

# Fluoreszenzoptische Bildgebung

## Fluorescence Optical Imaging

### Autoren

S. Werner<sup>1</sup>, H.-E. Langer<sup>2</sup>

### Institute

- 1 Arbeitsgruppe Bildgebung, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie u. Klinische Immunologie (einschl. Arbeitsbereich Physikalische Medizin CBF/CCM), Charite Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- 2 RHIO (Rheumatologie, Immunologie, Osteologie) Düsseldorf, Düsseldorf

### Schlüsselwörter

Fluoreszenzoptische Bildgebung, ICG, Indocyaningrün, Xiralite, Rheumascan

### Key words

fluorescence optical imaging, ICG, indocyanine green, xiralite, rheumascan

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-105952>

Online-Publikation: 11.7.2016

Akt Rheumatol 2017; 42: 423–431

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

### Korrespondenzadresse

Dr. Hans-Eckhard Langer

RHIO (Rheumatologie, Immunologie, Osteologie)

Düsseldorf, Düsseldorf

Fürstenwall 99

40217 Düsseldorf

Tel.: +49/211/520 666 0, Fax: +49/211/99 444 80

[dr.langer@rheuma-online.de](mailto:dr.langer@rheuma-online.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung (fluoreszenzoptisches Imaging, FOI) ist eine neuere Technologie zur Entzündungsdiagnostik. Mit der Darstellung von (Neo)Angiogenese,

Hypervaskularisation, Hyperämie und veränderter Kapillarpermeabilität stützt sie sich auf frühe pathomorphologische Veränderungen in der Pathogenese einer Arthritis. Umfangreiche Validierungsstudien gegenüber Arthrosonografie einschließlich Power-Doppler-Sonografie und MRT zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität. Die Methode erweitert das diagnostische Armamentarium insbesondere bei der Früharthritisdagnostik, der Differenzialdiagnostik, der Verlaufsbeurteilung und beim Therapiemonitoring entzündlich-rheumatischer Erkrankungen und in der Kinderrheumatologie und eröffnet zum Teil neue diagnostische Fenster. Als lichtoptisches, fluorophor-gestütztes, mikroangiografisches Verfahren verwendet FOI andere physikalische Grundlagen als die herkömmliche Bildgebung und tritt damit nicht als konkurrierende Methode auf, sondern ergänzt die konventionellen Techniken in einem bislang nicht abgedeckten, speziellen diagnostischen Bereich.

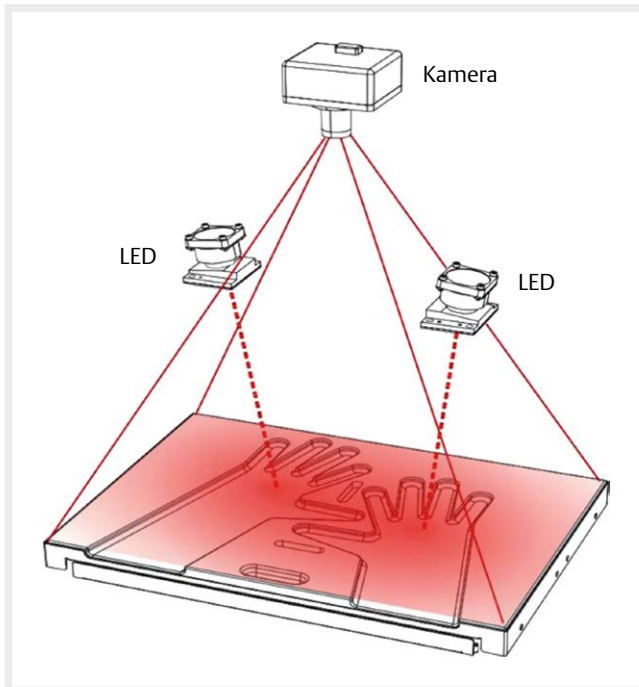
### ABSTRACT

ICG-enhanced fluorescence optical imaging (FOI) is a novel technology for the detection of inflammatory changes. By demonstrating (neo)angiogenesis, hypervascularisation, hyperaemia and altered capillary permeability, this method focuses on early pathomorphological events in the pathogenesis of arthritis. Comprehensive validation studies have shown high sensitivity and specificity compared to articular ultrasound, Power Doppler arthrosonography and MRI. This method extends the diagnostic armamentarium, especially in the diagnosis of early arthritis, differential diagnosis, evaluation of treatment response, the monitoring of inflammatory rheumatic diseases and in the field of paediatric rheumatology, and may open new diagnostic windows. Compared to the traditional imaging techniques, FOI is based on different physical principles such as light optics, fluorophores, and microangiography. Used as a complementary but not a competitive method it will allow us to address a hitherto uncovered diagnostic field.

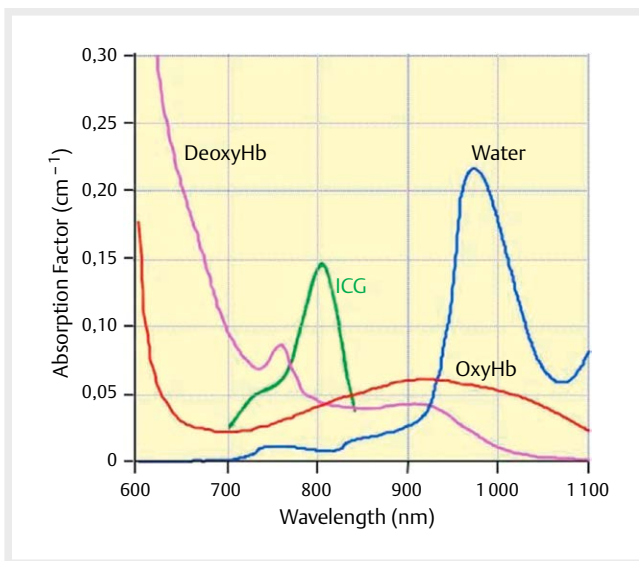
## Einleitung

ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung (fluoreszenzoptisches Imaging, FOI) ist eine neuere Technologie zur Diagnostik und Differenzialdiagnostik sowie zum Verlaufs- und Therapiemonitoring entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Auf der Grundlage

positiver präklinischer und klinischer Daten [1–3] erfolgte 2009 die europäische CE-Zulassung für ein kommerzielles System (Rheumascan<sup>®</sup>-Verfahren, Xiralite<sup>®</sup>, mivenion GmbH, Berlin). In mehreren großen Validierungsstudien [4–9] und zahlreichen weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen konnten das Potenzial



► **Abb. 1** Technische Komponenten des Xiralite-Systems. (Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von mivenion GmbH, Berlin.)



► **Abb. 2** „Optisches Fenster“ im Bereich von 700–900 nm, in dem Licht im infrarotnahen Bereich das Körpergewebe mehrere Zentimeter tief penetriert und Indocyaningrün (ICG) als Fluoreszenzmittel (Fluorophor) zum Fluoreszieren anregt. Die entsprechenden Fluoreszenzsignale werden unter Verwendung von Hoch- und Tiefpassfiltern von einem digitalen Kamerasystem detektiert. (Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von mivenion GmbH, Berlin.)

dieser neuen Bildgebungsmethode und zugleich auch ihre Limitationen herausgearbeitet werden. Gegenwärtig wird die Technologie in mehr als 50 Zentren in Deutschland in der Routinediagnostik eingesetzt. In Europa und außereuropäisch stehen Xiralite-Geräte in Dänemark, Schweden, Österreich und Japan sowie in den USA, wo die Technologie seit 2014 offiziell zugelassen ist.

## Pathophysiologischer und technischer Hintergrund der ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebung

FOI ist ein lichtoptisches Verfahren, durch das sich mit einer Art Mikroangiografie Gefäße und Durchblutung bis auf Kapillarebene bzw. im Bereich der mikroskopischen Auflösung visualisieren lassen. Dazu kommen ein hochauflösendes, schnelles digitales Fluoreszenzkamerasystem (CCD), LED-Licht im infrarotnahen Bereich (740 nm) und Indocyaningrün (ICG) als Kontrastverstärker zum Einsatz (► **Abb. 1**). In Verbindung mit Spezial-Filtern (Hochpass-Filter, Tiefpass-Filter) kann durch diese Anordnung ein „optisches Fenster“ im Bereich von 700–900 nm ausgenutzt werden, in dem das emittierte Licht durch das Körpergewebe nur gering absorbiert wird und damit eine Eindringtiefe von mehreren Zentimetern ermöglicht wird (► **Abb. 2**). Die digitalen Daten werden durch eine spezielle Software (Xiraview 3.7) zur Bilderfassung, Bildverarbeitung und Auswertung für die Befundung aufbereitet.

Die FOI-Bildgebungstechnologie stützt sich mit der Darstellung von (Neo)Angiogenese, Hypervaskularisation, Hyperämie und veränderter Kapillarpermeabilität auf frühe pathomorphologische Veränderungen [10–12] in der Pathogenese entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Tierexperimentell konnte durch Fusion von FOI mit konventionellem Röntgen sowie parallelen histologischen Untersuchungen gezeigt werden, dass die fluoreszenzoptischen Signale im FOI-Bild der Synovialitis im arthritischen Gelenk entsprechen [13].

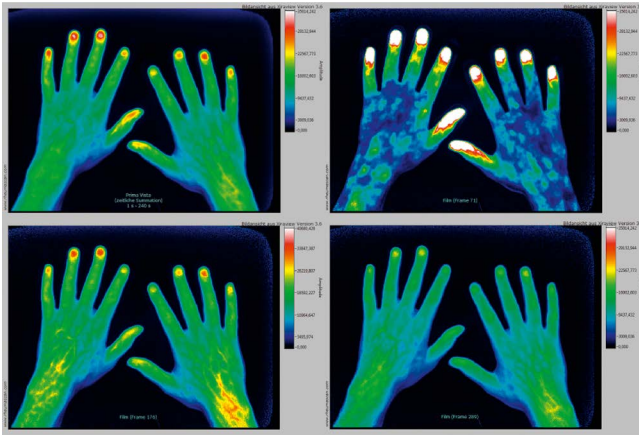
Der Kontrastverstärker Indocyaningrün (ICG) ist in Europa für kardiologische und vaskuläre Funktionsdiagnostik, Mikrozirkulations-Untersuchungen und Leber-Funktions-Diagnostik zugelassen und blickt auf eine klinische Anwendung seit mehr als 30 Jahren und mehr als 1 200 000 Untersuchungen pro Jahr insbesondere in ophthalmologischen Indikationen wie der altersbedingten Macula-Degeneration (AMG), aber auch anderen Perfusionmessungen zurück. Umfangreiche Sicherheitsdaten [14] belegen ein sehr niedriges Risiko. Für die Anwendung in rheumatologischen Indikationen ist relevant, dass ICG auch für die Anwendung bei Kindern zugelassen ist und damit speziell in der Kinderrheumatologie die Bildgebung um ein relativ belastungsarmes Verfahren erweitert [15].

## Untersuchungsablauf und Befundung

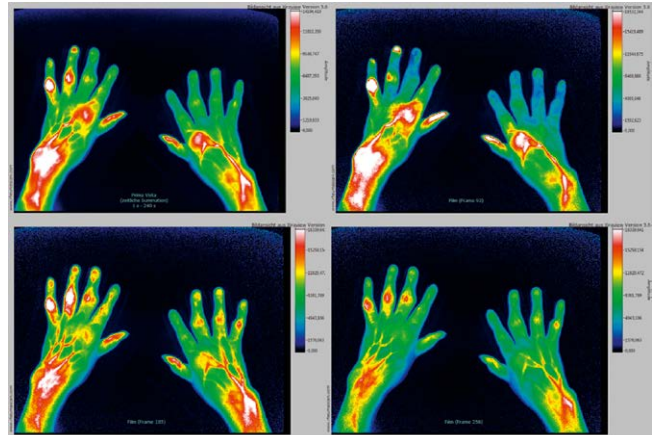
Das gegenwärtig verfügbare kommerzielle FOI-System ermöglicht nur die Untersuchung der Hände. Nach Positionierung in einer vorgeformten Handauflage erfolgt die intravenöse Injektion von ICG (0,1 mg/kg KG im Bolus). Über insgesamt 6 Minuten wird jede Sekunde eine Aufnahme erstellt, sodass insgesamt 360 Einzelbilder zur Analyse zur Verfügung stehen. Über die Software wird automatisch ein Summenbild generiert (prima vista mode, PVM), wobei für die standardisierte Auswertung die ersten 240 Aufnahmen zugrunde gelegt werden (4). Diese können außerdem mithilfe der Software als Film in farbcodierter Darstellung betrachtet werden. Dabei zeigt sich bei Gesunden ein typischer Phasenverlauf [16] mit initialem Anfluten des ICG im Bereich der Fingerbeeren bzw. Fingernägel und anschließender Verteilung von distal nach proximal (► **Abb. 3** und ► **Abb. 4**). Anhand der Anreicherung in den Fingerbeeren werden dabei 3 Phasen (P1–3) definiert (4). Pathologisch sind alle Abweichungen von diesem physiologischen Ablauf. Entzündete Strukturen stellen sich als erhöhte Signalintensitäten dar (► **Abb. 5** und ► **Abb. 6**). Neben der synovialitischen Inflammation



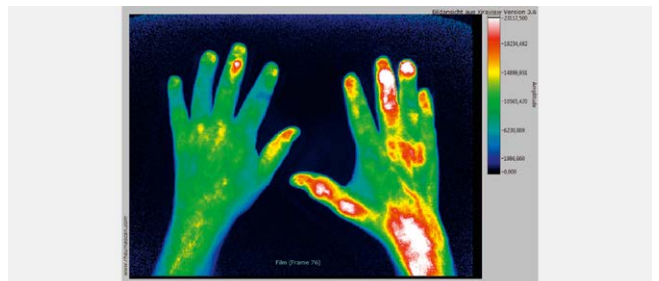
► **Abb. 3** Phasenhafter Ablauf beim An- und Abfluten von ICG beim Gesunden. Die Signalintensitäten erscheinen zuerst in den Fingernägeln, verteilen sich dann von distal nach proximal über die Hände und klingen zuletzt ab. Die Definition der 3 Phasen (P1–3) erfolgt anhand der Kinetik der Anreicherung in den Fingerbeeren bzw. Fingernägeln. Pathologisch sind alle Abweichungen von diesem physiologischen Ablauf.



► **Abb. 4** Normalbefund einer ICG-gestützten Bildgebung. Im Summenbild (Prima-Vista-Mode, PVM) sieht man deutliche Signalintensitäten in den Fingernägeln. Phase 1 umfaßt alle Bilder bis zur vollständigen Füllung der Fingernägel bzw. Fingerbeeren, für die standardisierte Befundung wird das letzte Bild dieser Phase verwendet. Phase 2 entspricht dem An- und Abfluten des Fluorophors von distal nach proximal und endet mit dem Verschwinden von Rotanteilen in den Fingernägeln, was zugleich den Beginn von Phase 3 markiert. Standardisiert befundet werden ein mittleres Bild der Phase 2 und das erste Bild der Phase 3.



► **Abb. 5** Hochaktive rheumatoide Arthritis mit Darstellung der Synovialitis im FOI-Bild. Summenbild (PVM) und Phasen 1–3.



► **Abb. 6** FOI-Bild (PVM) einer aktiven Psoriasis-Arthritis mit Beteiligung von rechtem Handgelenk, MCP I und IV, IP I rechts und DIP III links sowie Daktylitis im III. Strahl rechts.

können auch entzündliche Veränderungen in anderen anatomischen Strukturen wie Tenosynovialitiden und Enthesitiden nachgewiesen werden (► **Abb. 7**).

### Stellenwert der ICG-gestützten Bildgebungsdiagnostik in der rheumatologischen Routinediagnostik

Die umfangreichen Validierungsstudien zur Wertigkeit der FOI im Vergleich zur klinischen Untersuchung, Arthrosonografie einschl. Power-Doppler-Sonografie und zur 1,5 T-Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) zeigen, dass FOI in der Erfassung entzündlicher Veränderungen bei rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA) und undifferenzierter Arthritis (uA) mit unterschiedlichen Krankheitsdauern und Aktivitätsgraden deutlich empfindlicher ist als die klinische Untersuchung, je nach Phase auch deutlich empfindlicher als die Arthrosonografie, und mindestens so empfindlich wie die MRT bei vergleichbarer bzw. z. T. höherer Spezifität (4,6). Die Intra- und Interreader-Reliabilität ist mit einem  $\kappa$ -Wert von 0,73 bzw. 0,71 hoch [6, 17, 18].

In Zusammenschau der wissenschaftlichen Studien und den praktischen Erfahrungen ergibt sich der Mehrwert dieser Bildgebungstechnologie insbesondere bei der Früharthritids-Diagnostik, bei der Verlaufsbeurteilung und beim Therapiemonitoring entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, bei differenzialdiagnostischen Fragestellungen sowie in der Kinderreumatologie (► **Tab. 1**).

### Früharthritids-Diagnostik

Mehrere Studien belegen übereinstimmend, dass im Vergleich zur klinischen Untersuchung, aber auch gegenüber der Arthrosonografie einschl. Power-Doppler-Sonografie und dem MRT (1,5 T mit Gadolinium als Kontrastmittel, 0,2 T-MRT) die hohe Empfindlichkeit der FOI-Technologie bei der Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in frühen und sehr frühen Stadien einen besonderen Stellenwert besitzt [6, 19, 20]. Eine schwedische Studie [21] deutet darauf hin, dass die FOI mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 95 % für die Detektion einer subklinischen Synovialitis ein hohes Potenzial bei der sehr frühen Erkennung einer synovialen Entzündung in den Händen und Handgelenken hat. Die klinisch-praktische Erfahrung zeigt, dass die FOI-Befunde wesentlich dazu beitragen können, bei der sehr frühen RA oder verwandten Erkrankungen die Indikation für den Beginn einer DMARD-Therapie zu stellen und oft nur dadurch der Start einer solchen

Maßnahme noch innerhalb des „therapeutischen Fensters“ [22, 23] ermöglicht wird.

Ähnliches gilt für die Frühdiagnostik der PsA. Eine Studie an Patienten mit dermatologisch gesicherter Psoriasis oder einer Psoriasis in der Familie und Arthralgien in unterschiedlicher Ausprägung (monartikulär, oligoartikulär, polyartikulär) und Vorstellung in der Früharthritisklinik unter der Fragestellung einer beginnenden PsA deutet auf ein klinisch noch nicht manifestes, d. h. zwar synoviales, aber noch nicht arthritisches, präklinisches Stadium bei PsA, das mit FOI visualisiert werden kann [24]. Die Xiralite-Techno-

logie eröffnet damit möglicherweise ein neues diagnostisches Fenster, das die Chancen auf eine Früherkennung der PsA und frühzeitige, rechtzeitige therapeutische Interventionen erhöht. Nachfolgende Untersuchungen [25] und erste Ergebnisse der derzeit laufenden XCITING-Studie [26] unterstützen diese Hypothese.

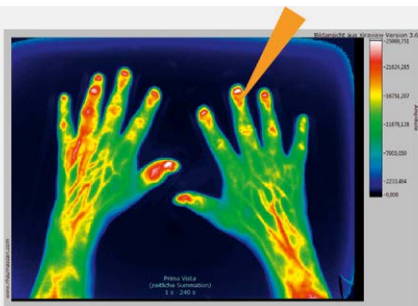
### Verlaufsbeurteilung und Therapiemonitoring

In mehreren Studien [27–29] zur Verlaufsbeurteilung und zum Therapiemonitoring von Arthritiden konnte gezeigt werden, dass mit der FOI nicht nur rein qualitativ eine Zunahme oder Abnahme der Krankheitsaktivität objektiviert werden kann, sondern mit einem entsprechenden Score (FOIAS, fluorescence optical imaging score) auch eine Quantifizierung dieser Veränderung möglich ist. Dabei korrelierte dieser Score gut mit klinischen Scores und Bildgebungsscores (US-7, RAMRIS). Die klinisch gewonnenen Ergebnisse korrespondieren mit tierexperimentellen Befunden [30].

Bei Patienten in klinischer Remission unter Therapie kann FOI bei der Frage helfen, ob eine komplette Remission vorliegt und eine therapeutische De-Eskalation verantwortbar möglich ist. Systematische Untersuchungen [31, 32] zeigen, dass FOI bei solchen Patienten eine noch vorhandene, subklinische Krankheitsaktivität sehr sensitiv erfasst und damit die therapeutische Entscheidung durch objektive Bildgebungsbefunde unterstützt (►Abb. 8). Im Vergleich zu klinischer Untersuchung, Arthrosonografie und Power-Doppler-Sonografie wurde für die Xiralite-Untersuchung eine höhere Empfindlichkeit bei der Darstellung von subklinischer Krankheitsaktivität gesehen [33]. Verlaufsuntersuchungen mit sequentiellen prä/post-Xiralite-Daten von RA- oder PsA-Patienten bei Patienten in klinischer Remission [34] deuten darauf hin, dass mit dem Nachweis einer subklinischen Krankheitsaktivität ein beginnender Krankheitsschub vor der klinisch wahrnehmbaren Manifestation erfasst werden kann.

Unter gesundheitsökonomischen Aspekten bedeutsam ist eine möglichst frühe Entscheidung über das positive oder unzureichende Ansprechen aufwendiger Therapien, insbesondere mit Biologika. Erste Ergebnisse [31, 32] deuten darauf hin, dass FOI für diese Fragestellung eine sehr einfach handhabbare, in der Praxis unmittelbar verfügbare und mit vergleichsweise geringem Aufwand einzusetzende Methode sein könnte (►Abb. 9).

Aufgrund der diesbezüglich nur sehr begrenzten Datenlage sollte der Stellenwert der FOI hier allerdings nicht überschätzt werden. Auch wenn im klinischen Alltag Bildgebungsbefunde bei therapeutischen Entscheidungen eine Rolle spielen, z. B. eine Therapieeskalation bei Nachweis von radiologischem Progress zur Folge haben können und sollten, existieren bislang keine prospektiven Studien, die zeigen, dass sich mit einer solchen, durch Bildgebung gesteu-



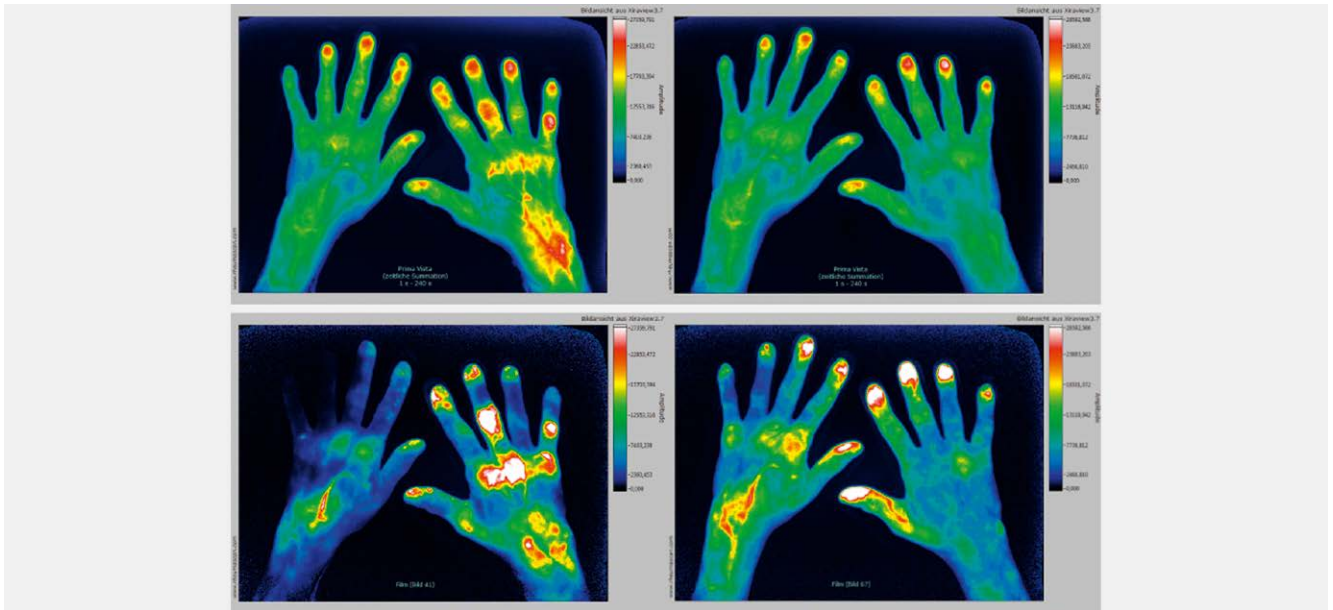
►Abb. 7 FOI-Bild einer Psoriasis-Arthritis (PVA). Neben den gelenkbezogenen Signalintensitäten mit einem typischen Strahlbefall im linken Ringfinger stellen sich auch extraartikuläre Signale dar. Differenzialdiagnostisch bedeutsam sind typische dreiecksförmige Signalintensitäten in Projektion auf den enthesiosynovialen Komplex im Nagelfalzbereich (Pfeil), die wahrscheinlich pathognomonisch für die Psoriasis-Arthritis sind.

►Tab. 1 Wesentliche klinische Anwendungen und Indikationen der ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebung in der Rheumatologie.

- Früharthritids-Diagnostik
- Differenzialdiagnostik
- Arthritis/Arthrose
- RA/PsA
- Haut-Psoriasis: Artikuläre Beteiligung
- JIA: Oligo- vs. Polyarthritids
- Verlaufsbeurteilung
- Therapeutisches Ansprechen von DMARDs
- Nachweis „subklinischer“ Entzündung
- klinische Remission vs. „Remission plus“
- Studien: Quantifizierung der Krankheitsaktivität



►Abb. 8 FOI zur Verlaufsbeurteilung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Frühe rheumatoide Arthritis bei Erstdiagnose, 2 Monate nach Therapie mit Methotrexat 15 mg s. c. einmal wöchentlich und 2 weiteren Monaten. Zuletzt klinisch komplette Remission, aber deutliche subklinische Entzündungsaktivität im FOI-Bild (PVA).



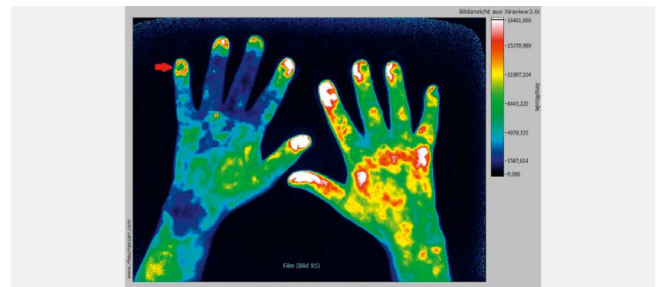
► **Abb. 9** FOI-Befunde vor und 3 Monate nach Beginn einer Therapie mit einem biologischen DMARD (Etanercept 25 mg s. c. 2x wöchentlich). Typischerweise zeigt sich bei einer wirksamen Therapie als erstes eine Normalisierung des Phase-1-Bildes (P1). In diesem Beispiel sind auch im Summenbild (PVM) bereits keine pathologischen Veränderungen mehr zu sehen. Im klinischen Untersuchungsbefund war zu diesem Zeitpunkt der Rückgang der entzündlichen Veränderungen deutlich weniger eindrucksvoll als im FOI-Befund, korrespondierend mit einem nur mäßigen Abfall des DAS28 von 5,4 auf 4,8.

erten Interventionsstrategie die individuelle Krankheitsprognose gegenüber Patienten, bei denen diese Diagnostik nicht eingesetzt wurde, tatsächlich verbessern läßt. Eine erste Studie, die dieser Hypothese nachgeht, ist derzeit in Vorbereitung [35]. Insofern beruhen derzeit noch alle Konzepte, die Bildgebung als ein sinnvolles, ergänzendes Instrument zum Verlaufsmoitoring und zur Therapiesteuerung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ansehen, auf einem analogen Denken, das die auf klinischem Monitoring beruhenden „treat-to-target“-Strategien und die damit verbundenen Implikationen [36, 37] auf Bildgebungsbefunde überträgt. Dies gilt insofern auch für die fluoreszenzoptische Bildgebung.

## ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung in der Differenzialdiagnostik

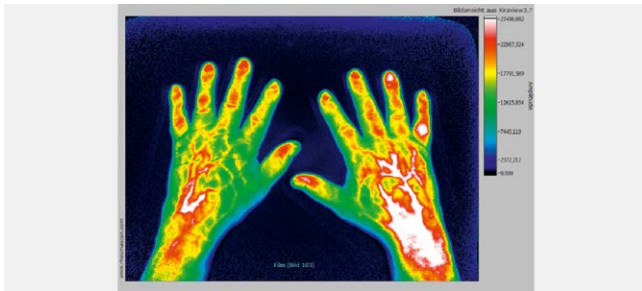
Die gegenwärtig verfügbaren Daten zeigen eine differenzialdiagnostische Bedeutung von FOI insbesondere bei seronegativen Arthritiden und undifferenzierten Arthritiden. Dabei konnte in mehreren Kohorten gezeigt werden, dass ein charakteristischer FOI-Befund (sog. „Werner-Zeichen“) im Bereich des enthesiosynovialen Komplexes [38], d. h. im Übergangsbereich von Nagelfalz und Fingerendgelenk, pathognomonisch für die PsA ist (► **Abb. 7**), [4, 16, 39]. Ein relativ seltenes (33 %), dafür aber hochspezifisches Zeichen (Spezifität 0.93) ist das Phänomen eines „grünen Nagels“ (► **Abb. 10**), das überwiegend nur bei PsA beobachtet wird [40].

Von besonderer klinischer Relevanz ist die Abgrenzung einer aktivierten Fingergelenkpolyarthrose von einer Propfarthritis, d. h. einer darauf „aufgepropften“ Arthritis. Bislang liegen zu dieser Frage nur sehr wenige Daten aus kontrollierten Studien vor. Eine

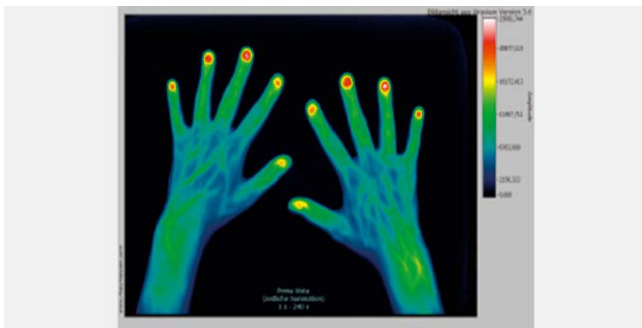


► **Abb. 10** Phänomen des „grünen Nagels“ als hochspezifischer Befund bei Psoriasis-Arthritis. Typischerweise stellt sich der Nagel in einer FOI-Sequenz intensiv rot oder weiß dar. Beim „grünen Nagel“ sieht man dagegen eine Caldera-artige Formation, in der ein großer grüner zentraler Bereich von einem relativ scharf abgegrenzten, mehr oder weniger schmalen roten Ring umgeben wird.

Pilotstudie mit Vergleich der Verteilung und Schwere der Entzündung bei Patienten mit Fingergelenksarthrose und rheumatoider Arthritis konnte auch bei der Arthrose eine inflammatorische Komponente nachweisen. Die beiden Krankheitsbilder zeigten allerdings unterschiedliche Entzündungsmuster und ein unterschiedliches Verhalten beim An- und Abfluten des Fluorophors, was möglicherweise für die differenzialdiagnostische Abgrenzung eine Rolle spielen könnte [41]. Eigene, allerdings bislang nicht systematisch ausgewertete Beobachtungen sehen den wesentlichen Unterschied zwischen einem „Arthrosemuster“ und einem synovialitischen „Arthritismuster“ in eher knochenbezogenen Signalintensitäten mit Ausparung des Gelenkspalts oder zumindest einer relativ geringeren Signalintensität in diesem Bereich bei der Arthrose (► **Abb. 11**), während sich die Signalintensitäten bei Arthritis konzentrisch



► **Abb. 11** FOI-Befund bei Propfarthritis. Lange vorbestehende Fingergelenkspolyarthrose. Nun neu aufgetretene, „aufgepropfte“ rheumatoide Arthritis. Das „Arthrosemuster“ ist durch knochenbezogene Signalintensitäten gekennzeichnet, die typischerweise den Gelenkspalt freilassen (PIP II-V der linken Hand, PIP II-IV rechts). Ausgeprägte Signalintensitäten in Projektion auf das rechte Handgelenk, weniger auch das linke Handgelenk. Beteiligung von MCP III rechts. Typisches Arthritismuster mit starken, konzentrisch betonten Signalintensitäten in PIP V rechts.



► **Abb. 12** FOI in der Kinderrheumatologie. Kind mit Arthralgien, aber ohne lokale oder systemische Entzündungsaktivität. Der normale fluoreszenzoptische Befund spricht gegen eine beginnende juvenile Arthritis.

oder längsoval auf den Gelenkspalt projizieren und typischerweise im Zentrum das Intensitätsmaximum aufweisen.

### ICG-gestützte fluoreszenzoptische Bildgebung in der Kinderrheumatologie

Bildgebung in der Kinderrheumatologie steht vor der Herausforderung, dass insbesondere Untersuchungsmethoden wie die Kernspintomografie nur mit hohem Aufwand möglich sind (z. T. müssen die Kinder für diese Untersuchung sediert werden). Da ICG für die Anwendung bei Kindern zugelassen ist, steht mit der fluoreszenzoptischen Bildgebung eine Methode zur Verfügung, die relativ wenig belastend ist und zugleich unmittelbar auswertbare Befunde liefert.

Erste Erfahrungen mit dieser Technologie bei Kindern zeigen, dass sich mit FOI die diagnostischen Möglichkeiten wesentlich erweitert haben [15, 42–45]. Die Untersuchung wird von den Kindern sehr gut toleriert und kommt mit der einfachen Bildsprache der Befunde auch der Wahrnehmung von Kindern sehr entgegen.

Neben Abgrenzung von Arthralgien vs. Arthritis (► **Abb. 12**) und den Indikationen, die auch für Erwachsene gelten, ist speziell in der Kinderrheumatologie die Frage nach dem Ausmaß der artikulären Beteiligung bedeutsam, da sich bei der juvenilen idiopathischen

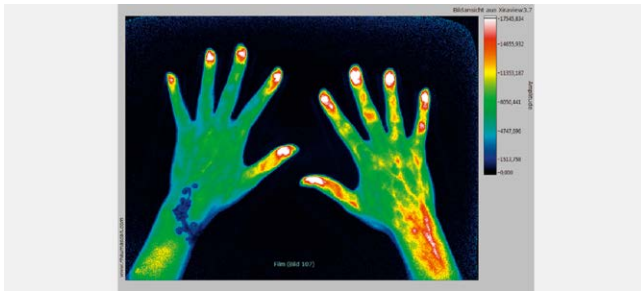


► **Abb. 13** FOI in der Kinderrheumatologie. Klinisch und sonografisch Oligoarthritis, fluoreszenzoptisch aber zusätzlich Beteiligung der PIP bds sowie Handgelenk und DIP rechts, damit Klassifikation als Polyarthritiden und Entscheidung zu einem anderen therapeutischen Algorithmus.

Arthritis (JIA) aus der Diagnose einer Polyarthritiden andere therapeutische Algorithmen (z. B. MTX-Therapie) ableiten als bei Mon- oder Oligoarthritis (► **Abb. 13**). Die ersten systematischen Studien und klinisch-praktische Erfahrungen deuten darauf hin, dass die beobachtete höhere Sensitivität von FOI beim Nachweis von subklinischer oder präklinischer Krankheitsaktivität auch für die JIA gilt und diese Technologie damit dazu beitragen kann, die DMARD-Therapie im individuellen Einzelfall durch differenzierte Bildgebung zu optimieren.

### Weitere Anwendungen der ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebung

Als mikroangiografische Untersuchungsmethode ist FOI prinzipiell gut für den Nachweis von Durchblutungsstörungen und damit auch für spezielle Fragestellungen bei Sklerodermie, Kollagenosen oder Vaskulitiden geeignet. Eine kasuistische Beobachtung [46] berichtete erstmals über die Anwendung von FOI bei der Überprüfung eines therapeutischen Ansprechens von Iloprost zur Behandlung eines CREST-Syndroms. Die Ausgangssituation war durch eine distale Signalausparung an einzelnen Fingern gekennzeichnet, die sich nach Beendigung der Iloprost-Infusionen vollständig normalisierte. Die Autoren folgerten, dass FOI mit dem Xiralite-Verfahren auch dazu genutzt werden kann, die akrale Durchblutung bei Kollagenosen darzustellen und den therapeutischen Erfolg einer Intervention zu messen. Ihrer Meinung nach kann dadurch die Indikationsstellung zur Gabe von Vasodilantien und die Beurteilung des Therapieeffekts erleichtert werden. Diese Hypothese wurde in einer ersten prospektiven Pilotstudie zur Beurteilung eines Therapieansprechens von Iloprost oder Alprostadil bei systemischer Sklerose durch FOI aufgegriffen [47, 48]. Erste deskriptive Analysen der unterschiedlichen FOI-Befunde bei Patienten mit Kollagenosen konnten zeigen, dass bestimmte Muster besonders häufig und charakteristische morphologische Veränderungen im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen wie z. B. RA oder PsA zum Teil ausschließlich bei Kollagenosen zu finden sind [49]. Ähnlich werden auch fluoreszenzoptische Signalmuster beschrieben, die für die progressive Systemisklerose (PSS) pathognomonisch sein könnten [50]. Damit käme der FOI auch in diesem Kontext eine differenzialdiagnostische Bedeutung zu.



► **Abb. 14** Tattoo im FOI. Die Pigmente können sich auf das Gain (d. h. die „Belichtung“) auswirken, zugleich stören sie je nach Dichte auch die Beurteilung darunter liegender Strukturen.

## Limitationen der ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Diagnostik

Limitationen der fluoreszenzoptischen Bildgebung beruhen zum einen auf physikalischen Grenzen der Technologie, zum anderen auf Fehlern bei der Anwendung oder bei der Interpretation der Befunde. So erreicht das Verfahren beim Nachweis einer palmarseitig gelegenen Tenosynovitis im Handgelenks- und MCP-Bereich eine Grenze, wahrscheinlich durch die darüber liegenden knöchernen Strukturen und die insgesamt größere Dicke des darüber liegenden Gewebes (24). Alle dorsalseitig gelegenen Tenosynovitiden sowie palmarseitig gelegene Tenosynovitiden im Bereich der PIP-Gelenke wurden hingegen problemlos detektiert. Eine zunächst vermutete technisch bedingte Limitation des Verfahrens [51] erwies sich bei Betrachtung der Originalsequenz durch erfahrene Befunder letztendlich als Anwendungsfehler bei der Gain-Einstellung. Probleme bei der Anwendung ergeben sich daneben durch patientenbezogene Faktoren. So erschweren Gel-Fingernägel die korrekte Zuordnung der Phasen, Handbewegungen während der Untersuchung verfälschen das automatisch generierte Summenbild, da bei der digitalen Addition unterschiedliche Areale herangezogen werden, Tattoos auf dem Handrücken machen eine Befundung in diesem Bereich z.T. nicht möglich (► **Abb. 14**). Psoriatische Plaques, andere Hautläsionen oder auch Verletzungen gehen mit einer lokalen Entzündung einher, die genau wie entzündlich-rheumatische Veränderungen mit hoher Empfindlichkeit von der FOI detektiert werden und teilweise die Befundung erheblich erschweren oder auch die Interpretation verfälschen. Auch wenn sich für den erfahrenen Untersucher viele dieser Störfaktoren durch eine andere Kinetik des ICG-An- und Abflutens korrekt bewerten lassen, sollte bei der Interpretation einer FOI-Sequenz immer auch der klinische Befund (speziell im Hinblick auf die oben genannten Störfaktoren) bekannt sein. Das Verfahren ist durch die notwendige Verabreichung des Fluorophors invasiv, zugleich beschränkt sich die Methode gegenwärtig auf die Darstellung der Hände. Eine wesentliche Limitation besteht außerdem darin, dass FOI im Gegensatz zu konventionellem Röntgen, Arthrosonografie oder MRT bei einem Teil der sichtbaren Veränderungen keine unmittelbare anatomische Zuordnung zu betroffenen Strukturen ermöglicht. Für diese Limitation könnten Fusionstechnologien eine wesentliche Weiterentwicklung der Methode darstellen.

## Zusammenfassung

Mit der ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebung steht eine Technologie zur Verfügung, die das diagnostische Armamentarium insbesondere bei der Früharthritisdiagnostik, der Differenzialdiagnostik, der Verlaufsbeurteilung und beim Therapiemonitoring entzündlich-rheumatischer Erkrankungen und in der Kinderreumatologie erheblich erweitert und zum Teil neue diagnostische Fenster eröffnet. Als lichtoptisches, fluorophor-gestütztes, mikroangiografisches Verfahren verwendet FOI andere physikalische Grundlagen als die herkömmliche Bildgebung und tritt damit nicht als konkurrierende Methode auf, sondern ergänzt die konventionellen Techniken in einem bislang nicht abgedeckten, speziellen diagnostischen Bereich.

## Interessenkonflikt

Nein

## Literatur

- [1] Fischer T, Gemeinhardt I, Wagner S et al. Assessment of unspecific near-infrared dyes in laser-induced fluorescence imaging of experimental arthritis. *Acad Radiol* 2006; 13: 4–13
- [2] Fischer T, Ebert B, Voigt J et al. Detection of rheumatoid arthritis using nonspecific contrast enhanced fluorescence imaging. *Acad Radiol* 2010; 17: 375–381
- [3] Bahner M, Mahler M, Berliner M et al. Ergebnisse der Optical Imaging in Rheumatoid Arthritis 1 – Studie. *Z Rheumatol* 2010; 69 (Suppl 1): 3–92
- [4] 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
- [5] 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
- [6] Werner SG, Langer HE, Schott P et al. Indocyaninegreen Enhanced Fluorescence Optical Imaging in Early and Very Early Arthritis Patients: a Comparative Study with Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3036–3044
- [7] 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
- [8] 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* 2015 pii: annrheumdis-2015-207345. [Epub ahead of print]
- [9] Krohn M, Ohrndorf S, Werner SG et al. Near-infrared Fluorescence Optical Imaging in Early Rheumatoid Arthritis: A Comparison to Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography. *J Rheumatol* 2015; 42: 1112–1118
- [10] Andersson SE 1, 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
- [11] Taylor PC 1, Sivakumar B. Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 293–298

- [12] Kennedy A, Ng CT, Biniiecka M et al. Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 711–721
- [13] Meier R, Chr Krug, 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
- [14] National Institute for Clinical Excellence. Interventional procedures overview of intraoperative fluorescence angiography for the evaluation of coronary artery bypass graft patency. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg98/evidence/overview-of-intraoperative-fluorescence-angiography-for-the-evaluation-of-coronary-artery-bypass-graft-patency2>
- [15] Werner SG, Langer HE, Backhaus M et al. Fluoreszenzoptische Bildgebung mit dem Xiralite®-System in der Kinderreumatologie. *arthritis + rheuma* 2012; 32: 161–166
- [16] 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 3): 359
- [17] Werner S, Spiecker F, Schwenke C et al. Entwicklung einer standardisierten Bildanalyse für das Xiralite-Verfahren und Intra- sowie Interreader-Reliabilität. *Z Rheumatol* 2011; 70 (Suppl 1): 1–119
- [18] Werner SG, Käßer U, Amberger C et al. Interreader-reliability of standardized evaluation of ICG-enhanced fluorescence optical imaging. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl 3): 613
- [19] Werner SG, Schott P, Bahner M et al. Comparison of Xiralite with Clinical Examination and MRI. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 3): 555
- [20] 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 3): 712
- [21] Kisten Y, Noémi Györi N, Rezaei H 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
- [22] Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 31): S154–S157
- [23] Cush JJ. Early rheumatoid arthritis – is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl*. 2007; 80: 1–7
- [24] 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 3): 759
- [25] 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 2): 28
- [26] Koehm M, Rossmanith 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
- [27] 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): S73–S74
- [28] 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 3): 712
- [29] 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
- [30] Kang MI, Park KH, Kang Y et al. Indocyanine green enhanced fluorescence optical imaging as a tool for quantifying the joint inflammation in collagen induced arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl 3): 711
- [31] 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 1): 3–92
- [32] 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 3): 298
- [33] Werner SG, Ohrndorf S, Langer HE et al. Comparison of Xiralite with Clinical Examination and Ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (Suppl 3): 361
- [34] 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 3): 605
- [35] Møller-Bisgaard S, Hørslev-Petersen K, Ejbjerg BJ et al. Impact of a magnetic resonance imaging-guided treat-to-target strategy on disease activity and progression in patients with rheumatoid arthritis (the IMAGINE-RA trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 178
- [36] Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2015-207524
- [37] van den Broek M, Lems WF, Allaart CF. BeSt practice: the success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl 69): S35–S38
- [38] 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
- [39] 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 2): 80
- [40] 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* <http://acrabstracts.org/abstract/sensitivity-and-specificity-of-the-green-nail-sign-in-fluorescence-optical-imaging-in-psoriatic-arthritis/>
- [41] 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
- [42] Werner SG, Langer HE, Horneff G. Fluorescence Optical Imaging of Juvenile Arthritis. *J Rheumatology* 2011; 38: 1447
- [43] Werner S, Langer HE, Horneff G. Erste Erfahrungen mit ICG-verstärkter fluoreszenzoptischer Bildgebung bei juveniler idiopathischer Arthritis. *Z Rheumatol* 2011; 70 (Suppl 1): 48–49
- [44] Horneff G, Werner SG, Langer HE et al. Xiralite® zur Einschätzung der Therapieeffizienz bei JIA. *Arthritis und Rheuma* 2012; 32: 42–44
- [45] Werner SG, Langer HE, Backhaus M et al. Visualization of remission of arthritis under TNF-inhibition in a patient with juvenile idiopathic arthritis using ICG-enhanced fluorescence optical imaging. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl 3): 706
- [46] Köhler B, Wassenberg S. Visualisierung therapeutischer Effekte von Vasodilantien beim sekundären Raynaud-Syndrom mittels fluoreszenzoptischer Bildgebung. *Z Rheumatol* 2013; 72 (Suppl 2): 23–24
- [47] 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



- [48] Pfeil A, Drummer KF, Böttcher J et al. The Application of Fluorescence Optical Imaging in Systemic Sclerosis. *BioMed Research International* 2015 Article ID 658710, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/658710>
- [49] Granzow N, Werner SG, Ohrndorf S et al. Deskriptive Analyse der ICG-gestützten fluoreszenzoptischen Bildgebung bei Patienten mit Kollagenosen. *Z Rheumatol* 2013; 72: (Suppl 2): 20–21 Werner SG, Langer HE, Horneff G: Fluorescence Optical Imaging of Juvenile Arthritis. *J Rheumatology* 2011; 38(7); 1447
- [50] Friedrich S, Riemekasten S, Werner S et al. Fluoreszenzoptische Bildgebung als neues Verfahren zum Nachweis von Durchblutungsstörungen der Händen von Patienten mit Systemischer Sklerose. *J Miner Stoffwechsel* 2014; 21: 132–133
- [51] Schäfer VS, Hartung W, Ehrenstein B et al. A novel arthritis in vivo fluorescence optical imaging technology pushed to the limits. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1144–1145