

# ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung: ein neues diagnostisches Verfahren zur Früherkennung und Therapiekontrolle bei Psoriasis-Arthritis

## ICG-Enhanced Fluorescence Optical Imaging: A New Imaging Procedure for Early Detection and Treatment Monitoring in Psoriatic Arthritis

### Autoren

R. Chatelain, O. Wiemann, S. G. Werner, H.-E. Langer

### Institut

Dermatologische Klinik, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-106283>  
 Online-Publikation: 13.5.2016  
 Akt Dermatol 2016; 42: 398–405  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**Priv.-Doz. Dr. med.**  
**René Chatelain**  
 Dermatologische Klinik  
 Evangelisches Krankenhaus  
 Kirchfeldstr. 40  
 40217 Düsseldorf  
[hautklinik@evk-duesseldorf.de](mailto:hautklinik@evk-duesseldorf.de)

### Zusammenfassung

Verlauf und Prognose von Psoriasis-Arthritis (PsA) und anderen chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen können entscheidend verbessert werden, wenn diese frühzeitig diagnostiziert und adäquat behandelt werden. Bei der Früherkennung einer PsA bei Patienten mit manifester Psoriasis kommt dem Dermatologen im Rahmen der interdisziplinären Patientenbetreuung eine entscheidende Aufgabe zu. Vor allem im Frühstadium ist die Erkrankung jedoch selbst für Rheumatologen nicht immer einfach zu diagnostizieren und die Möglichkeiten der bisher gebräuchlichen Bildgebungsverfahren wie Ultraschall oder Magnetresonanztomografie (MRT) sind limitiert. Von großer Bedeutung ist die Beurteilung der Entzündungsaktivität in den Gelenken vor allem der Finger und Hände. Hierbei kann das Xiralite®-System (Rheumascan®), ein neueres fluoreszenzoptisches Bildgebungsverfahren, einen wichtigen Beitrag leisten und damit das Spektrum der kontrastmittelverstärkten bildgebenden Diagnos-

tik erweitern. Diese Technologie basiert auf dem Nachweis von charakteristischen, mit einer Arthritis assoziierten Veränderungen, insbesondere Mikrozirkulationsstörungen in Gelenken und Sehnen, mithilfe eines Farbstoffs und Licht im infraroten Bereich. Seit seiner Einführung 2009 in der EU wird das Verfahren mittlerweile in einer Reihe von Zentren in mehreren Ländern eingesetzt. Die Methode liefert mit nur relativ geringem Aufwand in kurzer Zeit messbare Informationen über das Ausmaß der Entzündungsaktivität in bis zu 30 Gelenken an den Händen. Sie erfordert keine ionisierenden Strahlen, ist anwenderfreundlich, sicher und zuverlässig durchführbar. Die Ergebnisse lassen sich einfach und schnell beurteilen. Umfangreiche Daten und Erfahrungen aus einer Vielzahl klinischer Studien bestätigen mittlerweile den praktischen Nutzen und Stellenwert der Xiralite®-Bildgebung – nicht nur in der (Früh-)Diagnostik, sondern auch bei der Beurteilung von Therapieansprechen und Verlauf rheumatischer Erkrankungen.

### Einleitung/Hintergrund

Bis zu ca. 40% aller Psoriasis-Patienten erkranken im Laufe ihres Lebens auch an einer Arthritis [1]. Bei der überwiegenden Mehrheit (ca. 75–84%) gehen die psoriatischen Hautveränderungen der Gelenkbeteiligung um mehrere Jahre voraus. Einer kürzlich veröffentlichten Übersicht und Metaanalyse zufolge liegt bei bis zu etwa 15% der Psoriasis-Patienten eine nicht diagnostizierte PsA vor. Diese hohe geschätzte Prävalenz unterstreicht die Bedeutung eines sorgfältigen Screenings von Psoriasis-Patienten hinsichtlich des Auftretens einer Arthritis [2]. Hierbei kommt den Dermatologen eine Schlüsselfunktion zu. Doch selbst für Rheumatologen ist die Diagnosestellung vor allem im Frühstadium der PsA nicht immer einfach. Dabei ist eine frühzeitige Diagnostik

wichtig, um baldmöglichst eine adäquate Therapie dieser Erkrankung einleiten zu können, die häufig progressiv verläuft und zu irreversiblen Schäden an den Gelenken führen kann. Für die Arthritis-Diagnostik wurden bis vor wenigen Jahren neben dem konventionellen Röntgen vorwiegend der Ultraschall (Arthrosonografie, Power-Doppler-Sonografie) sowie die kontrastmittelverstärkte MRT genutzt. Doch mit beiden Methoden ist eine Früherkennung entzündlicher Gelenkveränderungen oft nicht zuverlässig möglich. Zudem erfordern sie eine hohe Expertise und sind für die routinemäßige Anwendung nur eingeschränkt geeignet [3]. Demgegenüber steht mit der Indocyaningrün (ICG)-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebung seit einigen Jahren eine neue, kommerziell erhältliche Technologie zur Verfügung, die bei nur relativ geringem Auf-

wand für Arzt und Patienten in kurzer Zeit messbare Informationen über das Ausmaß der Entzündungsaktivität an den Händen liefern kann.

## Methodik



### Historische Entwicklung

Die fluoreszenzoptische Bildgebung wird bereits seit vielen Jahren in der Ophthalmologie und in der tierexperimentellen Medizin zum Nachweis entzündlicher Veränderungen eingesetzt. Im Februar 2009 wurde das in Deutschland entwickelte Xiralite®-System (Rheumascan®, mivenion GmbH, Berlin) als Medizinprodukt zum Nachweis entzündlicher Veränderungen an den Händen in der EU zugelassen. Noch im gleichen Jahr wurde das erste Seriengerät eingesetzt. Seitdem hat das Verfahren in zahlreichen rheumatologischen Zentren Eingang in die Routine gefunden. Gegenwärtig wird die Technologie in mehr als 50 Zentren in Deutschland in der Routinediagnostik genutzt. In Europa und außereuropäisch stehen Xiralite®-Geräte in Dänemark, Schweden, Österreich und Japan sowie in Kanada und in den USA, wo die Technologie seit 2014 offiziell zugelassen ist.

In den nunmehr über sechs Jahren seit der Einführung wurden die zulassungsrelevanten Daten durch Ergebnisse zahlreicher Studien bestätigt und zugleich wesentlich erweitert. Mit mehreren grundlegenden, hochrangig publizierten Studien und einer ganzen Reihe von weiteren Untersuchungen zu unterschiedlichen, speziellen Fragestellungen gehört die Xiralite®-Technologie zu den am besten wissenschaftlich dokumentierten modernen Bildgebungsverfahren im Bereich der Rheumatologie [4–8].

### Technische Grundlagen

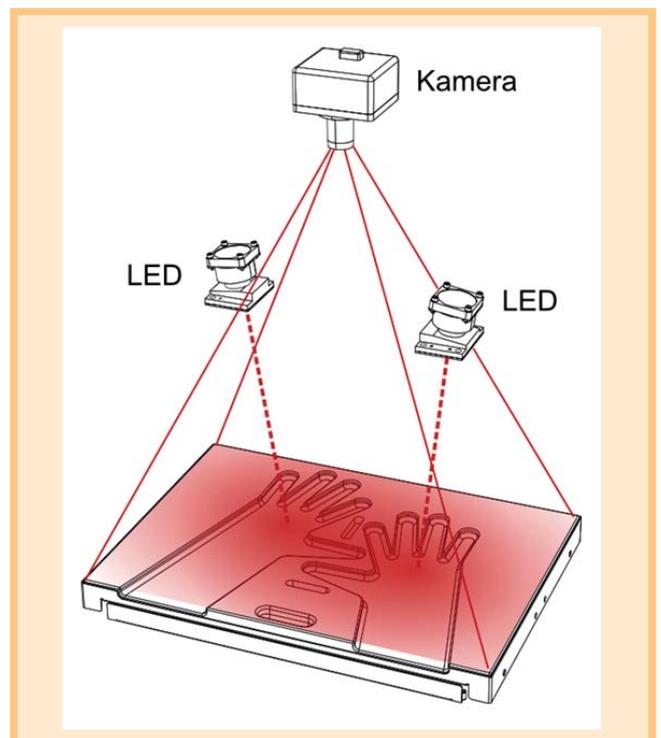
Bei dem Xiralite®-System handelt es sich um ein hochauflösendes, digitales, fluoreszenzoptisches Messverfahren zum Nachweis entzündlicher Veränderungen an den Händen. Es basiert auf der Anwendung von Licht emittierenden Dioden (LED) im infrarotnahen Bereich (740 nm) und dem Fluoreszenzfarbstoff (Fluorophor) Indocyaningrün (ICG) als Kontrastverstärker, dessen Fluoreszenz durch die Leuchtdioden angeregt wird. ICG (ICG-Pulsion®) ist in der EU u. a. für die Mikrozirkulationsdiagnostik zugelassen [9] und wird seit mehr als 30 Jahren klinisch häufig angewendet, insbesondere im ophthalmologischen Bereich, etwa zur Erkennung der altersbedingten Makuladegeneration. Die Fluoreszenz-Lichtsignale werden mit einem hochempfindlichen Spezialkamarasystem aufgenommen. Zur Steuerung der Untersuchung sowie zur Bilderfassung, -verarbeitung und -auswertung dient die Diagnosesoftware XiraView®. Das An- und Abfluten des Farbstoffes (Farbstoffkinetik) wird in Echtzeit dargestellt. Die dabei entstehenden Bilder der Fluoreszenzintensitäten an beiden Händen ermöglichen es, Entzündungsherde auf einen Blick zu erkennen [3].

### Untersuchungsablauf

Eine besondere Vorbereitung des Patienten ist nicht erforderlich. Es muss lediglich ein venöser Zugang gelegt werden. Der Patient positioniert die Hände in einer vorgeformten Handauflage (Abb. 1 u. Abb. 2). Nach zehn Sekunden wird ICG intravenös (i. v.) injiziert (0,1 mg/kg KG im Bolus). Über insgesamt sechs Minuten erfolgt jede Sekunde eine Fluoreszenzaufnahme, sodass insgesamt 360 Einzelbilder zur Analyse entstehen. Diese lassen sich mithilfe der Software als Summenbild und als Film in farb-



**Abb. 1** ICG-gestützte fluoreszenzoptische Diagnostik mit dem kommerziell erhältlichen Xiralite®-System. Xiralite®-Gerät (links) und Auswertung am Monitor (rechts). Mit freundlicher Genehmigung von mivenion GmbH, Berlin.



**Abb. 2** Technische Komponenten des Xiralite®-Systems. LED-Licht im infrarotnahen Bereich (740 nm) und hochauflösendes, schnelles, digitales Fluoreszenzkamerasystem (CCD). Mit freundlicher Genehmigung von mivenion GmbH, Berlin.

codierter Darstellung betrachten. Bereits nach ca. einer Minute ist eine Anreicherung des Farbstoffes in den von der Mikrozirkulationsstörung betroffenen entzündeten Gelenken erkennbar. Entzündliche Veränderungen werden hierbei als erhöhte Signalintensitäten dargestellt. Durch unterschiedliches An- bzw. Abfluten („wash-in“/„wash-out“-Kinetik) des Kontrastmittels im Entzündungsherd entstehen Signaldifferenzen. Die Farbstoffkinetik ist charakteristisch: Physiologischerweise kommt es zu einer ersten Anreicherung in den Fingerbeeren und anschließenden Verteilung von distal nach proximal. An-

hand der Anreicherung in den Fingerbeeren werden drei Phasen (P1–3) definiert [4]. Eine Abweichung vom physiologischen Ablauf weist auf einen pathologischen Befund hin.

### Bedeutung/Stellenwert in der rheumatologischen Diagnostik

Das Xiralite®-System ermöglicht eine klinische Routineanwendung und ist dafür optimiert, über beiden Händen an gleichzeitig bis zu 30 Gelenken bereits kleine Entzündungsherde nachzuweisen. Es dient zur Visualisierung von charakteristischen, mit einer Arthritis assoziierten Veränderungen wie der Neoangiogenese, dem daraus resultierenden erhöhten Blutfluss, der gestörten Mikrozirkulation und erhöhten Kapillarpermeabilität in Gelenken und angrenzenden Strukturen. Hierbei handelt es sich um pathogenetisch frühe Ereignisse im rheumatischen Entzündungsprozess [10–13].

Die fluoreszenzoptische Bildgebung (fluorescence optical imaging, FOI) mittels Xiralite® erweitert das Spektrum der kontrastverstärkten Bildgebungsverfahren in der Rheumatologie (Tab. 1). Die konventionelle Röntgentechnologie wird routinemäßig zwar häufig eingesetzt, erlaubt jedoch keine Diagnosestellung im Frühstadium rheumatischer Erkrankungen. Ultraschall, Power-Doppler und MRT haben die diagnostischen Möglichkeiten deutlich verbessert und sind bei früher Arthritis hilfreicher als konventionelles Röntgen. Ihre breitere Anwendung in der klinischen Routine setzt jedoch eine hohe Fachkunde voraus und ist eingeschränkt – im Falle der MRT auch durch Kosten und limitierte Verfügbarkeit [3, 6]. Im Vergleich zu diesen klinisch schon länger etablierten Verfahren bietet FOI eine Reihe von Vorteilen. Diese umfassen nicht nur hohen Patientenkomfort und die generell gute Akzeptanz optischer Verfahren aus Sicht des Patienten, sondern auch eine rasche Durchführbarkeit bei nur geringem Aufwand und die einfache Beurteilung der Befunde [3, 4, 6, 14].

### Validierungsstudien

In einer Vielzahl von Studien wurde die Wertigkeit des Xiralite®-Verfahrens bei verschiedenen Indikationen und Fragestellungen geprüft.

Im Rahmen einer präklinischen Untersuchung zur experimentell induzierten Arthritis am Rattenmodell konnte anhand histologischer Auswertungen bestätigt werden, dass sich die synovialitische Entzündung durch die ICG-gestützte fluoreszenzoptische Diagnostik sicher nachweisen lässt [15].

In einer Reihe von klinischen Validierungsstudien bei Patienten mit unterschiedlichen chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen (rheumatoide Arthritis [RA], PsA und andere Arthritiden) in verschiedenen Stadien und mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität wurde die Xiralite®-Methode mit der klinischen Untersuchung und/oder anderen Bildgebungsverfahren wie Arthrosonografie, Power-Doppler-Sonografie und MRT verglichen [4–8]. Dabei bestätigte sich wiederholt die hohe Sensitivität des FOI, insbesondere auch bei Patienten mit früher und sehr früher Arthritis. FOI zeigte hohe Übereinstimmung mit dem klinischen Befund und den anderen Bildgebungsverfahren, wobei Unterschiede in erster Linie auf positive Befunde bei der Xiralite®-Diagnostik zurückzuführen waren. Im Vergleich zur klinischen Untersuchung erwies sich FOI als empfindlicher und brachte damit einen erheblichen zusätzlichen Informationsgewinn. In der Entzündungsdiagnostik erschien FOI gegenüber der MRT zumindest gleichwertig. Bezüglich der Arthrosonografie zeigten sich vergleichbare Daten, wobei vor allem die hohe Übereinstimmung des FOI mit der Power-Doppler-Sonografie hervorsteicht [4–7, 16–21].

**Tab. 1** Typische Indikationen für die Xiralite®-Diagnostik.

- Früharthritis-Diagnostik
- Differenzialdiagnostik Arthritis vs. Arthrose und RA vs. PsA
- Abklärung einer artikulären Beteiligung bei Patienten mit Psoriasis
- Unterscheidung einer Oligo- vs. Polyarthritis bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)
- Beurteilung von Krankheitsverlauf und Therapieansprechen bei antirheumatischer Therapie
- Nachweis „subklinischer“ Entzündung (klinische Remission vs. „Remission plus“)
- In klinischen Studien: Quantifizierung von Krankheitsaktivität

Bei einem sehr hohen Anteil (bis zu 98%) der Gelenke gesunder Kontrollpersonen fand sich ein unauffälliger Befund [4], während falsch positive Befunde nur sehr selten waren (0,5–5%) [6]. Dies weist auf eine hohe Spezifität hin.

Prüfungen der Interrater- und Intrarater-Reliabilität (Urteiler-Übereinstimmung) ergaben hohe Kappa-Werte (bis zu 0,73), die auf eine sehr stabile Befundung im Vergleich zwischen einzelnen Beurteilern hinweisen [6, 16, 22].

Daten einer weiteren Studie, in der 95 Patienten mit verschiedenen Arthritis-Formen und Arthralgien untersucht wurden, weisen darauf hin, dass ICG-gestütztes FOI auch für die Differenzialdiagnose geeignet zu sein scheint: Sie zeigten unterschiedliche morphologische Befunde zwischen bestimmten Arthritis-Erkrankungen. Zudem wurde ein rascheres An- und Abfluten von ICG bei früher im Vergleich zu fortgeschrittener Arthritis und eine höhere Signalintensität in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität beobachtet [23].

### Sicherheit

Der Kontrastverstärker ICG kommt seit mehr als 30 Jahren und bei jährlich mehr als 1,2 Mio. Untersuchungen insbesondere in ophthalmologischen Indikationen, aber auch anderen Perfusionsmessungen zur Anwendung. Umfangreiche Sicherheitsdaten belegen ein sehr niedriges Risiko [24]. Die Erfahrung unserer Arbeitsgruppe mit dem Xiralite®-System umfasst mehr als 3000 Untersuchungen, bei denen es zu keinen relevanten Komplikationen kam. Für die Anwendung bei der Arthritis-Diagnostik ist relevant, dass ICG auch für die Anwendung bei Kindern zugelassen ist und damit speziell bei der juvenilen PsA die Bildgebung um ein relativ belastungsarmes Verfahren erweitert [10].

### Anwendung bei PsA

#### ▼ Allgemeines zur PsA

Hauptsymptome einer PsA sind Schmerzen vom entzündlichen Typ: Sie treten vor allem in Ruhe und auch über Nacht auf bzw. können sich in diesen Ruhephasen verstärken. Oft, jedoch nicht immer sind sie von Steifigkeit begleitet, die in den frühen Morgenstunden am ausgeprägtesten ist und sich unter Bewegung bessert. Die Schmerzen führen zu Funktionsbeeinträchtigungen. Typische klinische Arthritis-Zeichen sind Schwellung und Ergussbildung in den Gelenken sowie Druckempfindlichkeit oder sogar Berührungsempfindlichkeit. Es gibt unterschiedliche Manifestationsformen mit mono-, oligo- und polyartikulärem Verlauf sowie möglicher Beteiligung der Sehnenansätze (Enthesitis) und des Achsenskeletts (Spondyloarthritis, Sakroileitis). Bei Krankheitsbeginn sind oft nur wenige Gelenke beteiligt. Am häufigsten befällt die PsA die kleinen Gelenke an den Händen und Füßen so-

wie die Kniegelenke und Sprunggelenke, weiterhin die Ellenbogengelenke. Generell sind Gelenke im Bereich der unteren Körperhälfte häufiger und im Verlauf oft auch eher betroffen. Typisch für die PsA ist eine Beteiligung der Finger- und Zehenendgelenke (DIP=distale Interphalangealgelenke). Dies ist ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal zur RA, bei der diese Gelenke üblicherweise nicht betroffen sind. Kennzeichnend für die PsA ist ein Befall im Strahl, bei dem alle Gelenke eines Fingers oder eines Zehs betroffen sind. Typisch ist die Daktylitis, d.h. die Entzündung eines ganzen Fingers oder einer ganzen Zehe (nicht nur einzelner Gelenke). Im Gegensatz zum Strahlbefall erfasst sie nicht nur die Gelenke, sondern geht mit einer Entzündung aller Strukturen einschließlich der Weichteile, Sehnen, Sehnencheiden und selbst des Knochens und der Knochenhaut einher. Ebenfalls charakteristisch ist die Manifestation an Sehnen-, Band- und Kapselansätzen, die als Enthesiopathie (von griech. Enthesis = Ansatzpunkt) bezeichnet wird [25,26].

Die Korrelation zwischen klinischem Untersuchungsbefund und Bildgebung (insbesondere MRT) bei PsA ist gering [27]. Dies bedeutet, dass selbst ein erfahrener Rheumatologe gelegentlich Schwierigkeiten hat, gerade in frühen Krankheitsstadien eine PsA zu diagnostizieren. Speziell trifft dies auf sog. „trockene“ Verläufe zu, die keine ausgeprägt exsudative Komponente haben. Schwierig kann auch die Abgrenzung einer aktivierten Arthrose von einer beginnenden PsA sein, die sich auf eine vorbestehende Polyarthrose „aufgepropft“ hat. Insofern ist die Bildgebung für die qualifizierte Beurteilung einer PsA vor allem bei unklaren Fragestellungen nahezu unverzichtbar.

### Für PsA typische Xiralite®-Befunde

Pathognomonisch für die PsA in Xiralite®-Bildern ist das „Werner-Zeichen“, eine typische dreiecksförmige, leicht geschwungene Ausziehung in Projektion auf das Nagelbett (► **Abb. 3**). Es ist bei ca. 94% der Patienten mit PsA, jedoch nur bei etwa 21% mit RA zu beobachten. Vermutlich liegt ihm eine entzündliche Aktivität im Bereich der Nagelmatrix bzw. im Bereich des enthesiosynovialen Komplexes zugrunde [4,23,28].

Diese Beobachtung ist vereinbar mit der erstmals von McGonagle anhand von MRT-Untersuchungen beschriebenen engen funktionalen Verbindung zwischen Nagel und Sehnenansatzpunkten an den DIP, wo die Strecksehne des DIP-Gelenks den Knochen über Fasern mit der Nagelwurzel verbindet und diese Fasern die Nagelwurzel in Form eines festen Geflechts umschließen. Diese anatomische Einheit wurde auch als „synovio-enthesialer Komplex“ bezeichnet. Demzufolge stellt die Enthesitis – eine bei PsA häufige Entzündung der Sehnen- und Bänderansätze – das Bindeglied zwischen Nagel- und Gelenkbefall bei psoriasischen Erkrankungen dar. Eine klinisch unerkannte Enthesitis tritt auch in der Frühphase einer PsA an allen Krankheitsherden häufig auf – insbesondere an Sehnen- und Bänderansatzstellen, wo relativ hohe Scher- und Spannkraften wirken. Diese Erkenntnisse haben McGonagle und Mc Dermitt dazu veranlasst, ein neues pathogenetisches Modell zu postulieren. Es basiert darauf, dass die Reaktion des angeborenen Immunsystems auf lokale Stressfaktoren im Bereich des Gelenks die klinische Manifestation der PsA maßgeblich beeinflusst. Dies führte zu der Annahme, dass die Pathogenese der PsA und der Nagelpsoriasis – in geringerem Maße auch der Psoriasis – eher auf autoinflammatorischen als autoimmunologischen Faktoren beruht. Daraus wurde der Vorschlag für eine neue Klassifikation entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in einem Spektrum zwischen klassischer Autoimmunität und Autoinflammation abgeleitet [28–30].



**Abb. 3** „Werner-Zeichen“. FOI-Bild einer PsA (PrimaVistaMode, PVM). Neben den gelenkbezogenen Signalintensitäten mit einem typischen Strahlbefall im linken Ringfinger stellen sich auch extraartikuläre Signale dar. Differenzialdiagnostisch bedeutsam sind typische dreiecksförmige Signalintensitäten in Projektion auf den enthesiosynovialen Komplex im Nagelfalzbereich („Werner-Zeichen“, Pfeile), die wahrscheinlich pathognomonisch für die PsA sind.



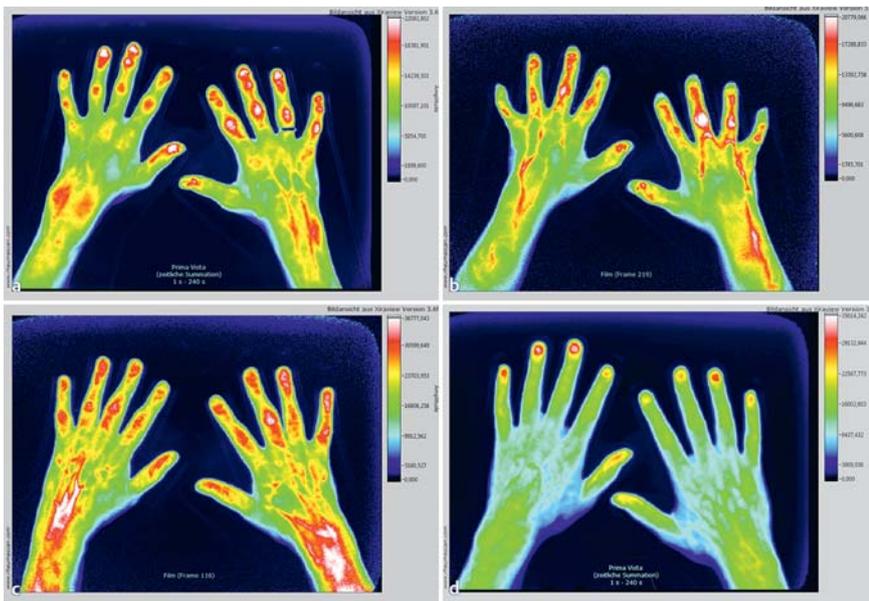
**Abb. 4** Phänomen des „grünen Nagels“ als hochspezifischer Befund bei PsA. Typischerweise stellt sich der Nagel in einer FOI-Sequenz intensiv rot oder weiß dar. Beim „grünen Nagel“ sieht man dagegen eine Caldera-artige Formation, in der ein großer, grüner, zentraler Bereich von einem relativ scharf abgegrenzten, mehr oder weniger schmalen roten Ring umgeben wird.

Ein relativ seltenes (33%), dafür aber hochspezifisches Zeichen (Spezifität 0,93) ist das Phänomen eines „grünen Nagels“ (► **Abb. 4**), das fast nur bei PsA beobachtet wird [31].

### Daten zur (Früh-)Diagnostik der PsA

In einer deutschen Studie wurde das FOI mit Arthrosonografie und Power-Doppler-Sonografie bei 60 Patienten mit Gelenksbeschwerden (Symptombdauer insgesamt  $7,4 \pm 9,1$  Jahre) verglichen, davon 26 Probanden mit gesicherter PsA und 34 mit Verdacht auf PsA. Die Übereinstimmungsraten von ICG-gestütztem FOI mit den anderen beiden Verfahren waren sehr hoch und erreichten in Abhängigkeit von der untersuchten Gelenkregion und Xiralite®-Phasen Werte von bis zu 93% [32].

In einer weiteren Untersuchung wurde eine Kohorte von 19 Patienten mit dermatologisch gesicherter Psoriasis vulgaris oder Psoriasis in der Familienanamnese und Arthralgien unterschiedlicher Ausprägung hinsichtlich der Fragestellung einer beginnenden



**Abb. 5** a Typischer fluoreszenzoptischer Befund bei einem Patienten mit manifester PsA. Erhöhte Signalintensitäten insbesondere in den proximalen und distalen Interphalangeal- (PIP- u. DIP-) Gelenken sowie dreiecksförmige Signalintensität in Projektion auf den enthesiosynovialen Komplex („Werner-Zeichen“). b Fluoreszenzoptischer Befund bei einem Patienten mit Psoriasis und Arthralgien ohne klinische Anzeichen für eine Arthritis. Die Veränderungen sind vergleichbar mit den Befunden bei manifester sowie bei früher PsA. c Typischer fluoreszenzoptischer Befund eines Patienten mit sehr früher PsA. d Typischer fluoreszenzoptischer Befund bei einer gesunden Person.

den PsA ausgewertet. Die Patienten zeigten weder anamnestisch einen Anhalt für eine aktuelle oder zurückliegende Arthritis oder Tendinitis noch klinisch Anzeichen für eine Arthritis, Tenosynovitis oder andere Befunde einer aktiven PsA. Hierbei handelte es sich um die erste Analyse dieser Art. Die Xiralite®-Befunde dieser Kohorte wurden mit Untersuchungsergebnissen von Patienten mit sehr früher PsA (Krankheitsdauer  $\leq 3$  Monate) verglichen. ICG-gestütztes FOI zeigte bei allen untersuchten Patienten entzündliche Veränderungen. Diese Befunde unterschieden sich morphologisch nicht von denen bei Patienten in sehr frühen Stadien einer PsA, wiesen jedoch deutliche Unterschiede gegenüber den Befunden gesunder Probanden auf (► **Abb. 5a**, ► **Abb. 5b**, ► **Abb. 5c**, ► **Abb. 5d**). Fünf von 19 Patienten (26%) hatten positive fluoreszenzoptische Befunde in den kleinen Gelenken der Hände, die klinisch völlig asymptomatisch waren. In 17 von 19 Fällen (89%) war ein positives „Werner-Zeichen“ nachweisbar. Die Beobachtungen deuten auf ein klinisch noch nicht manifestes (d. h. zwar synovialitisches, aber noch nicht arthritisches) präklinisches Stadium bei PsA hin, das mit der fluoreszenzoptischen Bildgebung visualisiert werden kann [33]. Erste Ergebnisse der derzeit laufenden XCITING-Studie unterstützen diese Hypothese [34].

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Xiralite®-Technologie ein neues diagnostisches Fenster eröffnet, das die Chancen auf eine Früherkennung der PsA und damit auch eine frühzeitige therapeutische Intervention erhöht. Davon können vor allem Patienten mit Verdacht auf PsA profitieren, bei denen die klinische Untersuchung nicht eindeutig ist. FOI bietet somit einen bemerkenswerten diagnostischen Mehrwert gegenüber dem klinischen Befund und teilweise auch gegenüber den älteren Bildgebungsverfahren. Dies gilt insbesondere für die DIP, bei denen die MRT an ihre Grenzen stößt. Diese Erkenntnisse werden durch Beobachtungen aus anderen Studien zur frühen Arthritis bzw. RA bestätigt [16, 19].

### Therapiesteuerung und Verlaufsmonitoring bei PsA

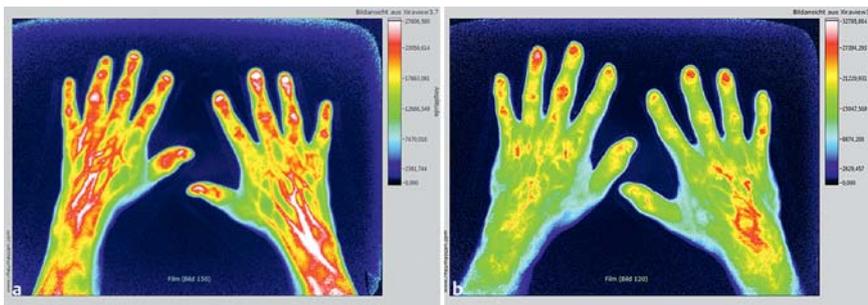
Daten aus einer Reihe von Untersuchungen zeigen, dass FOI nicht nur einen diagnostischen Zugewinn bietet, sondern sich auch zur Beurteilung von Therapieansprechen und Verlauf im Rahmen einer Behandlung mit krankheitsmodifizierenden antirheumati-

schen Wirkstoffen (DMARD) nutzbringend einsetzen lässt [23]. Auch in klinischen Studien zur Evaluierung (neuer) medikamentöser Therapieoptionen wie etwa Biologika kann die Methode als ein valides und wenig aufwendiges Bildgebungsverfahren einen wichtigen Beitrag leisten. Dabei lässt sich ein Ansprechen relativ früh erkennen. Dies ist in der Praxis vor allem dann von Bedeutung, wenn der klinische Untersuchungsbefund nicht eindeutig mit Befunden anderer Bildgebungsverfahren korreliert oder wenn bei Patienten in klinischer Remission Verdacht auf eine Restaktivität besteht. Hier kann der Nachweis einer subklinischen Krankheitsaktivität mittels FOI bei der Entscheidung helfen, ob bei einer laufenden Therapie eine Dosisreduktion (z. B. Verringerung der Steroiddosis oder Verlängerung der Injektionsintervalle bei Biologika-Therapie) möglich oder aber – bei fortbestehender Entzündungsaktivität – eine Dosisescalation notwendig ist. Zeigt der Befund ein unzureichendes Ansprechen etwa auf eine relativ kostenintensive Biologika-Therapie, kann die Entscheidung für oder gegen eine Fortführung der Therapie durchaus auch Konsequenzen in gesundheitsökonomischer Hinsicht haben.

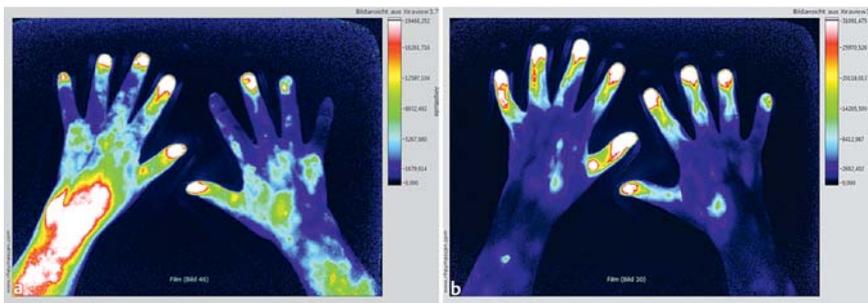
In einer Reihe von Untersuchungen zum therapeutischen Verlauf verschiedener Arthritiden einschließlich PsA konnten in klinisch unauffälligen Gelenken fluoreszenzoptische Signale als Anzeichen für eine subklinische Entzündungsaktivität nachgewiesen werden. Dabei wurde bestätigt, dass ICG-gestütztes FOI ein geeignetes Instrument für das objektive Monitoring von Krankheitsaktivität und therapeutischem Ansprechen auf eine DMARD-Therapie ist (► **Abb. 6**).

Zugleich weisen die Daten auf einen wesentlichen Stellenwert der Xiralite®-Diagnostik beim Nachweis subklinischer Krankheitsaktivität in klinischer Remission und als Hilfsmittel zur Optimierung therapeutischer Entscheidungen bei Patienten in Remission hin [21, 23, 35–38].

In zwei eigenen Studien bei Patienten mit aktiver RA und PsA wurde eine Xiralite®-Untersuchung vor Beginn einer Therapie mit konventionellen oder biologischen DMARDs sowie im Verlauf nach mindestens drei Monaten Therapiedauer durchgeführt. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen zeigten die Ergebnisse, dass ICG-gestütztes FOI und die standardisierte, semiquantitative Auswertung der Xiralite®-Sequenzen mittels des speziell hierfür entwickelten *Fluorescence Optical Imaging*



**Abb. 6** ICG-gestütztes FOI als Instrument für das objektive Monitoring von Krankheitsaktivität und therapeutischem Ansprechen auf eine DMARD-Therapie. **a** Sehr frühe, therapienaive PsA mit einer Krankheitsdauer von ca. 3 Monaten. Ausgeprägte artikuläre und extraartikuläre Signalintensitäten als Ausdruck einer hohen Krankheitsaktivität (DAS28 4,8). **b** Fluoreszenzoptischer Befund nach 6-monatiger Therapie mit Methotrexat (15 mg s. c. einmal wöchentlich) mit deutlichem Rückgang der entzündlichen Veränderungen bei klinisch weitgehender Remission (DAS28 2,7). Die Signalintensitäten in Projektion auf PIP III links und V rechts entsprechen bei unauffälligem klinischen Untersuchungsbefund ohne Zeichen einer floriden Synovialitis einer subklinischen Krankheitsaktivität.



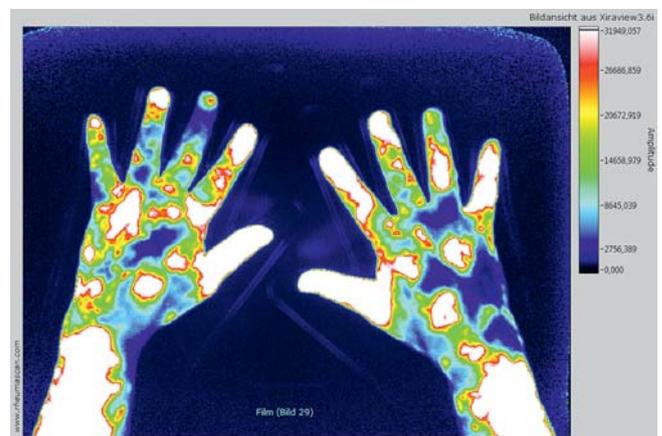
**Abb. 7** Hochfluoride PsA mit unzureichendem Ansprechen auf konventionelle DMARDs. **a** Im fluoreszenzoptischen Bild ausgeprägte Signalintensitäten im Phase-1-Bild (P1). Unter Therapie mit Adalimumab in den nächsten Monaten kontinuierlicher Rückgang der Krankheitsaktivität, wobei typischerweise die Normalisierung des P1-Befundes (**b**) ein frühes Zeichen des therapeutischen Ansprechens darstellt, das oft dem klinischen Ansprechen vorausgeht.

Activity Scores (FOIAS) geeignete Verfahren für das Therapie-monitoring und die Objektivierung des therapeutischen Ansprechens auf eine DMARD-Therapie sind (● **Abb. 7**) [39,40]. Im Rahmen der XPLORE-Studie, die derzeit an mehreren Zentren in Deutschland durchgeführt wird, untersucht man, ob Xiralite® bei Patienten mit PsA frühzeitiger als andere, klinische Parameter ein Ansprechen auf eine neu eingeleitete Therapie mit dem TNF $\alpha$ -Blocker Etanercept anzeigen kann. Kürzlich präsentierte Ergebnisse einer Zwischenauswertung weisen darauf hin, dass ein Rückgang der berechneten Werte um mindestens 45% nach nur vier Wochen ein klinisches Ansprechen nach zwölf Wochen gut voraussagen konnte. Die Autoren bewerten daher die frühe Veränderung der Xiralite®-Signale als vielversprechenden Marker für die Vorhersage des Therapieansprechens [41].

## Weitere potenzielle Einsatzmöglichkeiten bei dermatologischen Patienten

### Hautveränderungen bei Psoriasis

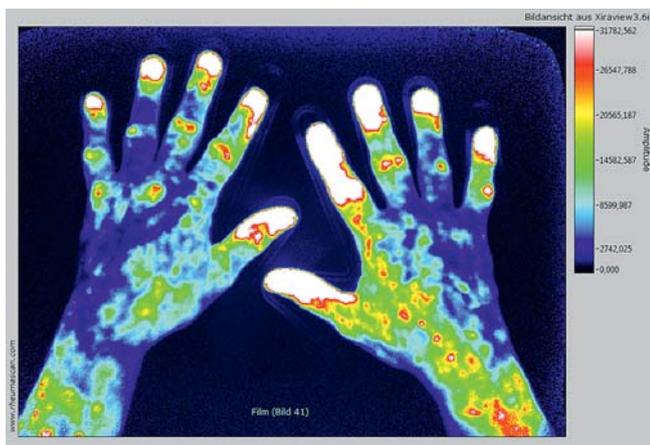
Psoriatische Plaques als typische entzündliche Veränderungen der Haut lassen sich mit FOI ebenfalls erkennen. Sie stellen sich im Phasenverlauf der Untersuchung anders dar als eine Entzündung im Gelenk. Archipelartig konfigurierte Signalintensitäten im Bereich einer klinisch vollkommen unauffälligen Haut deuten darauf hin, dass sich analog zum Nachweis subklinischer Krankheitsaktivität bei Arthritiden auch bei der kutanen Manifestation einer Psoriasis eine subklinische Entzündungsaktivität nachweisen lässt (● **Abb. 8** u. ● **Abb. 9**) [42].



**Abb. 8** Psoriatische Plaques im Xiralite®-Bild. Patient mit hochfluorider Psoriasis im Bereich der Hände mit „Landkarten“-Phänomen.

### Kollagenosen

Auch bei Patienten mit Kollagenosen wurden fluoreszenzoptische Untersuchungen durchgeführt, etwa um das Therapieansprechen auf das Prostazyklin-Analogon Iloprost beim sekundären Raynaud-Syndrom zu beurteilen. Erste Daten weisen darauf hin, dass sich charakteristische akrale Mikrozirkulationsstörungen etwa bei der systemischen Sklerodermie ebenfalls sehr gut visualisieren lassen (sog. „Verdämmern“ [43,44]). Im Rahmen einer deskriptiven Analyse wurden zudem FOI-Befunde bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen (systemischer und kutaner Lupus erythematoses, progressive systemische Sklerose, mixed connective tissue disease, Sjögren-Syndrom und undifferenzierte Kollagenose) ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass bestimmte Muster besonders häufig und – im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen wie RA oder PsA – zum Teil ausschließlich bei Kollagenosen zu finden sind [45].



**Abb.9** Subklinische Psoriasis mit archipelartig konfigurierten Signalintensitäten im Bereich einer klinisch vollkommen unauffälligen Haut.

## Ausblick

Derzeit wird die Xiralite®-Methode in Studien u. a. auch bei der PsA weiter evaluiert. Dazu zählt die Verbesserung der Früharthritiden-Diagnostik bei Patienten mit gesicherter Psoriasis und Symptomen im Bereich des Bewegungsapparates, bei denen jedoch bislang keine PsA diagnostiziert wurde. Zu dieser Fragestellung läuft derzeit die XCITING-Studie, in der die diagnostische Wertigkeit der Xiralite®-Methode im Vergleich zur Arthrosonografie und zur MRT als Grundstandard geprüft werden soll [34].

Weitere Untersuchungen beschäftigen sich intensiver und systematisch mit extraartikulären Manifestationen der PsA und der Frage, ob außer dem „Werner-Zeichen“ und dem Phänomen des „grünen Nagels“ noch andere typische Veränderungen für eine PsA spezifisch bzw. pathognomonisch sind und dazu beitragen könnten, mithilfe des FOI die PsA gegenüber anderen differenzialdiagnostisch infrage kommenden Arthritiden besser abzugrenzen bzw. zu klassifizieren.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Abstract

### ICG-Enhanced Fluorescence Optical Imaging: A New Imaging Procedure for Early Detection and Treatment Monitoring in Psoriatic Arthritis

Outcomes of patients with psoriatic arthritis (PsA) and other chronic inflammatory joint diseases can substantially improve if these disorders are early diagnosed and effectively treated. Within the scope of an interdisciplinary patient management, dermatologists play a key role in early detection of PsA in patients with psoriasis. However, particularly in early stages even rheumatologists may have troubles in diagnosing PsA, and the options of current imaging techniques such as ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) are limited. The assessment of inflammatory activity in the joints of fingers and hands is of great significance. In this context, the Xiralite® system (Rheumascan®), a more recent fluorescence-optical imaging method can greatly contribute and extend the spectrum of contrast enhanced

fluorescence imaging diagnostics. This technology is based on the detection of characteristic changes associated with arthritis, particularly alterations of microcirculation in joints and tendons using a fluorescence dye and light in the near-infrared spectral range. Since its introduction in 2009 in the EU this method is now used in quite a number of centres in several countries. Requiring relatively small effort it provides quantifiable information about the intensity of inflammatory activity in up to 30 joints of the hand. It requires no ionizing radiation, is user friendly, and can be performed safely and reliably. The results are easily and quickly assessable. Comprehensive data and experiences from various clinical trials now confirm the practical benefit and significance of the Xiralite® imaging technique – not only in (early) diagnosing but also in assessing the treatment response and progress of rheumatic diseases.

## Literatur

- Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 545–568
- Villani AP, Rouzard M, Sevrain M et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 242–248
- Bremer C, Werner S, Langer HE. Assessing Activity of Rheumatic Arthritis with Fluorescence Optical Imaging. *European Musculoskeletal Review* 2009; 4: 96–100
- Werner SG, Langer HE, Ohrndorf S et al. Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 504–510
- Meier R, Thürmel K, Moog P et al. Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatological disorders: Diagnostic performance of optical imaging in comparison to MRI. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2489–2498
- Werner SG, Langer HE, Schott P et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence optical imaging in patients with early and very early arthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3036–3044
- Meier R, Thuermel K, Noël PB et al. Synovitis in patients with early inflammatory arthritis monitored with quantitative analysis of dynamic contrast-enhanced optical imaging and MR imaging. *Radiology* 2014; 270: 176–185
- Glimm AM, Werner SG, Burmester GR et al. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by ICG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 566–570
- Fachinformation ICG-Pulsion®. Stand: 11/2015
- Werner SG, Langer HE, Backhaus M et al. Fluoreszenzoptische Bildgebung mit dem Xiralite®-System in der Kinderrheumatologie. *arthritis + rheuma* 2012; 32: 161–166
- Andersson SE, Ekström GM. Changes in vascular porosity and joint blood flow during development of collagen induced arthritis in the rat. Modulation by indomethacin and L-NAME. *J Rheumatol* 1997; 24: 2188–2195
- Taylor PC, Sivakumar B. Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 293–298
- Kennedy A, Ng CT, Biniecka M et al. Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 711–721
- Ohrndorf S, Werner SG, Finzel S et al. Musculoskeletal ultrasound and other imaging modalities in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 367–374
- Meier R, Krug C, Golovko D et al. Indocyanine Green-Enhanced Imaging of Antigen-Induced Arthritis With an Integrated Optical Imaging/Radiography System. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2322–2327
- Werner SG, Schott P, Bahner M et al. Comparison of Xiralite with Clinical Examination and MRI. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl. 03): 555
- Schäfer VS, Hartung W, Hoffstetter P et al. Quantitative assessment of synovitis in patients with rheumatoid arthritis using fluorescence optical imaging. *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15: R124

- 18 Polter J, Drynda S, Kewok J. Comparison of Bone Scan with Xiralite (FOI) in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2015; 67 (Suppl. 10): Abstract 192
- 19 Ohrndorf S, Krohn M, Werner SG et al. Comparison of ICG-enhanced optical imaging to low-field MRI and musculoskeletal ultrasound in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl. 03): 712
- 20 Kisten Y, Györi N, Af Klingt E et al. Detection of clinically manifest and silent synovitis in the hands and wrists by fluorescence optical imaging. *RMD Open* 2015; 1: e000106
- 21 Werner S, Ohrndorf S, Bahner M et al. Xiralite, ein neues bildgebendes Verfahren zur fluoreszenzoptischen Diagnostik von entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen. *Z Rheumatol* 2010; 69 (Suppl. 01): 3–92
- 22 Werner SG, Käpfer U, Amberger C et al. Interreader-reliability of standardized evaluation of ICG-enhanced fluorescence optical imaging. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl. 03): 613
- 23 Werner SG, Langer HE, Kurtz B et al. Xiralite, a new method for visualization of inflammation in finger- and wrist-joints. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl. 03): 120
- 24 National Institute for Clinical Excellence (NICE). Interventional procedures overview of intraoperative fluorescence angiography for the evaluation of coronary artery bypass graft patency (Aug. 2004). Im Internet: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg98/evidence/overview-of-intraoperative-fluorescence-angiography-for-the-evaluation-of-coronary-artery-bypass-graft-patency2>; Stand: 21.03.2016.
- 25 Bruce IN. Psoriatic Arthritis: Clinical features. In: Hochberg MC et al., ed. *Rheumatology*. 3rd ed. London: Elsevier, Ltd; 2003: 1241–1252
- 26 Gladman D, Antoni C, Mease P et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64 (Suppl. 02): ii14–ii17
- 27 Gladman DD, Cook RJ, Eder L et al. Does Clinical Examination Underestimate Joint Inflammation In Patients with Psoriatic Arthritis? *Arthritis Rheum* 2011; 63 (Suppl. 10): 1334
- 28 McGonagle D, Lories RJ, Tan AL et al. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2482–2491
- 29 McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3: e297
- 30 McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *JEADV* 2009; 23 (Suppl. 01): 9–13
- 31 Wiemann O, Werner SG, Röver H et al. Sensitivity and Specificity of the “Green Nail” Sign in Fluorescence Optical Imaging in Psoriatic Arthritis. *ACR* 2014: Abstract 2129
- 32 Erdmann M, Ohrndorf S, Werner SG et al. Vergleich der fluoreszenzoptischen Bildgebungsmethode Xiralite mit der Arthrosonographie bei Patienten mit einer gesicherten bzw. mit Verdacht auf eine Psoriasisarthritis. *Z Rheumatol* 2013; 72 (Suppl. 02): 28
- 33 Werner SG, Spiecker F, Mettler S et al. ICG-enhanced fluorescence optical imaging (FOI) detects typical inflammatory changes in subjects with arthralgia and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl. 03): 759
- 34 Koehm M, Rossmannith T, Langer HE et al. Detection of Subclinical Signs of Musculoskeletal Inflammation by Use of Fluorescence-Optical Imaging Technique in Patients with Psoriasis – Data of the First Interims Analysis of the Xciting Study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 868–869
- 35 Werner SG, Ohrndorf S, Langer HE et al. Comparison of Xiralite with Clinical Examination and Ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl. 03): 361
- 36 Kisten Y, Györi N et al. The utility of fluorescence optical imaging for detecting clinically silent synovitis of the hands and wrists. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (Suppl. 10): S839
- 37 Spiecker F, Werner SG, Hermsen C et al. ICG-enhanced Fluorescence Optical Imaging Reveals Subclinical Disease Activity in Rheumatoid and Psoriatic Arthritis Patients who have achieved Clinical Remission. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl. 03): 298
- 38 Werner SG, Spiecker F, Hermsen C et al. ICG-enhanced fluorescence optical imaging in clinical remission: longitudinal data in RA and PsA patients with pre/post comparisons. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl. 03): 605
- 39 Werner SG, Spiecker F, Mettler S et al. Indocyanine green enhanced optical imaging using for monitoring of treatment response. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (Suppl. 10): 73–74
- 40 Werner SG, Langer HE, Spiecker F et al. Semiquantitative assessment of inflammation in arthritis patients with indocyanine green enhanced optical imaging using for monitoring of treatment response. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl. 03): 712
- 41 Koehm M, Rossmannith T, Henkemeier U et al. Non-Response to Antitnf Treatment in Psoriatic Arthritis Can be Predicted By an Objective Automated Measurement of Fluorescence-Signal Intensities in Fluorescence-Optical Imaging Technique – the First Interims Analysis of the Xplore-Study. *Arthritis Rheum* 2015; 67 (Suppl. 10): Abstract 2855
- 42 Wiemann O, Werner SG, Röver H et al. The extraarticular patterns of ICG-enhanced fluorescence optical imaging in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (Suppl. 02): 80
- 43 Köhler B, Wassenberg S. Visualisierung therapeutischer Effekte von Vasodilatantien beim sekundären Raynaud-Syndrom mittels fluoreszenzoptischer Bildgebung. *Z Rheumatol* 2013; 72 (Suppl. 02): 23–24
- 44 Pfeil A, Drummer KF, Oelzner P et al. Fluorescence optical imaging as a novel technique for the visualisation of inflammation in patients with systemic sclerosis with Raynaud’s phenomenon: a pilot study (letter). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1279–1280
- 45 Granzow N, Werner SG, Ohrndorf S et al. Deskriptive Analyse der ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebung bei Patienten mit Kollagenosen. *Z Rheumatol* 2013; 72 (Suppl. 02): 20–21