =  
V2, Untersucher 3 = V3; semiquantitative Auswertung; Kollektiv PsA; nur  
Patienten mit Verlaufskontrollen; Erstuntersuchung  
(n = 20) Seite 34
- Abbildung 16:** FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;  
Synovitis = SV, Tenosynovitis = TS; Untersucher 1 = V1, Untersucher 2 =  
V2, Untersucher 3 = V3; semiquantitative Auswertung; Kollektiv PsA; nur  
Patienten mit Verlaufskontrollen; Verlaufsuntersuchung  
(n = 20) Seite 35
- Abbildung 17:** Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV. Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv;  
Erstuntersuchung (n=38, 1140 Gelenke) Seite 39
- Abbildung 18:** Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen. Kollektiv PsA;  
gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=38, 1140 Gelenke) Seite 40
- Abbildung 19:** Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV. Kollektiv PsA; nur Patienten mit  
Verlaufskontrollen, Erstuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke). Seite 41
- Abbildung 20:** Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen. Kollektiv PsA; nur  
Patienten mit Verlaufskontrollen, Erstuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke).  
Seite 42
- Abbildung 21:** Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV. Kollektiv PsA; nur Patienten mit  
Verlaufskontrollen, Verlaufsuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke).  
Seite 43

- Abbildung 22:** Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen. Kollektiv PsA; nur Patienten mit Verlaufskontrollen, Verlaufsuntersuchung (n = 20, 600 Gelenke). Seite 44
- Abbildung 23:** ROC-Kurven der quantitativen Parameter FOI; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 46
- Abbildung 24:** ROC-Kurven für  $AUC_{total}$ ,  $AUC_{120}$  und  $REE_{55}$  mit cut-off-Werten; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 48
- Abbildung 25:** ROC-Kurven der quantitativen Parameter MRT; Kollektiv PsA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 38) Seite 50
- Abbildung 26:** ROC-Kurven für  $AUC_{total}$ ,  $REE_{55}$ ,  $RER_{max}$  und MSI mit cut-off-Werten; MRT quantitativ; PsA Erstuntersuchung Seite 52
- Abbildung 27:** ROC-Kurven der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; FOI quantitativ; Änderung um mind. 1 Grad (Change) Seite 56
- Abbildung 28:** ROC-Kurven der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA; FOI quantitativ; Verbesserung um mind. 1 Grad (Reduction) Seite 57
- Abbildung 29:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $AUC_{total}$ ; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 59
- Abbildung 30:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $AUC_{120}$ ; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 59
- Abbildung 31:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $REE_{55}$ ; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 60
- Abbildung 32:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $RER_{max}$ ; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 60
- Abbildung 33:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß MSI; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 61
- Abbildung 34:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß SV; FOI quantitativ; Kollektiv PsA; Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 61

- Abbildung 35:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß TTP; FOI quantitativ; Kollektiv PsA;  
Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 62
- Abbildung 36:** ROC-Kurven der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA;  
MRT quantitativ; Änderung um mind. 1 Grad (Change) Seite 63
- Abbildung 37:** ROC-Kurven der Parameter für die Verlaufskontrolle PsA;  
MRT quantitativ; Verbesserung um mind. 1 Grad (Reduction) Seite 64
- Abbildung 38:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $AUC_{total}$ ; MRT quantitativ; Kollektiv PsA;  
Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 66
- Abbildung 39:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $AUC_{120}$ ; MRT quantitativ; Kollektiv PsA;  
Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 66
- Abbildung 40:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $REE_{55}$ ; MRT quantitativ; Kollektiv PsA;  
Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 67
- Abbildung 41:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß  $RER_{max}$ ; MRT quantitativ; Kollektiv PsA;  
Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 67
- Abbildung 42:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß MSI; MRT quantitativ; Kollektiv PsA;  
Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 68
- Abbildung 43:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß SV; MRT quantitativ; Kollektiv PsA;  
Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 68
- Abbildung 44:** Boxplot Lage- und Streuungsmaß TTP; MRT quantitativ; Kollektiv PsA;  
Verlaufskontrolle (n = 20); Verbesserung um mind. 1 Grad Seite 69
- Abbildung 45:** MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;  
Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv  
OA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15) Seite 75
- Abbildung 46:** MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;  
Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv  
OA; gesamtes Kollektiv; Verlaufsuntersuchung 1 (n = 4) Seite 76
- Abbildung 47:** MRT-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;

Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv  
OA; gesamtes Kollektiv; Verlaufsuntersuchung 2 (n = 1) Seite 77

**Abbildung 48:** FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;  
Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv  
OA; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15) Seite 78

**Abbildung 49:** FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;  
Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv  
OA; gesamtes Kollektiv; Verlaufsuntersuchung 1 (n = 4) Seite 79

**Abbildung 50:** FOI-Befunde der Gelenke nach Art und Schweregrad der Entzündung;  
Synovitis = SV; Tenosynovitis = TS; semiquantitative Auswertung; Kollektiv  
OA; gesamtes Kollektiv; Verlaufsuntersuchung 2 (n = 1) Seite 80

**Abbildung 51:** Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV. Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes  
Kollektiv; Erstuntersuchung (n=15, 450 Gelenke) Seite 83

**Abbildung 52:** Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV nach Gelenkgruppen. Kollektiv  
Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n=15, 450 Gelenke)  
Seite 84

**Abbildung 53:** ROC-Kurven der Parameter FOI quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis;  
gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15) Seite 86

**Abbildung 54:** ROC-Kurven für  $AUC_{total}$  und  $REE_{55}$  mit cut-off-Werten; FOI quantitativ;  
Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)  
Seite 87

**Abbildung 55:** ROC-Kurven der Parameter MRT quantitativ; Kollektiv Osteoarthritis;  
gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15) Seite 89

**Abbildung 56:** ROC-Kurven für  $RER_{max}$  und  $REE_{55}$  mit cut-off-Werten; MRT quantitativ;  
Kollektiv Osteoarthritis; gesamtes Kollektiv; Erstuntersuchung (n = 15)  
Seite 91



## **Erklärung**

Ich, Alexander Andreas Beckmann, versichere hiermit, dass ich meine Doktorarbeit **„Vergleich bildgebender Diagnostik als Therapiekontrolle bei Psoriasis-Arthritis und als Erstuntersuchung bei aktivierter Osteoarthrose mittels qualitativer und quantitativer Perfusionsanalyse in fluoreszenz-optischer Bildgebung (FOI) und kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie“** selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe, und dass ich alle von anderen Autoren wörtlich übernommenen Stellen wie auch die sich an die Gedankengänge anderer Autoren engangenden Ausführungen meiner Arbeit besonders gekennzeichnet und die Quellen zitiert habe.

München, den 27.07.2020

(A. Beckmann)

## **Danksagung**

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Marcus R. Makowski, Direktor des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums der Technischen Universität München, und Univ.-Prof. Dr. med. Ernst J. Rummeny, ehemals Direktor des Instituts, bedanken, der mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen. Bei Dr. med. Klaus Thürmel, sowie Prof. Reinhard Meier bedanke ich mich für die Vergabe des Themas. Für die außerordentlich gute Betreuung und Beratung möchte ich mich vor allem bei Dr. med. Klaus Thürmel bedanken.

Auch möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Rheumaambulanz und der Radiologie-Abteilung für ihre Geduld und Hilfsbereitschaft bedanken.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Großeltern und meiner Freundin. Ohne ihre Unterstützung, Geduld und Vertrauen wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen

## **Publikationen**

**Thuermel K**, Neumann J, Jungmann PM, Schäffeler C, Waldt S, Heinze A, Beckmann A, Hauser C, Hasenau AL, Wildgruber M, Clotten S, Sievert M, Haller B, Woertler K, Harasser N, Rummeny EJ, Meier R (2017). “Fluorescence optical imaging and 3T-MRI for detection of synovitis in patients with rheumatoid arthritis in comparison to a composite standard of reference”. *Eur J Radiol.* 2017 May;90:6-13. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.02.016. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28583648.