



Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. E. J. Rummeny)

Diagnostik von Synovitis an Händen von Patienten mit rheumatologischen
Erkrankungen:
Die optische Bildgebung im Vergleich zur Magnetresonanztomographie

Carmen Ahari

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. R. Meier

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. E. J. Rummeny
2. Prof. Dr. J. Schlegel

Die Dissertation wurde am 07.06.2017 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.03.2018 angenommen.

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	GRUNDLAGEN	3
2.1	Rheumatisch-entzündliche Gelenkerkrankungen	3
2.1.1	Rheumatoide Arthritis	3
2.1.2	Undifferenzierte Arthritis	6
2.1.3	Psoriasisarthritis	6
2.1.4	Ankylosierende Spondylitis	7
2.2	Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen	8
2.2.1	Anamnese	8
2.2.2	Klinische Untersuchung	8
2.2.3	Dokumentation	9
2.2.4	2010 ACR / EULAR-Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis	11
2.2.5	Laborparameter	11
2.2.6	Bildgebende Verfahren	15
2.3	Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen	26
3	MATERIAL UND METHODEN	30
3.1	Patientenkollektiv	30
3.2	Körperliche Untersuchung	30
3.3	Kontrastmittel der optischen Bildgebung	31
3.4	Das optische Bildgebungssystem	31
3.5	MR-Bildgebung	32
3.6	Bildauswertung	33
3.7	Statistische Analyse	35
4	ERGEBNISSE	37
4.1	Patienten und klinische Untersuchung	37
4.2	Qualitative Ergebnisse der optischen Bildgebung	37
4.3	Inter- / Intrareader-Reliabilität	38
4.4	Optische Bildgebung versus MRT	38
4.5	Subgruppenanalyse: Capal-/Metacarpophalangealgelenke versus PIP/DIP	40
4.6	Subgruppenanalyse: die Leistungsfähigkeit der optischen Bildgebung bezüglich der Erkennung mittelschwerer bis schwerer Läsionen	40
4.7	Subgruppenanalyse: Patienten mit rheumatoider Arthritis	41

4.8	MRT: Knochenerosionen, Knochenmarködeme und Tenosynovitis	42
4.9	Subgruppenanalyse: Synovitis und Knochenerosionen	42
5	DISKUSSION	44
6	ZUSAMMENFASSUNG	48
7	LITERATURVERZEICHNIS	50
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
9	DANKSAGUNG	65
10	ERKLÄRUNG	66
11	LEBENS LAUF	67

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ap	anterior-posterior
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C	Carpal
CCD	charge-coupled device
CDAI	clinical disease activity index
COBRA	Combination therapy in early rheumatoid arthritis
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DIP	distales Interphalangeal-Gelenk
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug
dv	dorsovolar
ECU	Musculus extensor carpi ulnaris
ESR	erythrocyte sedimentation rate
ETL	echo train length
EULAR	European League against Rheumatism
FoV	field of view
FS	fettgesättigt
GC	Glukokortikoid
GEE	general estimation equation methode
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Acquisition
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HIV	Human Immuno Deficiency Virus
HLA-B	human leukocyte antigen B
ICG	Indocyaningrün
IL-6	Interleukin-6
IR	inversion-recovery
LED	light-emitting diode
MCP	Metokarpophalangealgelenk
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
Min.	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter

Abkürzungsverzeichnis

mm ²	Quadratmillimeter
mm ³	Kubikmillimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
nm	Nanometer
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
OI	Optical Imaging
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Clinical Trial
PIP	proximales Interphalangealgelenk
PsA	Psoriasisarthritis
PsAMRIS	Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score
RA	Rheumatoide Arthritis
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score
RF	Rheumafaktor
s	Sekunde
SDAI	simplified disease activity index
Sek.	Sekunde
STIR	short-time-recovery
T	Tesla
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TE	time for echo
TR	repetition time
TSE	Turbo Spin Echo
UA	Undifferenzierte Arthritis
US	Ultraschall
V.a.	Verdacht auf
w	mittelgewichtet
z. B.	zum Beispiel
3D	dreidimensional

1 EINLEITUNG

Die Krankheiten des rheumatischen Formenkreises umfassen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit einer hohen Prävalenz von fast 22 Prozent [YJ Cheng, 2010]. Selbst nach der Entwicklung vielversprechender neuer Therapeutika bleibt die inflammatorische Arthritis ein häufiger Grund für Arbeitsunfähigkeit, ist oft verantwortlich für verminderte körperliche Aktivität und reduzierte Lebensqualität der betroffenen Patienten und verursacht zudem hohe Kosten im Gesundheitssystem [YJ Cheng, 2010]. Das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von 0,5 - 1,0 % die häufigste inflammatorische Gelenkerkrankung [Gabriel, 2001, Silman and Pearson, 2002]. Die aktuellen Therapiestrategien zur Heilung und Symptombesserung basieren vor allem auf dem Prinzip, die Krankheit so früh wie möglich zu diagnostizieren, um so nach Diagnosestellung durch einen raschen Therapiebeginn die Beschwerden der Patienten auf lange Sicht effektiv zu lindern. Diese Erkenntnis führte zu einer wachsenden Notwendigkeit für immer sensitivere und spezifischere Geräte zur Diagnosestellung von inflammatorischen Arthritiden [Kim and Weisman, 2000, Quinn and Emery, 2003, Wilke et al., 1993].

Zur Früherkennung von Knochenschäden und deren Verlaufskontrolle ist das Verfahren der konventionellen Radiologie im Sinne einer Röntgenaufnahme immer noch weit verbreitet [Backhaus et al., 1999]. Ein großer Nachteil dieser Methode ist allerdings die geringe Sensitivität in Hinblick auf die Erkennung früher erosiver Veränderungen [Backhaus et al., 1999]. Ultraschall und Magnetresonanztomographie (MRT) sind beides sehr sensitive und spezifische Methoden zur Früherkennung von Läsionen im Rahmen von inflammatorischer Arthritis, haben jedoch ebenfalls auch Nachteile [Terslev et al., 2003, Szkudlarek et al., 2006]. Als Nachteile des Ultraschalls sind vor allem die lange Untersuchungsdauer sowie die starke Untersuchervariabilität zu nennen [Terslev et al., 2003, Szkudlarek et al., 2006, Brown, 2009]. Im Vergleich dazu bietet die MRT zwar eine hohe Sensitivität für die Diagnose von Synovitis und Erosionen, ist aber ebenfalls zeitaufwändig und zusätzlich sehr kostenintensiv [Wakefield et al., 2007].

Optical Imaging (OI), zu Deutsch: optische Bildgebung, ist eine relativ neue, nicht-invasive Methode der Bildgebung ohne Strahlenbelastung. Bei dieser Methode werden die aufgezeichneten Bilder schon während bzw. direkt nach der Untersuchung dem Untersucher angezeigt, sodass eine erste Einschätzung der inflammatorischen Aktivität der Gelenke sofort möglich ist [Chen et al., 2005, Wunder et al., 2004]. Der größte

Nachteil dieses neuen Verfahrens ist die begrenzte Durchdringtiefe der Lichtstrahlen durch den menschlichen Körper. Da inflammatorische Arthritiden jedoch meistens die kleineren Gelenke von Händen und Füßen befallen, stellt dieser Nachteil für den von uns untersuchten Anwendungsbereich keine Relevanz dar.

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass OI für den Nachweis von Arthritis gut geeignet ist [Chen et al., 2005, Wunder et al., 2004, Meier et al., 2010, Fischer et al., 2006, Fischer et al., 2010, Hansch et al., 2004a, Hansch et al., 2004b, Simon et al., 2006]. Die für die Krankheit typische Synovitis in den entzündeten Gelenken konnte durch die Aufzeichnung der Streuung und Absorption der durch die Gelenke dringenden Lichtstrahlen erkannt werden. Diese laser-basierte Technologie hat in einer klinischen Studie gezeigt, dass sie fähig ist, Informationen über den Entzündungsstatus von Fingergelenken mit einer Sensitivität und Spezifität von 80 - 89 Prozent zu liefern [Scheel et al., 2002]. Aufgrund der langen Bildbearbeitungszeiten konnten bisher allerdings nur einzelne Finger dargestellt und beurteilt werden.

Unter den fluoreszierenden Kontrastmitteln erwies sich die unspezifische, kleinmolekulare fluoreszierende Substanz Indocyaningrün (ICG) als für den klinischen Einsatz am besten geeignetes Kontrastmittel, da in einer früheren Studie bewiesen werden konnte, dass sich ICG vor allem in entzündetem Gewebe gut anreichert [Meier et al., 2010, Fischer et al., 2006] und es für die klinische Anwendung zugelassen ist.

Die Ergebnisse früherer Studien haben zudem gezeigt, dass das Verfahren des Optical Imaging für die Erkennung von entzündlichem Gewebe sowohl in Tiermodellen als auch beim Menschen geeignet ist [Meier et al., 2010, Werner et al., 2012].

Das Ziel der im Rahmen meiner Doktorarbeit durchgeführten Studie ist die Beurteilung eines neu entwickelten Optical Imaging Systems im direkten Vergleich zur 3Tesla MRT als Goldstandard in Hinblick auf die Früherkennung von Synovitis in Gelenken von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen.

2 GRUNDLAGEN

2.1 Rheumatisch-entzündliche Gelenkerkrankungen

2.1.1 Rheumatoide Arthritis

2.1.1.1 Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) – auch chronische Polyarthritis genannt – ist die häufigste der entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen mit überwiegender Manifestation an den Gelenken. Die Prävalenz beträgt 1 % aller Erwachsenen, im höheren Lebensalter über 55 Jahren nimmt sie bis auf ca. 2 % zu. Betroffen sind ca. dreimal häufiger Frauen als Männer, zudem ist eine familiäre Häufung erwiesen [Herold, 2013]. Die Inzidenz nimmt mit dem Lebensalter zu und liegt im Durchschnitt bei 25-30 pro 100.000 Einwohnern innerhalb der männlichen Bevölkerung und bei 50-60 pro 100.000 Einwohnern bezogen auf die weibliche Bevölkerung [Schneider and Kruger, 2013].

Die Krankheit ist HLA-Antigen DR4/DRB1 assoziiert, DR4-Homozygote haben einen besonders schweren Krankheitsverlauf [Herold, 2013]. Zusammengefasst sind Rauchen, das weibliche Geschlecht, ein höheres Lebensalter, Übergewicht und Infektionen die größten Risikofaktoren, an rheumatoider Arthritis zu erkranken [Symmons et al., 2002, Symmons, 2002].

2.1.1.2 Pathogenese

Die Erkrankung verläuft chronisch progressiv und führt durch erosive Zerstörung von Knorpel- und Knochengewebe zu Deformationen bis zum vollständigen Funktionsverlust der betroffenen Gelenke. Der Beginn einer individuell abzustimmenden Therapie in einer frühen Phase der Erkrankung kann die Prognose für die Betroffenen entscheidend beeinflussen. Die Diagnose stützt sich auf die Patientengeschichte, klinische Untersuchungen, Laborwerte und radiologische Befunde. Als Standard in der Bildgebung der rheumatoiden Arthritis gilt zurzeit das konventionelle Röntgen. Damit können vor allem erosive Veränderungen dargestellt werden, die aber selbst bei aggressivem Verlauf frühestens nach sechs Monaten zu erkennen sind. Der Krankheitsverlauf ist geprägt von einer meist schubweise verlaufenden Entzündung der Synovialis (Kapselinnenhaut) mit Proliferation, Schwellung und erhöhter Infiltration von Zellen und Flüssigkeit in den Gelenkspalt [Prapavat et al., 1997]. Makroskopisch sind diese durch Ödembildungen, zottige Proliferationen, Rötung und vermehrte Vaskularisation gekennzeichnet [Hermann, 2006].

In der Pathogenese der Erkrankung spielen B-Lymphozyten eine wichtige Rolle. Die Aktivierung und Differenzierung der autoreaktiven B-Zellen werden durch im entzündeten Synovialgewebe gebildete Lymphstrukturen unterstützt, sodass direkt vor Ort im entzündeten Synovialgewebe Plasmazellen entstehen, die Autoantikörper direkt in das Gewebe abgeben. Durch die Bildung von Antigen/Antikörperkomplexen, der Aktivierung der Komplementkaskade und Stimulierung von Makrophagen wird der Entzündungsprozess verstärkt. Desweiteren aktivieren B-Zellen durch ihre Funktion als antigen-präsentierende Zellen CD4+-T-Zellen [Berek, 2005].

Die CD4+-T-Zellen stellen einen weiteren wichtigen Stellenwert in der Entzündungsreaktion dar. Bei Menschen mit rheumatoider Arthritis weisen CD4+-Zellen im entzündeten Gewebe der Synovialmembran und in der peripheren Zirkulation eine Reihe von funktionellen Veränderungen auf. So wird angenommen, dass neben der durch die CD4+-T-Zellen hervorgerufenen chronischen Autoimmunreaktion ebenfalls die Aktivität gewisser Untergruppen der regulatorischen T-Zellen in der RA reduziert ist, sodass letztlich eingeschränkte regulatorische Immunmechanismen den Zusammenbruch peripherer Toleranz ermöglichen. Als Folge dessen können sich T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktionen entwickeln und chronifizieren [Wagner and Schulze-Koops, 2005].

Eine weitere wichtige Rolle spielen neben dem Immunsystem und seinen Mediatoren ebenfalls Fibroblasten der Gelenkinnenhaut. Diese Zellen weisen beim erkrankten Menschen im Gegensatz zu normalen synovialen Fibroblasten eine deutliche Hochregulierung von Proto-Onkogenen und Transkriptionsfaktoren auf, was wiederum zur Aktivierung von Adhäsionsmolekülen und matrixabbauenden Enzymen sowie zu Veränderungen im programmierten Zelltod führt. Die Konsequenz ist eine Haftung der aktivierten Fibroblasten an den Gelenkknorpeln und Knochen und somit deren fortschreitende Zerstörung [Mueller-Ladner and Pap, 2005].

2.1.1.3 Symptome

Patienten beklagen Allgemeinsymptome wie nächtliches Schwitzen, allgemeine Abgeschlagenheit, Myalgien und subfebrile Temperaturen. Hinzu kommen spezifischere Symptome wie Morgensteifigkeit der Gelenke über einen Zeitraum von über einer Stunde sowie Schmerzen und Schwellung der Gelenke [Visser et al., 2002]. Typischerweise tritt die Erkrankung symmetrisch auf, befallen sind vorrangig die Metocarpophalangeal- sowie die proximalen Interphalangealgelenke. Über die Jahre kommt es zu Deformitäten und wesentlichen Funktions- und Bewegungseinschränkungen der Extremitäten. Die betroffenen Hände weisen bei längerem Krankheitsverlauf eine sogenannte Ulnardeviation auf, es kommt zu einem Abspreizen der Finger in Richtung der Außenseite der Hand. Ebenso typisch ist die

sogenannte Schwanenhalsdeformität, hierbei kommt es zu einer Fehlstellung der Finger mit Hyperextension der proximalen Interphalangealgelenke bei gleichzeitiger Flexion der distalen Interphalangealgelenke. Konsequenz hieraus ist ein gestörter Faustschluss und Zangengriff zwischen Daumen und Zeigefinger [Huizinga and Pincus, 2010].



Abbildung 1 Zwei Hände von Patienten mit rheumatoider Arthritis in unterschiedlichen Stadien. Das Augenmerk liegt auf der Ulnardeviation der Finger [Brewerton, 1957].

Es kommt zu Tenovaginitiden und Bursitiden in den betroffenen Gelenken, zudem zu Durchblutungsstörungen einzelner Finger. Infolge einer Kompression des Nervus medianus durch Synovitis der Sehnenscheiden unter dem Ligamentum carpi transversum kann ein Karpaltunnelsyndrom Folge der rheumatoiden Arthritis sein, bemerkbar macht sich dieses durch vor allem nächtliche Kribbelparästhesien und Taubheitsgefühl der betroffenen Hand. In 20 % der Fälle treten Rheumaknoten auf, diese finden sich in Sehnen und subkutan, vor allem an den Streckseiten der Gelenke. Histologisch betrachtet sind diese Knoten palisadenförmig angeordnete Fibroblasten, Epitheloidzellen und mononukleäre Zellen [Herold, 2013].

Neben lokalen Symptomen sind die extraartikulären Organmanifestationen der RA zu erwähnen. Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie beispielsweise Perikarditis, Amyloidose, Kardiomyopathien, Gefäßerkrankungen und Herzklappenveränderungen. Die Therapie mit Methotrexat und TNF-1 wirkt sich laut aktueller Studienlage positiv auf die begleitenden Erkrankungen am Herzen und des Gefäßsystems aus [Sen et al., 2014].

In der Lunge kommt es häufig zu teils asymptomatisch verlaufenden Pleuritiden sowie interstitiellen Lungenerkrankungen und Lungenfibrose. Der Nachweis von Antikörpern gegen citrullinierte Peptide (ACPA) im Serum korreliert positiv mit dem Auftreten von Lungenerkrankungen, vor allem der Lungenfibrose und interstitiellen Lungenerkrankungen [Zhu et al., 2014].

2.1.2 Undifferenzierte Arthritis

Bei einem Großteil der Patienten mit Früharthritis ist eine Klassifikation der Gelenkentzündung nicht möglich. Diese Form wird als undifferenzierte Arthritis (UA) betrachtet. Eine UA ist nicht reaktiver Genese, nicht septisch bedingt und entsteht nicht durch Ablagerung von Kristallen, wie z. B. bei einer Arthritis urica.

Dennoch ist ein rascher Therapiebeginn von großer Bedeutung, um eine Chronifizierung der UA oder die Entwicklung einer RA zu vermeiden. Studien zeigen, dass rund 35-55 % der Früharthritiden eine UA zeigen, die restlichen Arthritiden sind rheumatologischen Krankheitsbildern zuordenbar. Von diesen UA entwickeln sich 35-50 % zu einer RA, 25-55 % gelangen in Remission, 15 % entwickeln sich zu einer Diagnose anderer Klassifikation und die übrigen 25 % bleiben weiterhin nicht klassifizierbar [Köller and Nöbauer-Huhmann, 2008].

2.1.3 Psoriasisarthritis

Die Psoriasisarthritis tritt meist im Alter zwischen 50 und 60 Jahren auf [Gladman et al., 1987]. Die Psoriasis vulgaris ist die häufigste mit Psoriasisarthritis assoziierte Form [Jones et al., 1994].

Die Psoriasisarthritis zählt meist zu den seronegativen RA [Liu et al., 2014]. Umweltfaktoren wie Infektionen, Drogenkonsum und Trauma der Gelenke wirken sich begünstigend auf die Erkrankung aus [Gladman et al., 1998]. Ebenso spielt emotionaler Stress eine große Rolle [Mease and Goffe, 2005].

Die Inzidenz der Erkrankung variiert stark je nach Land und Kontinent. Die Inzidenz ist in Europa und Amerika weit höher als im asiatischen Raum [Liu et al., 2014].

Ursprünglich wurde die Psoriasisarthritis zu den Arthritiden mit milder Verlaufsform gezählt. Im vergangenen Jahrzehnt haben jedoch 40-60 % der Patienten schwere Gelenksdeformationen entwickelt. Diese Komplikationen führen nicht nur zu einem Funktionsverlust der Gelenke mit höherer Mortalität, sondern schränken die Patienten auch in ihrem Sozialleben ein [Slobodin et al., 2009]. Die Prognose der Erkrankung ist stark abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Therapiebeginns. Nach wie vor bleibt diese Unterform der RA häufig unerkannt. Die Ursache hierfür liegt zum Großteil an fehlenden Screeningtools [Liu et al., 2014].

Das klinische Spektrum der Psoriasisarthritis ist breit. Die Patienten beklagen Nagelveränderungen, Erkrankungen des achsennahen Skeletts, Entzündungen der peripheren Gelenke, Tenosynovitis oder Daktylitis.

Jedes dieser Symptome kann isoliert oder in Kombination mit einem anderen auftreten. Die klinischen Hauptsymptome sind Spondylitis (18 % – 46 %), Nackenschmerz (23 % – 39 %), entzündlicher Thoraxschmerz (13 % – 46 %) und Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule (25 % – 50 %). Ebenso ist eine Sakroiliitis ein häufiges Symptom [Gladman et al., 1987]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass mit der Länge der Erkrankungsdauer die Prävalenz von Sakroiliitis steigt. Vermehrt sind Männer betroffen, etwa die Hälfte der Patienten leidet 10 Jahre nach Beginn der Beschwerden an einer Sakroiliitis [Chandran et al., 2009].

Die Psoriasisarthritis kann eine rheumatoide Arthritis, die Knie oder große Gelenke in Kombination mit kleinen Gelenken an Fingern oder Füßen befällt, auch imitieren [Dhir and Aggarwal, 2013].

Die Therapie der Psoriasisarthritis ist in Bezug auf die Wirkstoffgruppen der Therapie der rheumatoiden Arthritis ähnlich. Die milden Formen werden mit NSAR in Kombination mit intraartikulär applizierten Glukokortikoidinjektionen therapiert. Diese Verabreichungsform ist eine Möglichkeit bei der Beteiligung nur eines Gelenks. Die systemische Anwendung von Kortikosteroiden ist aufgrund der fehlenden Datenlage und des hohen Risikos einer Aggravierung der Hauteffloreszenzen durch Cortison aktuell nicht empfohlen [Nash and Clegg, 2005].

Die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) ist nach wie vor Erstlinientherapie. Der Therapieerfolg ist allerdings meist auf kurze Zeit begrenzt. Eine Studie hat ergeben, dass bei 21 % bzw. 11 % der Patienten, die mit Celecoxib in einer Dosierung von 200 oder 400 mg über 2 Wochen therapiert wurden, zunächst eine Verbesserung des klinischen Zustandes erreicht werden konnte. Nach 12 Wochen lassen sich jedoch zwischen der Gruppe mit NSAR therapierten Patienten und der Gruppe der Patienten ohne Therapie keine Unterschiede in Bezug auf Symptombesserung mehr aufzeigen [Kivitz et al., 2007].

2.1.4 Ankylosierende Spondylitis

Die ankylosierende Spondylitis – auch Morbus Bechterew genannt – ist eine in der Regel chronisch verlaufende Erkrankung der Wirbelsäulengelenke. Sie beginnt in der Regel als Entzündung der Sakroiliakgelenke und kann im weiteren Verlauf die gesamte Wirbelsäule in Form einer Spondylitis, Spondylodiszitis und/oder einer Entzündung im Bereich der Facettengelenke betreffen [Rudwaleit and Sieper, 2005].

Die Prävalenz liegt in Deutschland zwischen 0,5 und 1 %, Während in der älteren Literatur von einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 10: 1 ausgegangen wurde,

sind Männer neueren Berichten zufolge nur etwa 2.5-fach häufiger betroffen als Frauen. Grund hierfür ist wahrscheinlich keine ansteigende Krankheitsprävalenz im weiblichen Geschlecht, sondern die Tatsache, dass es durch den Fortschritt in der Diagnostik heutzutage gelingt, auch mildere Fälle zu diagnostizieren.

Der Beginn der Erkrankung liegt häufig im 3. Lebensjahrzehnt. Im Mittel wird erst ca. 5 bis 7 Jahre nach Symptombeginn die Diagnose gestellt. Grund dafür ist die große Anzahl an Patienten mit Rückenschmerzen sowie die bislang begrenzten therapeutischen Mittel. Letzteres hat sich zwischenzeitlich geändert, sodass neue Strategien zur frühen Diagnosestellung immer mehr an Bedeutung gewinnen.

Aufgrund der Entzündung im Knochen kommt es im weiteren Krankheitsverlauf zu einer knöchernen Ankylose, die – je nach Grad der Ausprägung – zu einer Einschränkung der Beweglichkeit bis hin zur Versteifung des Achsenskeletts führen kann. Die Verlaufsformen sind unterschiedlich. Das Spektrum reicht von leichten Verlaufsformen mit isolierter Sakroiliitis bis hin zur Ankylose der gesamten Wirbelsäule mit massiver Einsteifung, peripherer Arthritis und Entzündung von Sehnenansatzstellen, Uveitis und – in seltenen Fällen – Mitbeteiligung innerer Organe wie Lunge oder Herzklappen [Gran and Husby, 1993].

Bereits seit dem Jahr 1973 ist bekannt, dass die ankylosierende Spondylitis stark mit HLA-B27 assoziiert ist. Etwa 16 % der Träger von HLA-B27 erkranken an Morbus Bechterew [Castro-Santos et al., 2014].

2.2 Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

2.2.1 Anamnese

Ein wichtiges Augenmerk sollte sowohl auf die medizinische Vorgeschichte und bisherige Therapie als auch auf die aktuellen Beschwerden gelegt werden. Eine präzise Schmerzanamnese ist bei Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises besonders wichtig, auch um mögliche Differenzialdiagnosen auszuschließen. Die Schmerzsymptomatik ist morgens besonders ausgeprägt und wird bei Bewegung weniger. Die Patienten leiden häufig unter der sogenannten „Morgensteifigkeit“, einer eingeschränkten Bewegungsfähigkeit, die sich im Laufe des Tages bessert. Im Gegensatz zu Arthroseschmerzen sind Schmerzen im Rahmen einer Arthritis häufig auch in Ruhe vorhanden [Hettenkofer et al., 2015].

2.2.2 Klinische Untersuchung

2.2.2.1 Haut und Entzündungserscheinungen

Rötung und Überwärmung sind wichtige Hinweise zum Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung. Angaben einer Gelenkschwellung müssen vom Arzt klinisch gesichert

werden, da vom Patienten Ödem, Schwellung, Verdickung und knöcherne Auftreibung verwechselt werden können.

Rheumaknoten liegen im subkutanen Fettgewebe und sind eine typische Erscheinung der rheumatoiden Arthritis. Sie sind derb, verschiebbar und nicht druckschmerzhaft. Häufig zu finden sind sie an der Streckseite der Ellbogengelenke [Hettenkofer et al., 2015].

2.2.2.2 Bewegungsapparat und Gelenke

Wirbelsäule und Gelenke sollten in regelmäßigen Abständen untersucht werden. Es muss auf Schwellungen und Rötungen geachtet werden, mittels Palpation sind Kapselschwellungen und Überwärmungen festzustellen. Mit Hilfe der Neutral-Null-Methode ist die Beweglichkeit der Gelenke prüfbar.

Zeichen der bei rheumatoider Arthritis typischen Synovitis ist eine elastische, weiche Schwellung, die bei Ergussbildung fluktuieren kann. Fehlstellungen und Achsenabweichungen – wie zum Beispiel die ulnare Deviation der Metokarpophalangealgelenke (MCP-Gelenke) oder Schwanenhalsdeformierung – sind sichere Zeichen einer rheumatoiden Arthritis im fortgeschrittenen Stadium.

In 30 % der schweren Verläufe treten Beschwerden im Bereich der Halswirbelsäule auf. Diese werden oft übersehen, oder – weil sie häufig in Form von Nacken- oder Kopfschmerzen auftreten – fehlinterpretiert [Hettenkofer et al., 2015].

2.2.3 Dokumentation

2.2.3.1 DAS28-Score (Disease Activity Score)

Der DAS28-Score eignet sich gut zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und sollte zur Dokumentation und Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie genutzt werden. Erhoben werden die Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (0-28; jeweils Messung an 28 von der European League against Rheumatism (EULAR) definierten Gelenken, siehe Kapitel 2.2.4), die Anzahl der geschwollenen Gelenke (0-28), die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und eine Einschätzung des Krankheitszustandes durch den Patienten. Anschließend wird mit Hilfe einer Formel ein Wert zwischen 2 und 10 Punkten errechnet und in fehlende, geringe, mittlere oder hohe Krankheitsaktivität unterteilt [Fransen and van Riel, 2009].

Mit Hilfe des Scores lassen sich radiologischer Progress und künftige körperliche Beeinträchtigungen gut vorhersagen [van der Heijde et al., 1992] und sich Patienten mit rasch progredientem von Patienten mit langsamen Krankheitsverlauf unterscheiden. In Studien konnte mit Hilfe des Scores die Gruppe der Patienten, die

mit Medikament therapiert wurde, von der Gruppe, die ein Placebo verabreicht bekam, unterschieden werden [Wijnands et al., 1992].

2.2.3.2 SDAI (Simplified Disease Activity Index) und CDAI (Clinical Disease Activity Index)

Der SDAI wird durch eine einfache Addition folgender Parameter berechnet:

- Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke
- CRP-Wert
- Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und den Arzt

Für den CDAI werden nur die klinischen Parameter ohne den CRP-Wert addiert [Smolen et al., 2003].

Im Jahr 2015 erschien eine Studie, die prüfte, inwiefern die mittels der unterschiedlichen Scores (DAS28, SDAI und CDAI) erhobenen Stadien untereinander übereinstimmten. Hier wurde belegt, dass es Unterschiede in der Beurteilung von Krankheitsremissionen durch die verschiedenen Verfahren CDAI und SDAI gibt und – anders als in früheren Studien angenommen – dass die Rolle des Entzündungswertes CRP eine größere Rolle spielt als bis dato angenommen [Martins et al., 2015].

2.2.3.3 Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Mit dem Health Assessment Questionnaire beurteilt der Patient selbst seine Gelenkfunktion und die eventuell damit einhergehenden Einschränkungen im Alltag. Der HAQ ist ein Instrument zur Messung der Bewältigung von Alltagsanforderungen, er misst die so genannte Funktionskapazität.

Der HAQ-Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt. Er bewertet dabei seine Fähigkeit, bestimmte Tätigkeiten aus den folgenden acht Alltagsbereichen durchzuführen:

- Anziehen
- Körperpflege
- Aufstehen
- Gegenstände erreichen
- Essen
- Gehen
- Greifen
- Andere Tätigkeiten

Jede Einzeltätigkeit, zum Beispiel das Schließen von Knöpfen oder Treppensteigen, wird mit einer Note von 0 bis 3 bewertet. Die Patienten schätzen dabei ein, ob sie die Tätigkeiten

- ohne Probleme verrichten können (Skalenwert 0 = keine Einschränkung)
 - mit Mühe verrichten können (Skalenwert 1 = geringe Einschränkung)
 - mit fremder Hilfe verrichten können (Skalenwert 2 = mittelgradige Einschränkung)
 - gar nicht verrichten können (Skalenwert 3 = hohe Einschränkung)
- [Fries et al., 1982]

2.2.4 2010 ACR / EULAR-Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis

Die im Jahr 1987 vom American College of Rheumatology (ACR) definierte Klassifikation für rheumatoide Arthritis wurde häufig für ihre fehlende Sensitivität in frühen Stadien der Erkrankung kritisiert.

Die 2010 entwickelten, neuen ACR / EULAR-Kriterien zur Klassifikation der rheumatoiden Arthritis erzeugen einen Punktwert zwischen 0 und 10. Jeder Patient mit einem Punktwert von 6 oder höher wird eindeutig als RA-Patient klassifiziert.

4 Bereiche werden bei der Erstellung abgedeckt:

- die Gelenkbeteiligung (je nach Art und Zahl der betroffenen Gelenke 0 – 5 Punkte)
- serologische Parameter (neben den Rheumafaktoren nun auch ACPA (Antikörper gegen citrullinierte Peptide) – je nach Antikörper-Titerhöhe 0 – 3 Punkte),
- die Akute-Phase-Reaktion (1 Punkt für erhöhte BSG- oder CRP-Werte)
- die Dauer der Arthritis (1 Punkt für Beschwerden, die sechs Wochen oder länger bestehen)

Die radiologischen Veränderungen der Gelenke, in den Klassifikationskriterien von 1987 noch als entscheidend angesehen, verloren als Erscheinung der fortgeschrittenen rheumatoiden Arthritis zugunsten der RA-Frühdagnostik an Bedeutung [Aletaha et al., 2010].

2.2.5 Laborparameter

Laborwerte sind bei vielen Erkrankungen das aussagekräftigste Mittel zur Diagnosestellung und zum Therapiemonitoring. Viele Patienten sehen sie deshalb als die wichtigste Information einer Visite an.

Die Mehrzahl der Patienten mit rheumatoider Arthritis wird positiv auf Rheumafaktor und ACPA (Antikörper gegen citrullinierte Peptide) getestet und hat nachweislich erhöhte Werte für C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Allerdings sind über 30 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis negativ für Rheumafaktor und ACPA und 40 % der betroffenen Patienten weisen Normwerte für CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit auf. Diese Erkenntnisse machen deutlich, dass

Laborwerte zur Diagnose der rheumatoiden Arthritis als hilfreich, jedoch nicht als Goldstandard für die Diagnose und die weitere Verlaufsbeobachtung anzusehen sind [Pincus and Sokka, 2009].

2.2.5.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (engl. erythrocyte sedimentation rate, kurz: ESR) ist eine unspezifische Laboruntersuchung bei Verdacht auf entzündliche oder autoimmune Erkrankungen.

C-reaktives Protein und ESR sind Werte mit ähnlicher Aussagekraft. CRP ist als Akute-Phase-Protein ein guter Indikator für die Schwere der Entzündung, die ESR eignet sich besser zur Abschätzung des generellen Schweregrades der Erkrankung. Die Kombination aus beiden Parametern ergibt somit hilfreiche Informationen, die bei Abnahme nur eines der beiden Werte häufig nicht erzielt werden [Wolfe, 1997].

In einer Studie zur Verlaufsbeobachtung unter Therapie mit disease-modifying anti-rheumatic drugs (kurz: DMARD) und Glukokortikoiden konnte bewiesen werden, dass sich die ESR in Messungen 12 und 24 Wochen nach Beginn einer medikamentösen Therapie sensitiver verändert als CRP [Ward, 2004].

2.2.5.2 C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Plasmaprotein, das in der Leber gebildet wird und zu den so genannten Akute-Phase-Proteinen zählt. CRP bindet an Phosphocholin, einem Molekül, das sich an der Oberfläche von toten oder absterbenden Zellen sowie an einigen Arten von Bakterien findet. Gebundenes CRP aktiviert das Komplementsystem, bindet sich an Fresszellen und setzt so humorale und zelluläre Effektormechanismen des angeborenen Immunsystems in Gang. Dieser angeborene Abwehrmechanismus ist erheblich schneller als die Reaktion des adaptiven Immunsystems [Hoffmann et al., 1999].

In Bezug auf rheumatoide Arthritis konnte erwiesen werden, dass eine alleinige CRP-Erhöhung kein erhöhtes Risiko darstellt, an RA zu erkranken [Shadick et al., 2006].

Der Messwert von Akute-Phase-Proteinen korrelierte sowohl mit Veränderungen der Krankheitsschwere in kurzen Zeiträumen wie einigen Monaten, als auch bei längeren Zeiträumen von über 3 Jahren. Es bestehen enge Zusammenhänge zwischen dem Krankheitsverlauf und dem Spiegel der Akute-Phase-Proteine. Es ist daher naheliegend, dass regelmäßige Kontrollen von CRP im Serum eine gute Möglichkeit darstellen, den Fortschritt der Erkrankung sowie das Ansprechen der Therapie objektiv zu bemessen [McConkey et al., 1972].

2.2.5.3 Rheumafaktor (RF)

Rheumafaktor (RF) ist ein Immunglobulin und wurde bereits vor über 70 Jahren entdeckt. Über die Mechanismen seiner Bildung, seiner physiologischen Rolle und seiner pathophysiologischen Effekte ist nachwievor viel unbekannt [Dorner et al., 2004].

Nicht nur bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kann RF nachgewiesen werden. Bei beispielsweise an dem Sjögren-Syndrom erkrankten Menschen oder Patienten mit bakteriellen Infektionen kann RF ebenfalls positiv sein. Anders als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist der Nachweis bei diesen Patientengruppen meist nur passager und daher wenig schädlich. Im Gegenteil: Durch die Anwesenheit von Rheumafaktor werden während eines Infektes mehr Immunkomplexe freigesetzt. RF-produzierende B-Zellen können als Antigen-präsentierende Zellen interagieren und so das Immunsystem bei der Abwehr des Infektes unterstützen [Shmerling and Delbanco, 1991, Newkirk, 2002].

2.2.5.4 Anti-CCP-Antikörper

Der Nachweis von Autoantikörpern im Serum ist typisch für das Vorliegen von Autoimmunerkrankungen. Die meisten dieser Autoantikörper können allerdings auch bei verschiedenen anderen Krankheiten nachgewiesen werden und sind daher wenig spezifisch.

Zu den am krankheitsspezifischsten Autoantikörpern zählen ACPA (anti-citrullinated protein/peptide antibodies, zu Deutsch: Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine). Diese Antikörper sind speziell bei RA nachweisbar und können mit dem Anti-CCP-Antikörpertest standardisiert nachgewiesen werden [van Venrooij and Zendman, 2008].

Im Jahr 2000 bzw. 2001 erschien der erste CCP-Test (CCP1), der ein einziges – von Fillagrin abstammendes – zyklisches citrulliniertes Peptid als Substrat enthielt. Er konnte ACPA in 68 % der Patienten mit RA erkennen, die Spezifität lag bei 98 %. Fillagrin ist ein histidinreiches kationisches Protein, das im Verhornungsprozess der Haut aus dem Profillagrin hervorgeht und daher nicht in der Synovialis exprimiert wird. Andere Peptide, die nicht aus Fillagrin stammen, schienen daher geeigneter zum Nachweis von ACPA. Es wurde deshalb ein zweiter Test (CCP2) entwickelt [Schellekens et al., 2000].

Der Anti-CCP2-Test hat eine hohe Sensitivität, ähnlich der des Rheumafaktors, und verfügt über eine sehr hohe Spezifität für RA [Cantaert et al., 2006]. Zudem können Anti-CCP2-Antikörper in bis zu 40 % der Seren von Patienten mit Rheumafaktor-negativer RA nachgewiesen werden [del Val del Amo et al., 2006].

Patienten mit RA erfüllen zu Beginn der Erkrankung häufig keine eindeutigen Kriterien zur Diagnosestellung bzw. Klassifizierung ihrer Krankheit. Ein sehr sensitiver und spezifischer Marker ist daher ein gutes Hilfsmittel zur frühen Diagnosesicherung. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass Anti-CCP2-Antikörper diese wichtigen Kriterien erfüllen. Mit einer Spezifität von 95 – 99 % und einer Sensitivität von 70 – 75 % können die Antikörper bereits im frühen Stadium nachgewiesen werden und sind so verlässliche Indikatoren für den Krankheitsverlauf und die Prognose von RA [van Venrooij and Zendman, 2008].

Zusammenfassend kann man sagen, dass der Anti-CCP Antikörper spezifischer als der Rheumafaktor zur Diagnose von rheumatoider Arthritis ist und besser mit der Schwere der Verläufe korreliert [Nishimura et al., 2007]. Außerdem hat der Nachweis von ACPA – vor allem ein besonders hoher Titer von Anti-CCP2 – eine hohe diagnostische Genauigkeit in Bezug auf das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis [Hensvold et al., 2017].

2.2.5.5 HLA-B27

HLA-B27 ist eine Variante des humanen Proteinkomplexes Human Leukocyte Antigen-B (HLA-B). HLA-B gehört zur Gruppe der MHC-Klasse-I-Proteinkomplexe, die sich auf der Oberfläche nahezu aller Zellen des Organismus befinden und wichtige Funktionen des Immunsystems regulieren. MHC-Komplexe präsentieren Antigene an der Zelloberfläche und können dort von T-Lymphozyten gebunden werden. Das Merkmal HLA-B27 tragen etwa 8 % der westeuropäischen Bevölkerung [Khan et al., 2007].

Der Einfluss von HLA-B27 Antigen auf den klinischen und radiologischen Verlauf der RA, sowie dessen Zusammenhang mit Laborwerten wurde erforscht. Untersucht wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Träger von HLA-B27 waren. Verglichen wurden sie mit einer Gruppe von Patienten mit RA ohne Nachweis des Antigens. Es zeigte sich, dass die Subgruppe der HLA-B27-Träger in Bezug auf das Alter zu Krankheitsbeginn, die Verteilung der betroffenen Gelenke im Follow-up von 3 bis 10 Jahren und den Nachweis von Rheumafaktor keine Unterschiede im Vergleich zu HLA-B27 negativen Patienten aufwies.

Eine Arthritis im Radiokarpalgelenk war signifikant häufiger erstes Zeichen der RA bei Patienten mit HLA-B27-Antigen. In dieser Patientengruppe waren Rückenschmerz und Morgensteifigkeit doppelt so häufig, wie bei Patienten ohne Nachweis des Antigens. Klinische und röntgenologische Zeichen einer Sakroiliitis waren ebenfalls öfter in der Gruppe der HLA-B27-Antigen-träger zu finden. Jedoch zeigte sich ein symmetrischer Befall der peripheren Gelenke signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten ohne Nachweis von HLA-B27-Antigen [Jajic et al., 1991, Rantapaa Dahlqvist et al., 1984].

Bei seronegativen Patienten mit RA kann HLA-B27 in 40 % der Fälle nachgewiesen werden, bei seropositiven Patienten nur bei 5.6 % der Betroffenen. Diese Tatsache beweist, dass eine große Auswahl der Patienten mit seronegativen Arthritiden Träger von HLA-B27 sind und das Antigen ein wichtiger Faktor zur Manifestation einer rheumatischen Erkrankung ist [Dequeker et al., 1978].

2.2.6 Bildgebende Verfahren

2.2.6.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Röntgenaufnahmen wurden über lange Zeit genutzt, um den Progress der RA darzustellen und zu verfolgen. Seit den frühen 1970er Jahren wird dieses Verfahren als Goldstandard zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes angesehen, weil es ein exaktes Bild des Krankheitsstadiums liefert [Fries et al., 1986]. Kritisch zu betrachten sind die sachgemäße Darstellung des geröntgten Gelenks, die technische Reproduzierbarkeit des Bildes, die unterschiedliche Beurteilung durch den jeweiligen Arzt, die unterschiedlichen Verläufe der Erkrankung und die zeitliche Verzögerung der röntgenologischen Darstellbarkeit bei Fortschreiten der Krankheit [Brower, 1990].

Die Veränderungen in den Röntgenbildern der Hand korrelieren häufig nicht mit der Funktionsfähigkeit der Hand und können auch keine Vorhersage über einen generellen Gelenkschaden der betroffenen Patienten treffen. Es wurde bewiesen, dass es nur einen kleinen Zusammenhang zwischen dem röntgenologisch dargestellten Defekt der Gelenke und der generellen Krankheitsdauer gibt. Ein Großteil der Gelenkschäden tritt bereits in den ersten Jahren der Krankheit auf. Es bleibt daher offen, in wieweit ein Röntgenbild der Hand das generelle Outcome einer RA vorhersehen kann [Scott et al., 1985].

Die Vorteile der Röntgentechnik sind ihre weltweit gute Verfügbarkeit, die jahrzehntelange Erfahrung in der Interpretation der Befunde und ihre relativ niedrigen Kosten. Typische radiologische Veränderungen gehören zu den Klassifikationskriterien der RA durch das American College of Rheumatology (ACR) [Arnett et al., 1988].

Im Unterschied zu anderen bildgebenden Verfahren lassen sich der Knorpel nicht direkt und die Weichteile nur in Form von Konturen und zirkumskripten Dichteanhebungen abbilden. Die Bedeutung der Röntgendiagnostik liegt daher bei der mit sehr hoher örtlicher Auflösung erfolgenden Darstellung des Knochens, sodass sich die als Folge der RA auftretenden knöchernen Destruktionen besonders gut objektiv visualisieren und quantifizieren lassen.

In frühen Krankheitsstadien wird das Ausmaß der Funktionseinschränkung vor allem durch klinische Zeichen wie Gelenkschwellung oder Schmerz bestimmt, in

fortgeschrittenen Stadien jedoch, korreliert die Schwere der Behinderung sehr eng mit der radiologisch erfassten Gelenkzerstörung [Scott et al., 2000].

Das technisch-physikalische Prinzip der Methode ist wie folgt: Die in der Röntgenröhre entstandene Röntgenstrahlung wird bei Durchtritt durch den Körper teilweise absorbiert. Das Ausmaß der Absorption ist abhängig von der Masse und der Ordnungszahl des durchstrahlten Körpers.

Im menschlichen Körper ist die Absorption der Strahlung abhängig von der relativen Dichte. Diese setzt sich aus den Atomgewichten der im Gewebe verteilten Moleküle zusammen. Abhängig von der relativen Dichte kommt es zu einer Schwächung der den Körper durchdringenden Strahlung. Die höchste relative Dichte findet sich im kompakten Knochen, mittlere Dichtewerte in den parenchymatösen Organen und der Muskulatur und geringe Dichtewerte im Fettgewebe und in luftgefüllten Organen wie der Lunge.

Die Unterschiede in den Dichtewerten der Gewebe führen somit über die ungleichmäßige Schwärzung des Röntgenfilms zu einer differenzierten Abbildung des durchstrahlten Gewebes mit sehr hoher Ortsauflösung [Rau et al., 2005].

Es wurde sich auf internationaler Ebene geeinigt, dass routinemäßig Aufnahmen der Hände und Vorfüße im dorsovolaren (dv) Strahlengang durchgeführt werden sollen [van der Heijde, 1996]. Bezüglich Schrägaufnahmen herrscht aktuell keine Einigkeit. Das Problem bei diesen Aufnahmen ist, dass in einigen Studien in diesen Schrägprojektionen zwar Erosionen an den Fingergrundgelenken häufiger erkannt wurden [Norgaard, 1965, Brewerton, 1967], aber diese für die Verlaufsbeobachtung ungeeignet sind, da sich die Position nicht sicher reproduzieren lässt und es zu Überlagerungen der Mittelhandköpfchen kommt [Rau et al., 2005].

Aufnahmen der großen Gelenke werden in 2 Ebenen angefertigt, in der Regel wird die kontralaterale Seite zum Vergleich ebenfalls dargestellt. Frühveränderungen sind aufgrund der größeren Knochenmasse in großen Gelenken schlechter darstellbar, als in kleinen Gelenken. Aufnahmen der Halswirbelsäule sollen in 2 Ebenen (ap und seitlich) sowie in Inklination durchgeführt werden. Hier sind insbesondere eine erosive Veränderung des Dens axis sowie der lateralen Atlantoaxialgelenke und die Diagnose einer subaxialen Zervikalarthritis entscheidend.

Bei Patienten mit erhöhtem Osteoporoserisiko ist eine Röntgenaufnahme der Lenden- und Brustwirbelsäule zur Beurteilung Ausschluss einer Osteoporose indiziert [Scharla et al., 2001].

Neben dem klinischen Bild gibt der Röntgenverlauf Auskunft über die Effektivität der Therapie. Bei der Erstvorstellung des Patienten mit Verdacht auf RA werden Aufnahmen der Hände und Vorfüße in mindestens einer Ebene empfohlen.

Falls frühere Aufnahmen über 3 Monate zurück liegen, sollten vor Einleitung einer Therapie erneut Aufnahmen angefertigt werden. Bei aktiver Erkrankung sollten nach 6 und 12 Monaten, später jährliche Kontrollaufnahmen erfolgen. Bei nicht erosiven Verläufen werden halbjährliche Aufnahmen bis zum Ablauf von 2 Jahren empfohlen [Paulus et al., 1996]. Liegt eine wenig aktive RA vor, genügen Kontrollen alle 2 Jahre oder in noch größeren Abständen. Aufnahmen der Halswirbelsäule werden spätestens 3–4 Jahre nach Beginn der Erkrankung empfohlen, bei rasch destruierend bzw. deformierend verlaufenden Formen oder Nackenhinterkopfschmerz auch früher. Bei an den peripheren Gelenken destruierenden Verläufen sollten Kontrollen der Halswirbelsäule im Abstand von 3 Jahren erfolgen [Rau et al., 2005].

Die röntgenologischen Zeichen einer Arthritis werden in indirekte und direkte Arthritiszeichen unterschieden. Weichteilschwellung, verursacht durch Synovialisproliferation, Ergussbildung und perifokales Ödem sowie gelenknahe Osteoporose werden zu den indirekten Zeichen gezählt. Diese spiegeln die Aktivität der Erkrankung wider, sie sind je nach Krankheitsstadium unterschiedlich ausgeprägt und potenziell reversibel. Zu den direkten Arthritiszeichen im Röntgenbild zählen Läsionen des artikulierenden Knochens und des Gelenkknorpels sowie Erosionen und eine Verschmälerung des Gelenkspalts. Sie weisen auf eine Destruktion der genannten Strukturen hin und sind nur zum Teil reversibel [Diehlmann, 1987].

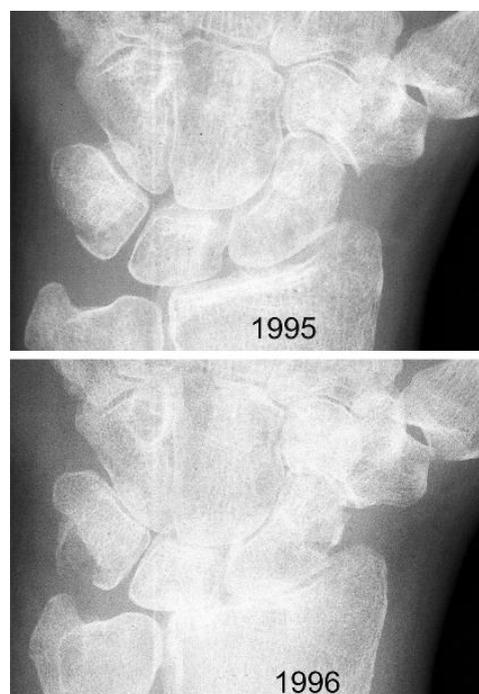


Abbildung 2 Entwicklung von Gelenkspaltverschmälerung an der Handwurzel: 1995 sind karpometakarpale, interkarpale und radiokarpale Gelenkspalten noch nahezu normal weit, 1996 sind sie teilweise deutlich verschmälert. Gleichzeitig bestehen Usuren am Os naviculare [Rau et al., 2005].

2.2.6.2 Ultraschalldiagnostik

Die in diesem Unterkapitel beschriebenen Erkenntnisse beziehen sich auf die B-Bildsonographie. Auf die Dopplersonographie wird im Kapitel 2.2.6.3 Bezug genommen.

In den 70ern erfolgten die ersten Studien zur Diagnostik von rheumatoider Arthritis mittels Ultraschall (US). Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Methode zur Diagnostik, Evaluation und zur Verlaufsbeobachtung der rheumatoiden Arthritis ein geeignetes Untersuchungsverfahren ist [Cooperberg et al., 1978].

Ultraschall ist eine der praktikabelsten und schnellsten Methoden zur Bilddarstellung. Es können zur gleichen Zeit mit Hilfe eines nicht invasiven Untersuchungsverfahrens ohne Strahlenbelastung eine Vielzahl der Gelenke dargestellt werden, wodurch die Methode auch ein für Patienten angenehmes Verfahren ist [Patil and Dasgupta, 2012].

Die Fähigkeit Nadeln, Drainagen und deren Zielgewebe in Echtzeit darzustellen, macht US zu der idealen Methode beim Einsatz interventioneller Therapieverfahren [del Cura, 2008].

Nachteilig ist die Tatsache, dass Ultraschall und die damit erbrachten Ergebnisse stark vom Untersucher abhängig und nur schlecht reproduzierbar sind. In einigen neueren Studien konnte bewiesen werden, dass eine mittlere bis gute Interobserver-Reliabilität erbracht werden kann. Wichtig zur Verbesserung der Reliabilität sind standardisierte Verfahren und einheitliche Diagnosekriterien zur Beurteilung muskuloskeletaler Erkrankungen [Scheel et al., 2005, Naredo et al., 2006].

Ein weiterer Nachteil ist die geringe Eindringtiefe der Ultraschallwellen. Tiefer liegende Strukturen können nur schwer abgebildet werden, da Ultraschallköpfe mit höherer Frequenz gleichzeitig über eine geringere Eindringtiefe verfügen. Hier hat die Magnetresonanztomographie (MRT) klare Vorteile gegenüber dem Ultraschall.

Zur Erlangung guter Fähigkeiten in der Ultraschalldiagnostik muss der Untersucher viel Zeit aufwenden, was einen weiteren limitierenden Faktor der Methode darstellt [Patil and Dasgupta, 2012]. Zudem ist die Darstellung vieler Gelenke zeitaufwendig. Es wird daher empfohlen, sich auf eine kleinere Anzahl an Gelenken zu konzentrieren, um die Zeit für die Untersuchung gering zu halten [Backhaus et al., 2009]. Ultraschall ist in Bezug auf die Diagnose von Synovitis sensitiver als die einfache klinische Untersuchung [Kane et al., 2003, Grassi, 2003].

Häufig wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis durch ihren behandelnden Rheumatologen in der klinischen Untersuchung als sich in Remission befindend beurteilt, obwohl sich im Ultraschall weiterhin Areale mit aktiver Entzündung fanden. Im weiteren Krankheitsverlauf kann solch eine Fehleinschätzung zu einem unbehandelten

Fortschreiten der Entzündung mit irreversibler Gelenksdestruktion führen [Brown et al., 2008].

Zur Standardisierung der Definition von Synovitis im Ultraschall wurden in mehreren Konferenzen der Interessensgruppe „OMERACT“ (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) einheitliche Diagnosekriterien ermittelt. Als Synovitis bezeichnet wird abnorm verdicktes, echoarmes intraartikulares Gewebe, das wenig komprimierbar ist und gesteigerte Dopplersignale produziert [Wakefield et al., 2005].

OMERACT hat 3 Kriterien, die Studien zur Belegung der Kriterien erfüllen müssen:

- Truth – Wird wirklich gemessen, was man messen will?
- Discrimination – Unterscheidet der Parameter gut zwischen zwei Gruppen oder zwei Zeitpunkten?
- Feasibility – Ist die Messung gut durchführbar? [Boers et al., 1998]

Die am weitesten verbreitete Methode zur Quantifizierung der Hypertrophie der Synovialis im Ultraschall ist eine semiquantitative Skala:

- 0 = keine intraartikuläre Veränderung
- 1 = mild hypertrophierte Synovialis
- 2 = moderat hypertrophierte Synovialis
- 3 = deutlich hypertrophierte Synovialis [Szkudlarek et al., 2003]

Synovitis lässt sich an der palmaren Seite der Fingergelenke besser als dorsal darstellen [Vlad et al., 2011].

Auch bezüglich der Darstellung von Erosionen ist der Ultraschall zumindest in der Erstbeurteilung von Patienten mit rheumatoider Arthritis geeigneter als die konventionelle Röntgenbildgebung [Bajaj et al., 2007]. Ultraschall kann bis zu sieben Mal mehr Erosionen in den MCP-Gelenken detektieren als konventionelles Röntgen [Wakefield et al., 2000].

Im US sind Erosionen als über 2 mm große Diskontinuität der echoreichen Knochenoberfläche definiert. Ihr Boden erscheint unregelmäßig und die Läsion muss in mindestens zwei Ebenen dargestellt werden [Wakefield et al., 2005]. Die Größe von über 2 mm gilt nicht nur der zuverlässigeren Wiederholbarkeit der Darstellung sondern auch zur Unterscheidung von nicht pathologischen anatomischen Varianten [Bajaj et al., 2007].

Eine Tenosynovitis ist klinisch schwierig zu diagnostizieren. Eine Komplikation unbehandelter, persistierender Tenosynovitis ist die komplette Ruptur einer Sehne, diese führt zum kompletten Funktionsverlust. US verfügt über eine gute Reliabilität und ein günstiges Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität und wird aktuell zur Beurteilung von Sehnenveränderungen bei rheumatoiden Erkrankungen als Goldstandard gesehen. Die Erweiterung der Sehnenscheide ist typisch für eine frühe Beteiligung der

Sehne bei inflammatorischer Arthritis [Grassi et al., 2000]. Die Tenosynovitis des Musculus extensor carpi ulnaris (ECU), die häufig bei der rheumatoiden Arthritis auftritt, kann gut mittels US erkannt werden.

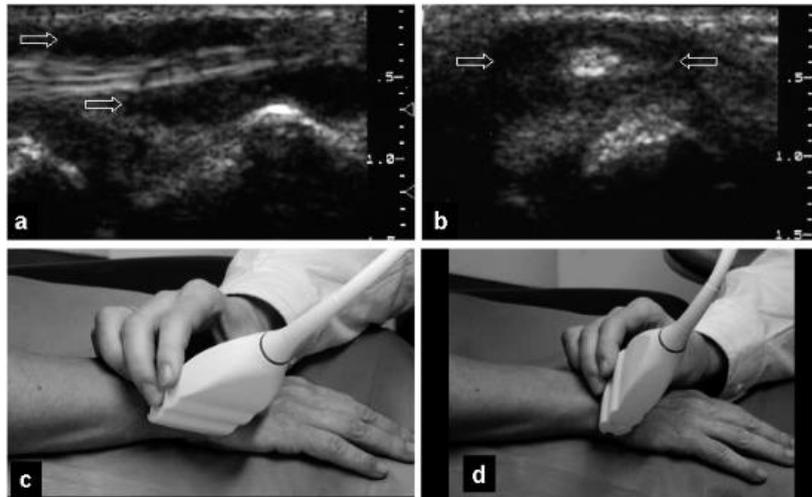


Abbildung 3 Sonographisches Bild einer Tenosynovitis der Sehne des ECU bei RA. Es bildet sich ein echoarmer Saum um die Sehne. a) Longitudinalschnitt, b) Transversalschnitt, c) Schallkopfposition zu a), d) Schallkopfposition zu b) [Schmidt et al., 2003]

Eine Mitbeteiligung der ECU wird mit erosiven Verläufen der RA in Verbindung gebracht [Lillegraven et al., 2011]. Vor allem bei Patienten mit Psoriasisarthritis ist US hilfreich zur Entdeckung von intra- und extraartikulären Manifestationen. Ca. 50 % der Patienten mit fortschreitender PsA leiden an einem Funktionsverlust oder einer Funktionseinschränkung der betroffenen Gelenke [Gladman et al., 1987].

Zu den extraartikulären Manifestationen zählen z. B. Entzündungen am Übergang von Sehne zu Knochen (= Enthesitis), Tendinitis, Tenosynovitis und Dactylitis (= Entzündung des gesamten Fingers) [Kane et al., 1999]. Ein Ultraschall-Screening von Psoriasispatienten auf Mitbeteiligung des muskuloskeletalen Systems hilft daher, Veränderungen im Rahmen einer Psoriasisarthritis früh zu erkennen und rechtzeitig zu behandeln [De Simone et al., 2011].

2.2.6.3 Dopplersonographie

Bei der Dopplersonographie werden – wie bei oben beschriebener B-Bild-Sonographie – Schallwellen ausgesendet und treffen auf sich bewegende Grenzflächen. Ein Teil der Wellen wird mit geänderter Frequenz reflektiert (= Dopplereffekt). Die Interferenz der Frequenzen des einfallenden und des reflektierenden Strahls ergibt einen Ton (= Dopplersignal), der durch Verstärkung hörbar gemacht wird. Zusätzlich lässt sich dieses Phänomen graphisch darstellen oder farblich in das B-Bild integrieren (= Farbdopplersonographie) [Schmidt et al., 2003].

Studien haben gezeigt, dass die Dopplersonographie in Bezug auf die Erkennung von Synovitis mit dem Verfahren der Kontrastmittel-gestützten Magnetresonanztomographie mithalten kann.

Der Score zur Beurteilung von Synovitis mittels Dopplersonographie umfasst vier Stadien:

- 0 = kein Fluss in der Synovialis
- 1 = geringes Flusssignal in der Synovialis
- 2 = konfluierende Flusssignale in weniger als der Hälfte der Synovialis
- 3 = Flusssignale in über der Hälfte der Synovialis

Zur Beurteilung, ob sich eine rheumatoide Arthritis im Stadium der Remission befindet, hat sich die Dopplersonographie als geeignetes Verfahren herausgestellt [*Saleem et al., 2011, Szkudlarek et al., 2001*].

2.2.6.4 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann vor allem in frühen Krankheitsstadien erosive Veränderungen der RA mit größerer Sensitivität als das konventionelle Röntgen entdecken [*McQueen et al., 1998*].

Die MRT stellt mit ihrem hohen Weichteilkontrast und der multiplanaren Darstellungsmöglichkeit Weichteilveränderungen als Frühzeichen der RA zu einem Zeitpunkt dar, an dem das konventionelle Röntgenbild allenfalls indirekte Hinweise auf die Erkrankung geben kann [*Huang et al., 2000, Reiser et al., 1990*]. Die adäquate Abbildung unter Beurteilung komplexer, eng benachbarter anatomischer Strukturen stellt dabei hohe Anforderungen an die Bildqualität der MRT. Sie ermöglicht aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Gewebestrukturen eine kontrastreiche Differenzierung typischer Gelenkpathologien der RA, sowohl für Frühdiagnostik als auch im weiteren Krankheitsverlauf [*Bjorkengren et al., 1990*].

Die Untersuchungsmethode beruht auf dem physikalischen Prinzip, dass Atomkerne über einen Eigendrehimpuls, den sog. Spin, verfügen. Diese Atomkerne finden sich im Körpergewebe, bei Einstrahlung von Hochfrequenzimpulsen senden sie elektromagnetische Strahlung aus, die als Resonanzsignal registriert werden kann. Signalintensität und Kontraststärke sind gewebeabhängig. Die beiden wichtigsten Faktoren sind:

- die Zeiten, in denen das Resonanzsignal auftritt (= die sogenannten T1- und T2-Relaxationszeiten des Gewebes),
- die jeweilige angewendete Pulssequenz und deren Zeitparameter

Unterschieden wird zwischen T1- und T2-gewichteten Aufnahmen. T1-gewichtete Aufnahmen bilden Gewebe mit langer T1-Relaxationszeit (z. B. Flüssigkeiten)

signalarm (= hypointens) ab. Gewebe mit einer kurzen T1-Relaxationszeit (z. B. Fett, kontrastmittelaufnehmende Gewebe) werden signalreich (= hyperintens) abgebildet.

Auf T2-gewichteten Aufnahmen werden Gewebe mit langer T2-Relaxationszeit (z. B. Flüssigkeiten) hyperintens und Gewebe mit kurzer T2-Relaxationszeit (z. B. Muskulatur, Kortikalis) hypointens abgebildet [Link and Heppe, 1998].

Eine Sonderform stellt die Inversion-recovery (IR)-Technik dar, die als Grundlage der Short-time-recovery (STIR)-Sequenz dient. Hier wird durch die Wahl der Hochfrequenzanregung während eines Zeitpunktes, zu dem im Fettgewebe keine Longitudinalmagnetisierung vorhanden ist, das hyperintense Fettsignal unterdrückt. Das Resultat ist im Bild hypointens erscheinendes Fettgewebe, hierdurch lassen sich Weichteilödeme, Gelenkerguss und entzündliche Veränderungen kontrastreicher darstellen.

In der MRT wird zur Beurteilung der Weichteilperfusion häufig intravenös Kontrastmittel appliziert. Hierbei handelt es sich in der Regel um sogenanntes T1-Kontrastmittel, das derzeit meist auf dem Element Gadolinium (Gd³⁺) basiert. Gadolinium beeinflusst die Signalgebung durch seine starken paramagnetischen Eigenschaften. Dies führt zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit und so zu einer Signalanhebung von Gewebe auf T1-gewichteten Bildern [Strich et al., 1985].

Zur Diagnostik der RA eignen sich vor allem die native und kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Spinechosequenz in koronarer Schichtführung, koronare STIR-Sequenz und die axiale fettgesättigte T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe. Bei sämtlichen Sequenzen sollte die Schichtdicke eine Dicke von 3 mm nicht überschreiten.

Vorteile der MRT sind vor allem die dreidimensionale Darstellung der Gelenkstrukturen, das Fehlen von für den Patienten schädlicher, ionisierender Strahlung, die hohe Reproduzierbarkeit der Aufnahmen und die hochauflösende Qualität in Bezug auf die Abbildung von Weichteilstrukturen. Durch die Applikation von Kontrastmittel kann in der MRT eine Aktivitätsbeurteilung der entzündlichen Veränderungen erfolgen. Sie ist daher in Bezug auf die Früherkennung knöcherner Defekte dem konventionellen Röntgen überlegen.

Allerdings ist das Verfahren mit Untersuchungsdauern zwischen 15 – 40 Minuten zeitaufwendig und teuer, bietet gelegentlich Schwierigkeiten für Patienten mit Klaustrophobie und hat zudem eine Reihe absoluter Kontraindikationen wie das Tragen von Herzschrittmachern. Außerdem ist eine Erhebung des kompletten Gelenkstatus des Körpers in einer Sitzung aufgrund der langen Untersuchungsdauer und der hohen Kosten nicht möglich [Ostendorf et al., 2003].

Folgende Pathologien lassen sich in der MRT bei RA darstellen:

- Knochenmarködem

Die MRT ist das einzige bildgebende Verfahren, das eine zuverlässige und sensitive Erfassung eines Knochenmarködems erlaubt. Das Ödem ist besonders gut in fettunterdrückten Sequenzen als hyperintenses, fleckiges Signal im Markraum abgrenzbar. Das Vorliegen von Knochenmarködemen zeigt ein hohes Risiko für im weiteren Krankheitsverlauf eintretende Erosionen an. Die MRT ist damit nicht nur für die Früherkennung der RA eine zunehmend wichtige Untersuchung, sondern ermöglicht auch eine Abschätzung des weiteren Krankheitsverlaufes. Sie stellt damit eine wichtige Entscheidungsgrundlage für das weitere therapeutische Vorgehen dar [McQueen et al., 2003, McQueen et al., 1998].

- **Kapselödem, periartikuläre Schwellung und Kapsulitis**
Eine artikuläre oder periartikuläre Ödembildung ist ein unspezifisches jedoch in der MRT sehr sensitiv nachweisbares Zeichen einer entzündlichen Veränderung [Reiser et al., 1990]. Verdickungen der Gelenkkapsel und entzündliche Anteile derer (= Kapsulitis) können durch Kontrastmittelgabe nach dessen Anflutung gut dargestellt werden.
- **Ergussbildung**
Intraartikuläre Flüssigkeitsansammlungen sind in der Regel klinisch und sonographisch gut diagnostizierbar. Mit der MRT sind diese mittels STIR-Sequenz oder T2-Wichtung aufgrund ihrer hohen Signalintensität erkennbar. Somit sind auch kleinste Ergüsse sicher darstellbar.
- **Knorpel**
An den großen Gelenken kann mit der MRT eine relativ genaue Darstellung des Gelenkknorpels erfolgen. Zirkumskripte Knorpelläsionen sind meist leicht zu diagnostizieren, schwieriger wird es bei diffusen Knorpelverdünnungen, hier ist die Möglichkeit einer Fehleinschätzung gegeben. Ein Vergleich mit gesunden Gelenken kann die Fehlerquelle reduzieren [Ostendorf et al., 2003].
- **Synovitis**
Die normale Synovialmembran ist in der MRT nicht von der gesunden Gelenkkapsel zu unterscheiden. Eine verdickte Synovialmembran ist jedoch auch in kleineren Gelenken nach Kontrastmittelapplizierung gut darstellbar [Gasson et al., 2000].
- **Tendinitis und Tendovaginitis**
Bänder und Sehnen stellen sich in sämtlichen MRT-Sequenzen mit niedriger Signalintensität gut dar, sie können sowohl an großen als auch an kleinen Gelenkstrukturen gut beurteilt werden. Bei einer Tendinitis zeigt sich eine Auftreibung und Kontrastmittelaufnahme der Sehne, bei einer Tendovaginitis

zeigt sich eine Schwellung und Kontrastmittelaufnahme der Sehnenscheide [Backhaus et al., 1999].

- Knochenzysten

Die Kompakta (= der äußere, direkt unterhalb des Periosts gelegene, kompakte Teil des Knochens) ist in der Bildgebung mittels MRT signalfrei. Bei Erosionen wird das Kompakta- und Markraumsignal durch Fremdgewebe ersetzt, sodass sich das Signalverhalten verändert und dann z. B. Pannus oder Erguss entspricht. Diskrete periostale Reaktionen ohne Weichteilveränderungen können im konventionellen Röntgen mit höherer Sicherheit nachgewiesen werden als in der MRT. Subchondrale Knochenzysten und Erosionen sind jedoch mit MRT sensitiver darstellbar [Scherer et al., 2001].

- Gelenkspaltweite

Diese kann ebenso im konventionellen Röntgen beurteilt werden. Ursachen dafür, wie z. B. Gelenkerguss, lassen sich mittels MRT besser abbilden.

- Osteoporose

Eine Osteoporose kann im MRT nur eingeschränkt bestimmt werden. Grund dafür ist, dass nur der relative Anteil verkalkter und somit nicht signalgebender Knochensubstanz reduziert wird und das Knochenmarksignal im Allgemeinen daher unverändert bleibt [Ostendorf et al., 2003].

In Studien konnte der medikamentöse Einfluss langwirksamer Basistherapeutika (DMARD) auf die entzündliche Aktivität der Synovialis anhand der Änderung des Kontrastmittelenhancements belegt werden [McQueen et al., 1999]. Zudem wurde in Studien mit Patienten mit früher RA belegt, dass die MRT einen hohen Stellenwert in der Erfassung frühester struktureller Veränderungen wie Ödembildung oder Synovitis hat [Ostendorf et al., 2004].

In Studien, in denen MRT-Aufnahmen des Handgelenks von Patienten mit früher RA aufgenommen wurden, konnte belegt werden, dass damit entstehende Erosionen bis zu zwei Jahre früher abgebildet werden können als mit konventioneller Röntgendiagnostik. Die MRT spielt daher eine große Rolle bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs, der Prognose und bei der Wahl mehr oder weniger aggressiver Therapien.

Nur eine von vier in der MRT dargestellten Läsionen entwickelt sich innerhalb eines Jahres zu einer im konventionellen Röntgenbild darstellbaren Veränderung. Die Gründe hierfür sind einer in der Zwischenzeit stattgefunden Heilung, Fehlern bei der Auswertung der Bilder oder der begrenzten technischen Leistung der Röntgenbildgebung im Bereich des Handgelenks geschuldet. Die Sensitivität für die Darstellung von später röntgenologisch erkennbaren Defekten wurde mit 80 %

angegeben, die Spezifität beträgt 76 %, positiver und negativer prognostischer Wert wurden mit 67 % bzw. 86 % angegeben [McQueen et al., 2001]. Der hohe negativ prädiktive Wert erlaubt es, Patienten mit niedrigem Risiko für erosive Schäden zu identifizieren, was Einfluss auf die Therapieentscheidung nehmen könnte [Ostendorf et al., 2003].

Die MRT-Gruppe der OMERACT-Vereinigung hat Richtlinien bzw. semiquantitative Scoringmethoden für die Auswertung von MRT-Bildern der RA entwickelt. In unserer Studie wurden die MRT-Bilder nach semiquantitativer Methode („Scoring“) beurteilt (siehe Kapitel 3.6). Ich möchte daher auf diese Auswertungsmethode näher eingehen. Bei dieser Methode werden verschiedene Parameter, sogenannte „Scoring-Parameter“, beurteilt. Diese beinhalten:

- Erosion: Das ist die Bezeichnung für einen Knochendefekt mit scharfen Rändern, der in 2 Schichten sichtbar gemacht werden kann und in einer Schichtebene eine Kortikalisunterbrechung aufweist.

Vergeben werden 0-10 Punkte. Die Höhe der Punktzahl richtet sich nach der Ausdehnung des Defektes im Verhältnis zum Gesamtvolumen des zu beurteilenden Knochens (in Zehn-Prozent-Schritten). Bei Röhrenknochen ist das zu beurteilende Knochenvolumen der Abschnitt von der Gelenkoberfläche bis 1 cm in die Tiefe.

- Defekt: Er bezeichnet eine scharf berandete Zone pathologischen Signals ohne Nachweis einer sichtbaren Kortikalisunterbrechung. Seit der Aktualisierung der Kriterien 2005 gilt er nicht mehr als Scoring-Parameter.
- Knochenmarködem: Hierzu zählen Läsionen mit hoher Signalintensität in der T2-Wichtung und STIR-Sequenz und niedriger Signalintensität in T1-Wichtung, die alleine oder um eine Usur oder Erosion herum auftreten können. Sie weisen eine unscharfe Randbegrenzung auf. Die ödematösen Läsionen können dem Signalverhalten nach auch einer Entzündungsreaktion entsprechen.

Es werden 0-3 Punkte vergeben, entsprechend der betroffenen Fläche (0: kein Ödem, 1: 1-33 %, 2: 34-66 %, 3: 67-100 %).

- Synovitis: Sie stellt sich breiter dar, als die Gelenkkapsel, reichert Kontrastmittel an und zeigt eine hohe Signalintensität in der T1-Wichtung nach Kontrastmittelenhancement mit Gadoliniumhaltigem Kontrastmittel.

Aus der Wertung ausgeschlossen sind das Karpometakarpalgelenk 1 und das Metakarpophalangealgelenk 1 (MCP).

Die MCP 2-5 werden wie folgt beurteilt:

Vergabe von 0-3 Punkten, dabei entspricht 0 einem normalen Gelenk (kein Enhancement bzw. Enhancement einer normalen Synovialis).

Score 1-3 ist pathologisch. Es wird ansteigend in Drittelabstufungen der Grad des Enhancements im Verhältnis zur maximal möglichen Anreicherung gewertet.

Das Handgelenk wird wie MCP 2-5 beurteilt. Gemessen wird in den Regionen des Radioulnargelenks, Radiokarpalgelenks und der Interkarpal- und Metakarpalgelenke.

- Knorpel: Er wird nicht in die Auswertung mit einbezogen, da die Abgrenzung in den kleinen Gelenken nicht genau möglich ist [Conaghan et al., 2001, Bird et al., 2005].

2.3 Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Das Ziel der Therapie der RA ist in erster Linie das Erreichen einer Remission, also die zügige Kontrolle der zugrundeliegenden Entzündung. Wird dieses Ziel erreicht, nehmen die Schmerzen ab und die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist wiederhergestellt. Auf lange Sicht gilt es, eine Gelenkdestruktion und andere Komorbiditäten der RA – wie Herzerkrankungen oder Osteoporose – zu verhindern [Davis and Matteson, 2012]. Nach Kriterien von ACR und EULAR gilt eine Remission als erreicht, wenn die Anzahl der schmerzenden und geschwollenen Gelenke, der CRP-Wert (gemessen in Milligramm pro Deziliter) und die Einschätzung des Gesundheitszustandes (auf einer visuellen Analogskala) bei 1 oder darunter liegen, oder – alternativ – wenn der SDAI-Score einen Wert von 3.3 oder weniger aufweist [Felson et al., 2011].

Die hier aufgeführten Therapieempfehlungen orientieren sich an der S1-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. zur medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis aus dem Jahr 2012.

Der Konsens erbringt hier folgende drei übergeordnete Empfehlungen:

- Rheumatologen sind Spezialisten, die für die Versorgung von RA Patienten in erster Linie zuständig sein sollten.
- Die Behandlung von RA Patienten sollte eine bestmögliche medizinische Betreuung zum Ziel haben und wird von Patienten und Rheumatologen gemeinsam entschieden.
- RA ist eine schwerwiegende Erkrankung, die hohe direkte und indirekte Kosten zur Folge hat. Dies sollte durch den behandelnden Rheumatologen berücksichtigt werden [Albrecht et al., 2014].

Nach Diagnosestellung wird umgehend eine Therapie mit klassischen disease-modifying-antirheumatic drugs (DMARD) empfohlen. DMARDs zählen zu den langwirksamen Antirheumatika und werden häufig mit kurzwirksamen Medikamenten

wie nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), Analgetika und Steroiden kombiniert. Diese sogenannte Basistherapie mit DMARD umfasst den raschen Therapiebeginn mit Medikamenten wie z. B. Immunsuppressiva – vor allem Methotrexat, alternativ Azathioprin und Ciclosporin A oder, als Reservemittel, Leflunomid – Alkylantien (z. B. Cyclophosphamid), Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin. Der Wirkungseintritt erfolgt verzögert nach Wochen bis Monaten und aufgrund von teratogenen Nebenwirkungen muss zum einen auf eine verlässliche Kontrazeption hingewiesen werden, zum anderen sollten regelmäßig Laborkontrollen erfolgen. Vor Therapie sollte ein serologisches Screening der Patienten mit RA auf Hepatitis und HIV erfolgen, da unter Immunsuppression häufig Reaktivierungen beschrieben sind [Herold, 2013].

Bei aktiver RA sollte Methotrexat als Erstlinien - DMARD eingesetzt werden, sollte dieses nicht geeignet sein, wird die Therapie mit einem anderen klassischen DMARD wie z. B. Leflunomid oder Sulfasalazin empfohlen. Ergänzend sollten Glukokortikoide verabreicht werden, sie können die Beschwerden bis zum Wirkungseintritt der Basistherapie lindern und eignen sich bei hochaktiver RA in niedrigeren Dosierungen auch längerfristig als Therapie. Eine längerfristig niedrig dosierte Steroidtherapie (mit z. B. 2.5 – 5 mg Prednisolon/d) ist als krankheitsmodifizierende Therapie wirksam [Herold, 2013, Albrecht et al., 2014]. Eine Dosierung nach dem COBRA-Schema (Startdosis 60 mg/d, Reduzierung in den Low-Dose-Bereich innerhalb weniger Wochen) hat sich in einigen Studien als schnell und intensiv wirksam erwiesen [Wevers-de Boer et al., 2012, Klarenbeek et al., 2011a].

Ein streng kontrolliertes Therapieregime, mit dem Ziel eines DAS28-Scores kleiner 2.6, führt häufiger zu einer schnellen Remission als eine herkömmliche klinische Behandlung [Schipper et al., 2012].

Da zu Beginn der Erkrankung die Diagnose einer rheumatoide Arthritis nicht immer eindeutig zu stellen ist, kann auch bei der Verdachtsdiagnose einer RA mit einer DMARD-Therapie begonnen werden. Sollte trotz optimierter Monotherapie mit einem klassischen DMARD das Therapieziel nicht erreicht werden, empfiehlt die S1-Leitlinie eine Kombination mehrerer DMARDs. Bei Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität mit ungünstigen Prognosefaktoren (z. B. eine positive Rheumaserologie (RF und/oder ACPA, insbesondere in hoher Konzentration), eine hohe Entzündungsaktivität (gemessen mittels BSG, CRP) und ein frühes Auftreten von Erosionen), sollte die Kombination aus DMARD mit einem Biological erwogen werden. Nach unzureichendem oder fehlendem Ansprechen auf zwei klassische DMARDs (als Monotherapie oder in Kombination) wird ebenfalls eine Therapie mit Biologicals empfohlen [Albrecht et al., 2014].

Biologicals sind rekombinant hergestellte Antikörper, Antikörper-Fragmente oder Fusionsproteine zur zielgerichteten Blockade entzündlicher immunologischer Vorgänge. Eine Kombination verschiedener Biologicals erbringt keinen Nutzen, nur eine erhöhte Komplikations- und Nebenwirkungsrate. Der Wirkeintritt der Biologicals ist meist rasch. Zu ihrer Gruppe zählen TNF α -Blocker (z. B. Infliximab), IL-6-Rezeptor-Blocker (z. B. Tocilizumab), der Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra, der Anti-CD20-Antikörper Rituximab und Abatacept, ein Medikament das die T-Zell-Kostimulation hemmt und bei Versagen von TNF α -Blockern eingesetzt wird [Herold, 2013].

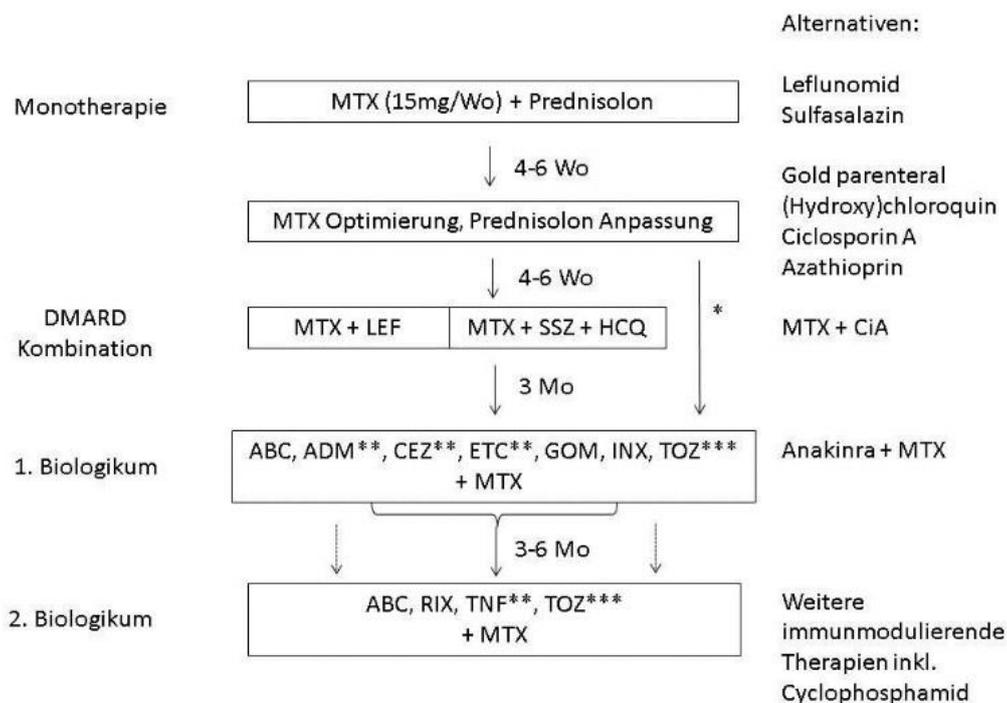
Nach Möglichkeit sollte bei der Kombination von DMARD mit Biologicals Methotrexat als DMARD gewählt werden. Für die meisten anderen Substanzen fehlt der Nachweis, dass Kombinationstherapien erfolgsversprechend sind. Als Therapie der Wahl bei Ausfall von Methotrexat als Mittel der ersten Wahl für die Kombination mit Biologicals gilt Leflunomid, da hier ein erfolgreicher Einsatz als Kombinationspartner in Studien belegt werden konnte [Finckh et al., 2009, Strangfeld et al., 2009].

Patienten, die auf einen TNF α -Blocker nicht angesprochen haben, können als Zweittherapie einen anderen TNF α -Blocker erhalten, oder auf Abatacept, Rituximab oder Tocilizumab wechseln. Bei einem partiellen Ansprechen nach einer Zeit von 3 Monaten kann ein Wechsel noch hinausgezögert werden, da in einem Teil der Fälle eine Remission erst in Monat 4 – 6 erreicht werden konnte. Eine Besserung im DAS28-Score von unter 0.6 in Woche 12 macht ein gutes Ansprechen nach einem Jahr unwahrscheinlich [Kievit et al., 2011]. Bei Kontraindikationen gegen die klassischen DMARDs oder Biologicals oder bei therapierefraktärer RA kann der Einsatz weiterer DMARDs und immunmodulierender Verfahren erwogen werden. Bei schwer destruierenden Verläufen können parenterales Gold, Azathioprin, Ciclosporin A und Cyclophosphamid eingesetzt werden. Besonders Ciclosporin A und Cyclophosphamid haben eine hohe Toxizität und sollten daher nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen.

Eine Reduktion der DMARD-Therapie sollte in einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Arzt bei anhaltender Remission erwogen werden. Aufgrund der hohen Rezidivrate nach Beendigung der DMARD-Therapie müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden. Eine medikamentöse Reduktion sollte erst erwogen werden, wenn eine Remission über 6 – 12 Monate anhält. Für eine Reduktion der Biologicals gibt es aktuell noch keine Datenlage, die ein standardisiertes Vorgehen erlaubt. Grundsätzlich sollten vor Reduktion des DMARD erst Glukokortikoide (GC) und Biologicals reduziert werden. Erst nach Fortbestehen der Remission ohne die Einnahme von GC und Biologicals sollte das Ausschleichen der Medikation mit DMARDs erwogen werden. In

der Best-Studie 2011 konnten innerhalb von 5 Jahren 25 % der Patienten mit RA in eine medikamentenfreie Remission gebracht werden. 46 % der Patienten begannen aufgrund eines Rezidivs erneut eine DMARD-Monotherapie, die Mehrheit derer konnte jedoch innerhalb von 3 – 6 Monaten erneut in Remission gebracht werden ohne, dass ein röntgenologisch nachgewiesener Progress stattgefunden hatte [Klarenbeek et al., 2011b, Albrecht et al., 2014].

Auch weitere Faktoren wie radiologischer Progress, Krankheitsaktivität, Begleiterkrankungen und die Teilhabe am sozialen Leben sowie der Erhalt der Arbeitsfähigkeit sollten in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden [Albrecht et al., 2014].



* Vorliegen hoher Krankheitsaktivität, insbesondere mit ungünstigen Prognosefaktoren

** ADM, CEZ, ETC sind auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist

*** TOZ ist auch für die Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist und hat sich in Studien als gleich effektiv in Monotherapie und in Kombination mit MTX erwiesen

Abk.: ABC: Abatacept, ADM: Adalimumab, CEZ: Certolizumab, ETC: Etanercept, GOM: Golimumab, INX: Infliximab, RIX: Rituximab, TOZ: Tocilizumab, CiA: Ciclosporin A, HCQ: Hydroxychloroquin, LEF: Leflunomid, MTX: Methotrexat, SSZ: Sulfasalazin, TNF: TNF-Inhibitoren [35]

Abbildung 4 Therapie-Algorithmus für die rheumatoide Arthritis [Albrecht et al., 2014]

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

In unsere prospektive Studie schlossen wir insgesamt 45 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose einer inflammatorischen Gelenkerkrankung ein. Die Patienten wurden uns von der Rheumatologie der Abteilung der Nephrologie in der Klinik für Innere Medizin II am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München von Januar bis Oktober 2010 zugewiesen.

Um an der Studie teilzunehmen mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen: >1 schmerzempfindliche(s) und/oder geschwollene(s) Gelenk(e) der Carpal- (C), Metacarpophalangeal- (MCP), proximalen Interphalangeal- (PIP) und distalen Interphalangealgelenke (ICP) an beiden Händen, eine Dauer der Symptome zwischen 6 Wochen und 24 Monaten sowie das Einverständnis, an der Studie teilzunehmen.

Ausschlusskriterien waren eine vorliegende Schwangerschaft, bekannte Nierenfunktionsstörungen und Allergien gegen Iod, Indocyaningrün oder Gadolinium sowie Kontraindikationen einer magnetresonanztomographischen Untersuchung wie beispielsweise Metallteile oder mittels Magnetfeld aktivierbare implantierte Gegenstände im Körper (zum Beispiel Herzschrittmacher) und Klaustrophobie.

Die körperliche Untersuchung der Patienten, die ICG-angereicherte optische Bildgebung und die MRT wurden innerhalb einer Woche durchgeführt.

3.2 Körperliche Untersuchung

Das Geschlecht, das Alter, die Körpergröße und -gewicht, die Erkrankungsdauer, die Dauer der Morgensteifigkeit, alle Deformitäten an den Gelenken sowie systemische Infektionszeichen unserer Studienpatienten wurden vor der Durchführung der optischen Bildgebung und Magnetresonanztomographie erfasst und dokumentiert.

Die körperliche Untersuchung und bimanuelle Palpation der Gelenke wurde von zwei Rheumatologen (KT und PM) mit langjähriger klinischer Erfahrung in der rheumatologischen Abteilung unseres Hauses durchgeführt. Sie dokumentierten die Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke.

Alle untersuchten Gelenke wurden von den beiden Rheumatologen (KT und PM) klinisch bewertet (0 im Sinne fehlender Synovitis, 1 im Sinne eines geschwollenen und schmerzhaften Gelenks) und die Ergebnisse mit der Magnetresonanztomographie als Goldstandard verglichen. Allen Patienten wurde eine Blutprobe entnommen um C-reaktives Protein (CRP) im Serum und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) der

Studienteilnehmer zu messen. Anschließend legten sich die Rheumatologen auf eine klinische Diagnose fest (rheumatoide Arthritis, aktivierte Osteoarthritis, Psoriasisarthritis, Spondyloarthritis oder Kollagenose).

3.3 Kontrastmittel der optischen Bildgebung

Indocyaningrün (ICG) ist ein hydrophiler anionischer fluoreszierender Farbstoff, der bereits seit geraumer Zeit bei verschiedenen klinischen Untersuchungsmethoden Anwendung findet [Ando et al., 2004, Brancato and Trabucchi, 1998, El-Desoky et al., 1999]. So wird er zum Beispiel zur Blutvolumenbestimmung [Haruna et al., 1998], Tumorbestimmung [Gurfinkel et al., 2000, Haglund et al., 1996, Ntziachristos et al., 2000, Reynolds et al., 1999] und seit Neuestem sowohl in der präklinischen Forschung [Meier et al., 2010, Fischer et al., 2006] als auch in der Klinik [Fischer et al., 2010] zur Darstellung aktiver inflammatorischer Entzündungen in Gelenken verwendet. Die maximale Wellenlänge zur Absorption und Emission von ICG sind etwa 805 nm beziehungsweise ca. 830 nm [Mordon et al., 1998]. Schon ein paar Sekunden nach Injektion bindet ICG reversibel an bis zu 98 % aller Plasmaproteine ohne dabei in den Extravasalraum zu gelangen. Das proteingebundene Gemisch wird dann von Hepatozyten aufgenommen und anschließend über die Gallenflüssigkeit wieder ausgeschieden ohne dabei in den enterohepatischen Kreislauf zu gelangen [Meijer et al., 1988]. Wir injizierten das Kontrastmittel ICG intravenös und in sterilem Wasser gelöst (Pulsion, München, Deutschland) als Bolus (Volumen insgesamt 1-2 ml, Injektionszeit 3 Sekunden) mit einer Dosis von 0,1 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

3.4 Das optische Bildgebungssystem

Als Bildgebungssystem der optischen Bildgebung diente ein im medizinischen Fachhandel erhältliches Gerät (Xiralite X4, Mivenion GmbH, Berlin, Deutschland), welches als CE Klasse I Medizinprodukt in Deutschland zugelassen ist. Dieses Gerät ermöglicht die sequenzielle Aufzeichnung eines fluoreszierenden Signals in der menschlichen Hand nach LED-Exposition.

Vor Untersuchungsbeginn wurden die Patienten gebeten ihre Hände in das Gerät zu legen. Dabei sollte eine systemeigene Abschirmung das Einfallen von Licht aus der Umgebung verhindern. Danach konnte mit der Untersuchung und der Datenerfassung begonnen werden. Nach Untersuchungsstart belichteten die LED-Leuchten die Hände mit einer Wellenlänge von 740 nm, die Lichtstrahlen fielen von oben her ein.

10 Sekunden nach Aufnahmestart wurde das Kontrastmittel ICG innerhalb von 3 Sekunden intravenös injiziert. Gleichzeitig begann eine sich hinter den optischen Filtern (≤ 800 nm) befindende CCD (charge-coupled device) Kamera über einen

Gesamtzeitraum von 6 Minuten mit der Aufnahme der Untersuchungsbilder (1 Bild pro Sekunde).



Abbildung 5 Optisches Bildgebungssystem (Xiralite® von Mivenion GmbH) [Xiralite Deutschland]

3.5 MR-Bildgebung

Für die MR-Bildgebung wurde ein 3 Tesla (3T) MR-Gerät (Verio, Siemens, Erlangen, Deutschland) und eine damit kompatible Oberflächenspule (flex large, Siemens, Erlangen, Germany) verwendet.

Als Untersuchungsposition wählten wir eine Stellung, in welcher der Patient in Bauchlage mit dem Kopf voran in das Gerät gefahren wurde. Die Hände befanden sich dabei aneinander gelegt in sogenannter Gebet-Stellung über dem Kopf, sodass ein gleichzeitiges Scannen beider Hände während eines Untersuchungsdurchganges möglich war. Verwendet wurde folgendes MR -Protokoll:

1. Koronar fettgesättigte (FS) T2 gewichtete (w) Turbo Spin Echo (TSE): Repetitionszeit (TR)/Echo Zeit (TE) = 4840/38 ms; Echo Zug Länge (ETL): 7; Auflösung: $0.49 \times 0.49 \times 2.5 \text{ mm}^3$; Bildfeld (FoV): $220 \times 220 \text{ mm}^2$; Schichten: 34; Abstand: 0.25 mm; Messzeit: 3:56 Min.).
2. Koronare T1w TSE (TR/TE: 790/12 ms; ETL: 3; Auflösung $0.43 \times 0.43 \times 2.5 \text{ mm}^3$; FoV: $220 \times 220 \text{ mm}^2$; Schichten: 34; Abstand: 0.25 mm; Messzeit: 3:19 Min.).
3. Sequenz für fortlaufende dynamische Messungen (n = 139) mit einer koronaren T1w 3D RF (= Radiofrequenz) – Spule (TR/TE: 3.83/1.34 ms; Flipwinkel: 25°;

Auflösung 1.0 x 0.86 x 2.5 mm³; FoV: 185 x 220 x 45 mm³; Messzeit: 5:39 min). Für eine bessere zeitliche Auflösung wurden 2.4 s gewählt.

Für Stichprobenaufnahmen außerhalb des Fourierraums (= k-Raum und bezeichnet die Ebene, die durch die x- und y-Achse der Rohdatenmatrix aufgespannt wird) wurde eine TWIST-Sequenz verwendet: TWIST: Time-resolved angiography With Stochastic Trajectories). Die automatische Injektion von 0.02 ml/kg Körpergewicht Gadopentetat-Dimeglumin (Magnograf, Schering, Berlin, Deutschland) erfolgte mit 2 ml/Sek. während der dritten Untersuchungssequenz. Zuletzt wurden Postkontrast-Aufnahmen erstellt.

4. Transverse T1w FS TSE (TR/TE: 1160/13 ms; ETL: 3; Auflösung 0.39 x 0.39 x 3 mm³; FoV: 139 x 150 mm²; Schichten: 36; Abstand: 0.6 mm; Messzeit: 4:42 Min.).
 5. Koronare T1w FS TSE (TR/TE 1070/12 ms; ETL: 3; Auflösung 0.43 x 0.43 x 2.5 mm³; FoV: 220 x 220 mm²; Schichten: 34; Abstand: 0.25 mm; Messzeit: 4:29 Min.).
- Alle Sequenzen wurden mit paralleler Bildverarbeitung erzeugt (GRAPPA (= Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition), Beschleunigungsfaktor: 2).

3.6 Bildauswertung

Insgesamt dreißig Gelenke von fünfundvierzig Patienten (somit insgesamt 1350 Gelenke pro beurteilendem Arzt) wurden von drei Radiologen (FD, CS und SiW, mit jeweils 6 – 9 Monaten Erfahrung in der optischen Bildgebung und nach zusätzlichem speziellen Training in der Beurteilung von Aufnahmen der optischen Bildgebung durch den Hersteller des OI Systems) und einem Rheumatologen (StW, mit 2-jähriger Erfahrung in der optischen Bildgebung) unabhängig voneinander beurteilt. Untersucht wurden das Karpal-, MCP-, PIP- und DIP-Gelenk beider Hände jedes Patienten.

Die MRT - Bilder wurden von 3 Radiologen (RM, SaW und KW, mit jeweils 4, 9 und 16 Jahren Erfahrung in der MRT-Bildgebung) im Konsens ausgewertet.

Vier Wochen nach der ersten Beurteilung bewertete einer der Radiologen (CS) die gleichen Bilder in veränderter Reihenfolge ein zweites Mal, um eine eventuelle Abweichung im Vergleich zum ersten Beurteilungsdurchgang und damit das Intrareader Agreement bewerten zu können.

Die Beurteilung der Bilder aus der MRT- und OI – Untersuchung seitens der Auswerter erfolgte ohne Kenntnis des klinischen Zustands der Patienten und die zu bewertende Bildreihenfolge wurde willkürlich gewählt. Die Bewertung von MRT und OI erfolgte mit Hilfe des semiquantitativen Bewertungssystems der Arbeitsgruppe OMERACT (siehe auch Kapitel 2.2.6.4) [Ostergaard et al., 2003].

Der Schweregrad der Synovitis wurde in jedem Gelenk einzeln mit 0 bis 3 bewertet, 0 bei keinem Anhalt für Synovitis, 1 bis 3 bei Vorliegen von milder, mittelgradiger bzw. schwerer Arthritis.

Zur Auswertung der MRT – Bildgebung wurde der Schweregrad der Synovitis mittels der OMERACT RAMRIS Definition beurteilt. Auf den Aufnahmen der optischen Bildgebung wurde Synovitis als Hyperperfusion in einem bestimmten Bereich eines Gelenkes definiert. Zur Bildbeurteilung benutzten wir die mitgelieferte Software (XiraView Software, Version 3.5c, Mivenion, Berlin, Deutschland). Knochenerosionen, Knochenmarködeme und Tenosynovitis wurden in der MRT – Untersuchung zusätzlich mittels OMERACT RAMRIS und PsAMRIS System beurteilt [Ostergaard et al., 2003, Ostergaard et al., 2009]. Mittels dieser Methode wurden Knochenmarködeme mit 0 bis 3 abhängig vom Volumen des Ödems bewertet und zusätzlich eine Einteilung von 0 bis 10 je nach Verhältnis des erodierten Knochens zum geschätzten gesamten Knochenvolumen getroffen.

Die Ausprägung der Tenosynovitis wurde in zehn verschiedenen Kompartimenten im Bereich der Extensor- und Flexorsehnen jeweils mit 0 bis 3 bewertet [Ostergaard et al., 2009].

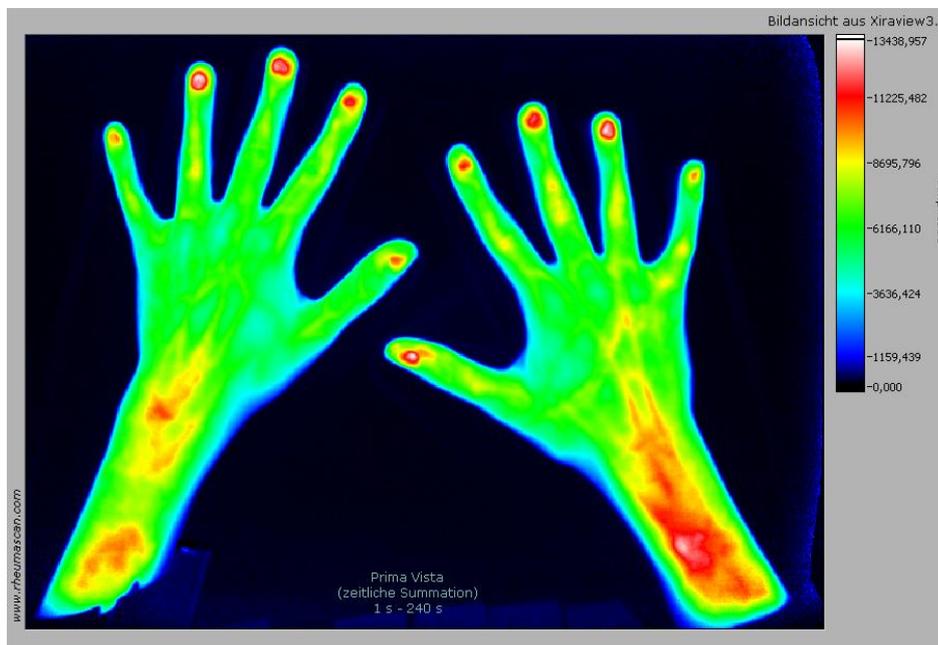


Abbildung 6 Bildansicht im mitgelieferten Programm „Xiraview 3.7“. Die Abbildung zeigt die Hände einer gesunden Probandin. Zu sehen ist die typische Hyperintensität im Bereich der distalen Phalangen in der Nagelbettregion.

3.7 Statistische Analyse

Zur Erfassung der richtig positiven (RP), richtig negativen (RN), falsch positiven (FP) und falsch negativen (FN) Werte bezüglich der Erkennung von Synovitis wurde für alle bildgebenden Verfahren sowie für die klinische Untersuchung die Magnetresonanztomographie als diagnostischer Goldstandard festgelegt.

Die Werte wurden mittels logistic generated estimation equations Methode (GEE) [Liang and Zeger, 1986] ermittelt um die Zusammenhänge der miteinander korrelierenden Beobachtungen – wie die Untersuchung und Beurteilung unterschiedlicher Gelenke ein und derselben Testperson oder die wiederholte Beurteilung gleicher Bilder durch mehrere Untersucher – zu berücksichtigen. Im GEE-Modell wird der Patient gleich der Subjektvariablen, die Gelenke (die beiden Hände rechts/links) und die Auswerter gleich der abhängigen Variable gesetzt. Zur Abschätzung von Sensitivität und Spezifität wurden die binären Beurteilungen (0 = negativ/1-3 = positiv) als abhängige Variable und der Wert des Goldstandard (nicht erkrankt/erkrankt) als unabhängige Variable betrachtet [Smith and Hadgu, 1992]. Zur Ermittlung der prädiktiven Werte wurden die Variablen umkehrt, der Wert des Goldstandards wurde also zur abhängigen, der der binären Beurteilung zur unabhängigen Variablen. Die Genauigkeit wurde in einem Modell ohne Kovarianten errechnet, indem die Variable „Übereinstimmung zwischen Beurteilung und Goldstandard“ zur abhängigen binären Variablen ernannt wurde.

Für die Testwerte wurde ein 95 %-Konfidenzintervall in Bezug auf die geschätzte Korrelation angegeben. Dies galt analog ebenso für die jeweiligen Berechnungen der Sensitivität und Spezifität jedes einzelnen Gelenks. Aufgrund der geringeren Probenanzahl wurden die Werte für Sensitivität und Spezifität der einzelnen Gelenke jedes Untersuchers mittels der Methode nach Drake und Levine [Drake and Levine, 2005] berechnet, mit der eine Korrelation zwischen rechter und linker Hand jeweils einer Testperson erfasst wurde.

Zur Berechnung der Übereinstimmung der Bewertungen der optischen Bildgebung durch die verschiedenen Auswerter wurde ein gewichteter Kappa – Koeffizient [Fleiss, 2003] angelehnt an die Zahlenwertungen (0 bis 3) für jedes Untersucherpaar festgelegt. Der Mittelwert sowie das Minimum und Maximum des Kappa – Koeffizienten und das Verhältnis der übereinstimmenden zweigeteilten Bewertungen (nicht erkrankt = 0/erkrankt ≥ 1) wurden ermittelt.

Die Genauigkeit der Reproduzierbarkeit der Werte eines Auswerter wurde nach einer zweiten Bewertung derselben Aufnahmen von einem Auswerter (CS) analog berechnet. Die Kappa – Werte wurden als Werte der Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der optischen Bildgebung jedes Untersuchers und der klinischen

Untersuchung angesetzt, die Menge der per Zufallsprinzip zu erwartenden Übereinstimmungen wurde miteinbezogen. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Statistiksoftware R (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und den zusätzlichen Bibliotheken „vcd“ und „gee“ durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patienten und klinische Untersuchung

Insgesamt untersuchten wir 1350 Gelenke von 45 Patienten (davon waren 30 Frauen (67 %), mittleres Lebensalter 52.6 ± 13.4 Jahre). Es wurden keine Nebenwirkungen nach Kontrastmittelgabe mit ICG oder Gadolinium beobachtet. Der Durchschnitt geschwollener bzw. druckdolenter Gelenke lag bei 3.3 (95 % Konfidenzintervall: 2.2 - 4.5) bzw. 7.5 (5.5 - 9.5) pro Patient. Bei insgesamt 25 (56 %) Patienten wurde das Krankheitsbild einer rheumatoiden Arthritis diagnostiziert, 9 (20 %) Patienten litten an undifferenzierter Arthritis und 4 (9 %) an aktiver Osteoarthritis, weitere 3 (7 %) an PsA und bei einem Patienten (2 %) wurde eine Erkrankung des Bindegewebes diagnostiziert. Das reaktive C-Protein (CRP) wurde im Durchschnitt mit 2.4 (1.5 - 3.2) mg/dl gemessen, die Blutsenkungsgeschwindigkeit betrug im Mittel 20/34 (14/27 - 26/42) nach 1 bzw. 2 Stunde(n).

Verglichen mit der MRT als Goldstandard hatte die klinische Untersuchung eine Sensitivität von 27.4 % (95 % Konfidenzintervall: 20.4 - 35.7 %), eine Spezifität von 93.5 % (87.4 - 96.8 %), einen positiv prädiktiven Wert von 79.2 % (64.2 - 89.1 %), einen negativ prädiktiven Wert von 61,5 % (55.9 % - 66.8 %) sowie eine Genauigkeit von 63.3 % (58.2 - 68.1 %) zur Erkennung von Gelenkentzündungen. Die Wahrscheinlichkeit für eine Übereinstimmung zwischen optischer Bildgebung und klinischer Untersuchung wurde auf 68.3 % (64.2 - 72 %) geschätzt. Die beobachteten Kappa - Werte zwischen 0.09 und 0.19 lassen auf eine geringe Übereinstimmung zwischen den Untersuchungsergebnissen der optischen Bildgebung verglichen mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchung schließen.

4.2 Qualitative Ergebnisse der optischen Bildgebung

Nach der Injektion des Kontrastmittels ICG konnte ein sofortiger Anstieg der Signalintensität beobachtet werden. Ungefähr 60 Sekunden nach Injektion erreichte die Signalintensität den Höhepunkt, um danach langsam an Signalstärke zu verlieren. Nach einer Beobachtungs- und Untersuchungszeit von 6 Minuten war die Signalintensität auf fast 30 % ihres Maximums gesunken. Entzündete Gelenke wurden auf den Aufnahmen im Vergleich zu umliegenden gesunden Gelenken mit einer 10 bis 100-fach höheren Signalintensität gemessen.

Eine konstante Hyperintensität konnte in den Bereichen der distalen Phalangen vor allem im Gebiet des Nagelbetts sowie in der Region des Interphalangeal-Gelenks des Daumens beobachtet werden.



Abbildung 7 Verlauf der Signalintensität während der Untersuchung. Nach 60 Sekunden nimmt die Signalintensität von ICG ab. Lokale Hyperperfusion bei der Patientin mit RA in den Gelenken PIP 2 und DIP 2 links sowie an der Handwurzel rechts und konstante Hyperintensität im Bereich der distalen Phalangen im Gebiet des Nagelbetts und im Interphalangeal-Gelenk des Daumens.

4.3 Inter- / Intrareader-Reliabilität

Der Mittelwert (Minimum - Maximum) übereinstimmender Werte bei der Beurteilung der Bilder der optischen Bildgebung zwischen zwei Auswertern (Interreader Agreement) im direkten Vergleich miteinander betrug 77.7 % (69.3 - 83.0 %). Der Mittelwert des gewichteten Kappa - Koeffizienten der Bewertung von jeweils zwei Auswertern betrug 0.407, das Maximum lag bei 0.554. Für das Handgelenk und die MCP-Gelenke wurde eine höhere Übereinstimmung beobachtet (mittlere Kappa - Werte für die gepaarte Beurteilung dieser Gelenke: 0.376 bis 0.610) als für die PIP- und DIP-Gelenke (mittlere Kappa-Werte 0.100 bis 0.493). Für die Intrareader-Reliabilität bei wiederholter Beurteilung der Aufnahmen durch einen Auswerter (CS) wurde mit einem Kappa-Koeffizient von 0.507 ermittelt, es wurde eine Übereinstimmung in 86.4 % der Bewertungen bewiesen. Auf diese Weise konnte aufgrund der ermittelten Kappa - Werte [Byrt *et al.*, 1993] und dem Verhältnis der übereinstimmenden Bewertungen eine bedeutende Inter- sowie Intrareader-Reliabilität beobachtet werden [Landis and Koch, 1977].

4.4 Optische Bildgebung versus MRT

Von den 1350 Gelenken der 45 untersuchten Patienten unserer Studie, zeigten sich im MRT 608 (45.0 %) als entzündet, von diesen wurden 83.9 % als mild, 14.1 % als mittelschwer und 2.1 % als schwer entzündlich verändert klassifiziert. Die optische Bildgebung erfasste in insgesamt 414 (30.7 %) Gelenken eine Entzündung, von denen 61.2 % als mild, 24.6 % als mittel- und 14.3 % als schwergradig klassifiziert wurden.

Im Vergleich zur MRT als Standarduntersuchungsmethode wurde für die optische Bildgebung eine Sensitivität von 43.5 % (95 % Konfidenzintervall: 35.3 - 52.1 %), eine Spezifität von 80.3 % (74.8 - 84.8 %), ein positiver prädiktiver Wert von 63.5 % (53.7 - 72.4 %), ein negativ prädiktiver Wert von 63.1 % (56.7 - 69.2 %) und eine Genauigkeit zur Erkennung einer aktiven Entzündung in den Händen von Patienten mit Arthritis von 65.7 % (60.3 - 70.8 %) errechnet.

4 ERGEBNISSE

In absoluten Zahlen ausgedrückt entsprechen diese Werte insgesamt 1119 richtig positiven, 2431 richtig negativen, 537 falsch positiven und 1313 falsch negativen Bewertungen aus insgesamt 5400 Bewertungen, die von 4 Auswertern im Vergleich zur MRT als Goldstandard ermittelt wurden.

Joint	pos./neg. n ^a	Sensitivity	95%-CI	Specificity	95%-CI	PPV	95%-CI	NPV	95%-CI	Accuracy	95%-CI
C	85/5	52.1%	42.4 - 61.6%	50.8%	26.6 - 74.7%	93.7%	83.8 - 97.7%	5.1%	1.7 - 14.8%	54.7%	45.3 - 63.8%
MCP1	84/6	27.4%	18.2 - 39.1%	61.1%	43.0 - 76.6%	91.0%	78.1 - 96.6%	6.1%	2.1 - 16.8%	33.1%	23.3 - 44.5%
MCP2	82/8	40.1%	29.8 - 51.4%	80.1%	35.9 - 96.7%	93.3%	78.8 - 98.1%	10.0%	4.1 - 22.4%	43.9%	33.9 - 54.4%
MCP3	78/12	44.4%	33.6 - 55.8%	93.4%	62.6 - 99.2%	93.3%	78.5 - 98.2%	17.2%	8.8 - 30.8%	46.9%	36.6 - 57.5%
MCP4	71/19	27.2%	17.5 - 39.8%	96.4%	80.1 - 99.4%	94.0%	75.6 - 98.8%	24.7%	15.3 - 37.3%	42.5%	32.0 - 53.7%
MCP5	70/20	36.4%	26.3 - 47.9%	90.0%	70.0 - 97.2%	89.8%	76.1 - 96.0%	26.9%	17.0 - 39.9%	48.3%	38.1 - 58.7%
IP1	26/64	47.8%	34.2 - 61.7%	90.3%	85.2 - 93.8%	34.0%	20.7 - 50.5%	73.0%	59.6 - 83.2%	78.6%	70.5 - 85.0%
PIP2	29/61	73.2%	58.1 - 84.3%	72.5%	63.1 - 80.3%	35.0%	22.8 - 49.5%	70.5%	56.7 - 81.4%	73.9%	66.0 - 80.5%
PIP3	29/61	67.3%	51.6 - 79.9%	71.0%	62.7 - 78.1%	36.5%	24.4 - 50.6%	71.7%	59.0 - 81.7%	72.5%	64.9 - 79.0%
PIP4	23/67	82.6%	69.1 - 91.0%	72.8%	64.4 - 79.8%	31.6%	19.7 - 46.5%	80.8%	68.4 - 89.1%	75.3%	68.7 - 80.9%
PIP5	19/71	83.8%	69.9 - 92.1%	70.9%	62.3 - 78.3%	21.8%	12.2 - 35.9%	79.8%	66.2 - 88.8%	74.4%	67.0 - 80.7%
DIP2	3/87	48.8%	31.9 - 66.1%	80.0%	72.4 - 86.0%	5.5%	1.7 - 16.6%	97.9%	93.7 - 99.3%	80.6%	73.3 - 86.2%
DIP3	2/88	58.2%	50.5 - 65.5%	83.0%	76.2 - 88.2%	5.1%	1.3 - 18.3%	99.1%	96.4 - 99.8%	83.6%	77.2 - 88.5%
DIP4	4/86	53.7%	20.9 - 83.6%	90.0%	84.4 - 93.7%	13.2%	3.1 - 42.3%	97.7%	92.4 - 99.3%	89.4%	83.6 - 93.4%
DIP5	3/87	57.3%	18.1 - 89.0%	88.9%	83.8 - 92.5%	8.1%	1.2 - 38.9%	98.0%	92.6 - 99.5%	88.3%	82.8 - 92.2%

Abbildung 8 Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert und Genauigkeit von optischer Bildgebung verglichen zur MRT. 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall; PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert; MCP1 = Metakarpophalangeal-Gelenk 1; IP1 = Interphalangealgelenk 1; PIP2 = proximales Interphalangealgelenk 2; DIP2 = distales Interphalangealgelenk.

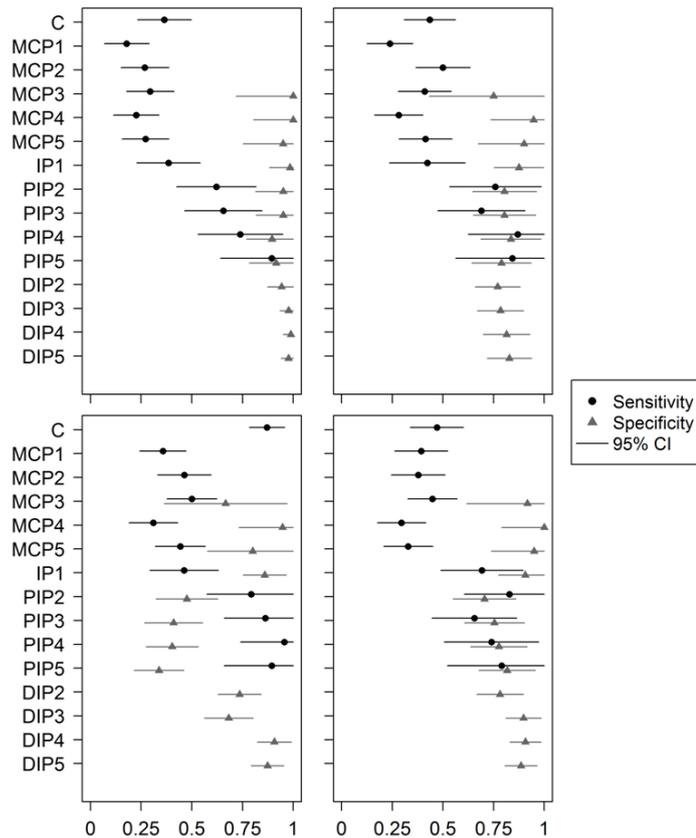


Abbildung 9 Sensitivität und Spezifität der optischen Bildgebung im Vergleich zur MRT. Jedes Feld zeigt auf einen Auswerter bezogene Daten. Werte für Sensitivität und Spezifität sind nur für Gelenke mit ausreichend Daten erhoben worden (für die Sensitivität ≥ 10 entzündete Gelenke, für die Spezifität ≥ 10 gesunde Gelenke). C = Karpalgelenk; MCP1 = Metacarpophalangealgelenk 1; IP1 = Interphalangealgelenk 1; PIP2 = proximales Interphalangealgelenk 2; DIP2 = distales Interphalangealgelenk 2; 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall.

4.5 Subgruppenanalyse: Capal-/Metacarpophalangealgelenke versus PIP/DIP

Analysiert man die Carpal- und Metacarpophalangealgelenke und die PIP- und DIP-Gelenke getrennt voneinander, so entspricht die Sensitivität der Carpal- und Metacarpophalangealgelenke 37.9 %, die der PIP und DIP 68.8 %. Die Spezifität liegt bei 86.4 % für die Carpal- und Metacarpophalangealgelenke und bei 80.6 % für die PIP und DIP.

4.6 Subgruppenanalyse: die Leistungsfähigkeit der optischen Bildgebung bezüglich der Erkennung mittelschwerer bis schwerer Läsionen

Zur Ermittlung der diagnostischen Leistungsfähigkeit des optischen Bildgebungssystems in Bezug auf die Erkennung mittelschwerer bis schwerer

Läsionen wurden zwei Subgruppen mit unterschiedlichen Krankheitskriterien definiert. Innerhalb der ersten Gruppe wurden Gelenke mit einem MRT Synovitis Score von ≥ 2 (n = 98) als entzündet gewertet, innerhalb der zweiten Gruppe Gelenke mit einem Score von 3 (n = 11). Als Vergleichswerte wurden die Werte der Bildgebung mittels MRT herangezogen.

Vergleicht man nun die Subgruppe „MRT Synovitis Score ≥ 2 “ (n = 98) mit den Werten der optischen Bildgebung von ≥ 2 , sank die Sensitivität leicht auf 37.4 % (21.5 - 56.5 %), während sich die Spezifität und Genauigkeit auf jeweils 90.3 % (86.6 - 93.0 %) und 87.5 % (83.0 – 90.9 %) verbesserten.

Bei einem Vergleich der Subgruppe „MRT Synovitis Score = 3“ (n = 11) mit den Werten der optischen Bildgebung von 3, verbesserten sich sowohl Sensitivität als auch Spezifität und Genauigkeit auf jeweils 70.9 % (31.9 – 92.7 %), 96.2 % (94.0 – 97.6 %) und 96.0 % (93.7 % - 97.4 %).

		95%-CI		
MRI ≥ 1 pos./neg.n* = 608/742	OI ≥ 1	sensitivity	43.5%	35.3- 52.1%
		specificity	80.3%	74.8- 84.8%
	OI ≥ 2	sensitivity	15.8%	12.5- 19.7%
		specificity	91.7%	87.8- 94.4%
	OI = 3	sensitivity	6.0%	4.1- 8.8%
		specificity	97.3%	95.0- 98.5%
MRI ≥ 2 pos./neg.n* = 98/1252	OI ≥ 1	sensitivity	55.8%	41.4- 69.3%
		specificity	71.3%	66.5- 75.8%
	OI ≥ 2	sensitivity	37.4%	21.5- 56.5%
		specificity	90.3%	86.8- 93.0%
	OI = 3	sensitivity	16.2%	7.0- 33.3%
		specificity	96.9%	94.8- 98.1%
MRI = 3 pos./neg.n* = 11/1339	OI ≥ 1	sensitivity	92.0%	67.5- 98.5%
		specificity	69.9%	65.0- 74.3%
	OI ≥ 2	sensitivity	85.9%	55.0- 96.8%
		specificity	88.7%	85.3- 91.4%
	OI = 3	sensitivity	70.9%	31.9- 92.7%
		specificity	96.2%	94.0- 97.6%

Abbildung 10 Sensitivität und Spezifität der optischen Bildgebung zur Erkennung von Inflammation im Vergleich zur MRT und entsprechend des Synovitis Score (1-3).

4.7 Subgruppenanalyse: Patienten mit rheumatoider Arthritis

Bei den 750 Gelenken der 25 Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigte die optische Bildgebung eine Sensitivität von 46.4 % (95 % Konfidenzintervall 35.1 – 58.1 %), eine Spezifität von 80.2 % (72.3 – 86.3 %), einen positiv prädiktiven Wert von 66.6 % (52.8

– 78.1 %), einen negativ prädiktiven Wert von 62.9 % (54.5 – 70.6 %) und eine Genauigkeit von 66.8 % (59.8 – 73.1 %) für die Detektion einer aktiven Entzündung im Gelenk.

4.8 MRT: Knochenerosionen, Knochenmarködeme und Tenosynovitis

Der Mittelwert des Knochenerosion-Score betrug 8.78 (95 % Konfidenzintervall: 6.0 – 11.5) bei einem Minimalwert von 0 und einem Maximalwert von 35 (aus 300). Der mittlere Wert für Knochenmarködeme betrug 0.96 (0.36 – 1.55) bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 10 (aus 90). Der Mittelwert für Tenosynovitis lag bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 19 (aus 30) bei 4.5 (3.2 – 5.9).

4.9 Subgruppenanalyse: Synovitis und Knochenerosionen

In der MRT der 608 an Synovitis erkrankten Gelenke wurden bei 194 (31.9 %) zusätzlich Knochenerosionen erkannt. In der Untergruppe der Gelenke mit Synovitis und zusätzlichen Knochenerosionen lag die Sensitivität der optischen Bildgebung bei 32.9 % (95 % Konfidenzintervall: 22.8 - 44.9 %) und die Spezifität bei 69.7 % (64.6 – 74.4 %). Der positiv prädiktive Wert bzw. negativ prädiktive Wert lagen bei jeweils 15.6 % (10.6 – 22.3 %) bzw. 85.8 % (79.9 % - 90.1 %) mit einer Genauigkeit von 66.3 % (61.1 – 71.0 %) in Bezug auf die Erkennung von Synovitis.

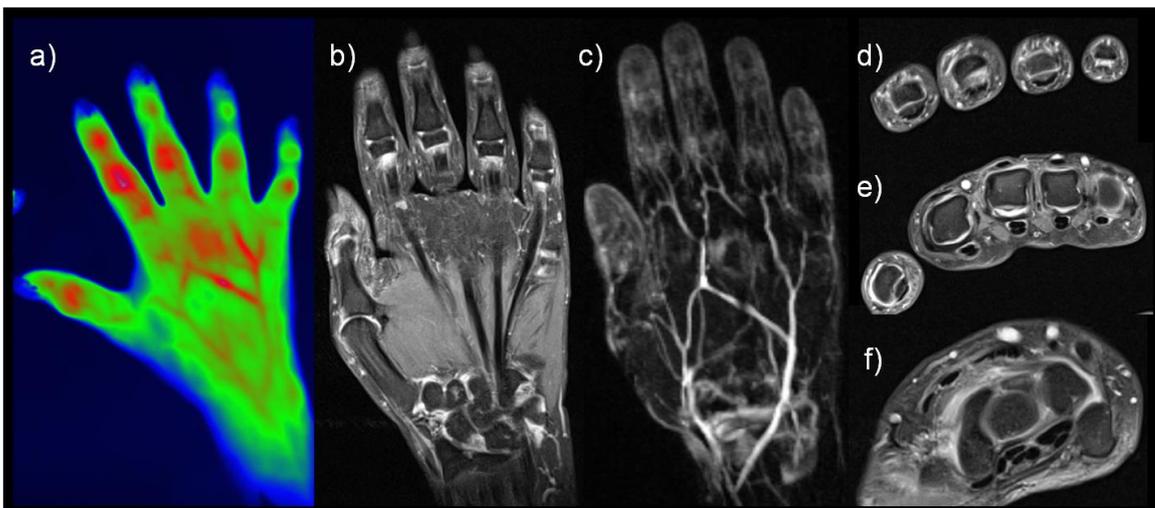


Abbildung 11 Hand einer 34-jährigen Patientin mit Schmerzen in den MCP und PIP beider Hände, klinisch V.a. seropositive Polyarthrit (RF positiv, ACPA negativ). a) ICG-gestützte optische Bildgebung mit fokaler Hyperperfusion (einer Synovitis entsprechend) im Bereich des IP1, MCP 2, PIP 2-5 und DIP 2-3 b) – f) sind MRT-Aufnahmen mit mittlerer-schwerer Synovitis im MCP, IP/PIP (d) und DIP (b,c). Die Entzündung der Karpalgelenke (f) ließ sich im OI nicht darstellen. T1-gewichtete fettgesättigte Turbo- Spin-Echo Bilder coronar (b) und transversal (d-f). c) bildet die dynamische TWIST (time-resolved angiographie with stochastic trajectories) - Sequenz ab [Meier et al., 2012].

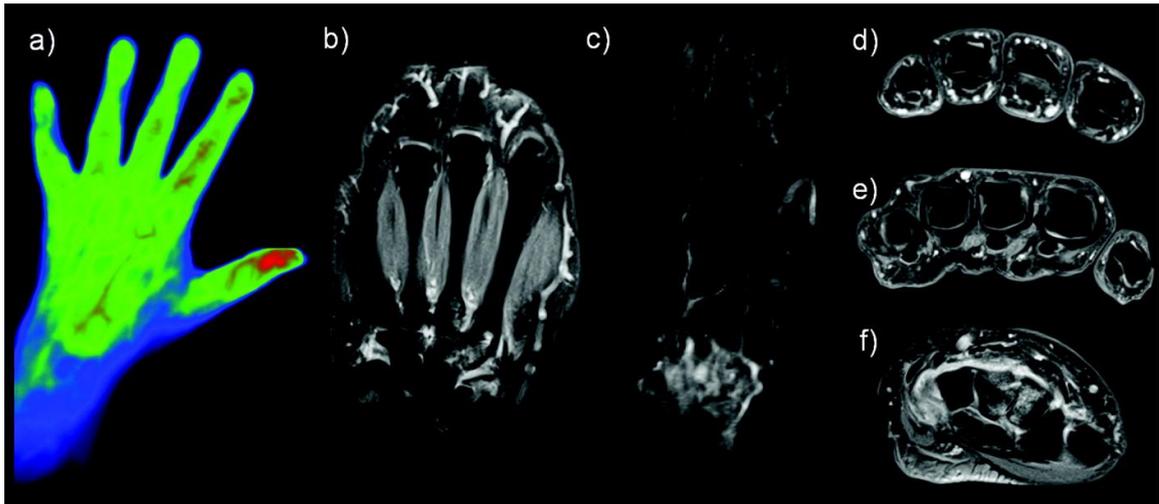


Abbildung 12 Linke Hand einer 47-jährigen Patientin mit seropositiver rheumatoider Arthritis (RF positiv und ACPA positiv). a) ICG-gestützte optische Bildgebung b-f) zeigt kontrastmittelgestützte T1-gewichtete fettgesättigte Turbo-Spin-Echo-Bilder der gleichen Hand in coronarer (b) und transversaler (d-f) Ebene und die dynamische TWIST (time-resolved angiographie with stochastic trajectories) – Sequenz (c), schwere erosive Synovitis im Karpalgelenk ist auf den Bildern b, c und f abgebildet, milde Synovitis im MCP auf den Bildern b) und e) [Meier et al., 2012].

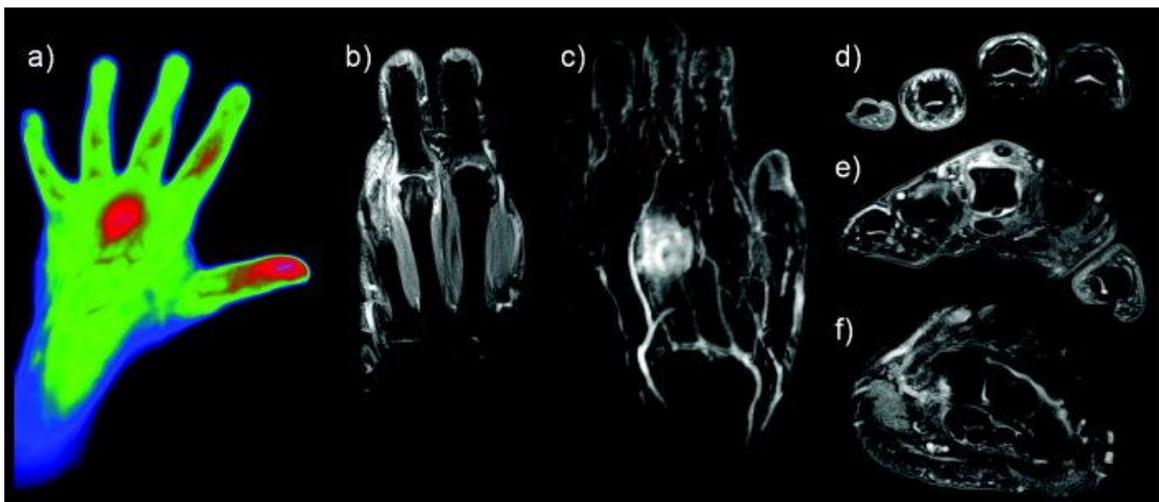


Abbildung 13 Linke Hand einer 46-jährigen Patientin mit seronegativer Monoarthritis im dritten MCP-Gelenk ohne systemische Therapie, die Patientin beklagte Schmerzen und Schwellung im dritten MCP-Gelenk. a) ICG-gestützte optische Bildgebung mit fokaler Hyperperfusion des dritten MCP-Gelenks und milder Hyperperfusion in den PIP-Gelenken 2-4. Kontrastmittelgestützte MRT-Bilder coronar (b) und transversal (d-f) der T1-gewichteten fettgesättigten Turbo-Spin-Echosequenz und c) dynamische TWIST-Sequenz mit schwerer Synovitis im MCP-Gelenk 3 (e) und milde Synovitis im Karpalgelenk (f) [Meier et al., 2012].

5 DISKUSSION

In unserer Studie konnten wir aufzeigen, dass die optische Bildgebung verglichen mit der MRT als Goldstandard in Bezug auf die Detektion von Synovitis in den Finger und Handgelenken von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen eine geringe Sensitivität von 43.5 % (35.3 – 52.1 %) und eine eher mittelmäßige Spezifität von 80.3 % (74.8 – 84.8 %) aufweist.

Betrachtet man ausschließlich die Sensitivität und Spezifität bezüglich der Erkennung schwerer Synovitis, ergibt sich für die optische Bildgebung eine Sensitivität von 70.9 % (31.9 – 92.7 %) und eine Spezifität von 96.2 % (94.0 – 97.6 %). Daraus folgt, dass die optische Bildgebung im Falle einer schwergradigen Arthritis durchaus zur Erkennung betroffener Gelenke geeignet ist, während bei Vorliegen von nur leichter bis mittelgradiger Arthritis keine diagnostische Zuverlässigkeit gewährleistet werden kann. Diese Erkenntnis begrenzt den Einsatz der optischen Bildgebung in Hinsicht auf die Früherkennung von rheumatoider Arthritis, könnte aber in naher Zukunft durch technische Fortschritte verbessert werden. Zudem sei erwähnt, dass die erst seit kurzer Zeit eingesetzte Methode der optischen Bildgebung in unserer Studie mit der MRT - Bildgebung, einer seit Jahrzehnten im klinischen Alltag angewendeten und im Laufe der Zeit stetig verbesserten Methode der Bildreproduktion, verglichen wurde. Wachsende Erfahrung im Umgang mit der optischen Bildgebung könnte ebenfalls zu einer wesentlichen Verbesserung der Bildinterpretation und folglich zu einer Erhöhung der Sensitivität dieser Untersuchungsmethode führen. Betrachtet man die Erkennung entzündeter Gelenke erhöht der Einsatz der optischen Bildgebung zusätzlich zur klinischen Untersuchung deren geringe Sensitivität leicht auf 27.4 % (20.4 – 35.7 %). Der Grund für die niedrige Genauigkeit der klinischen Untersuchung ist am ehesten auf die Tatsache zurückzuführen, dass in unserer Studie überproportional viele Patienten mit subklinischem Krankheitsverlauf und daher nur milder Synovitis eingeschlossen waren.

Die Ergebnisse in Bezug auf das Inter- und Intrareader Agreement lassen darauf schließen, dass die Interpretation der optischen Bilder von der medizinischen Erfahrung des jeweiligen Auswerters abhängig ist. Intensiveres Training sowie eine Standardisierung der Klassifizierungsschemen würden zu einer Verbesserung der Reproduzierbarkeit führen.

Die Ergebnisse unserer Studie stehen im Gegensatz zu denen einer anderen zuvor durchgeführten Studie mit geringerer Patientenzahl von Fischer et al., im Rahmen derer ebenfalls ein bildgebendes Verfahren mit ICG als Kontrastmittel getestet wurde,

und deren optische Bilddaten anschließend ebenfalls mit einer Bildgebung mittels MRT verglichen wurden [Fischer et al., 2010]. Bei den damals 5 untersuchten Patienten sowie den 5 Patienten der Kontrollgruppe, korrelierten die Ergebnisse der optischen Bildgebung mit denen der MRT mit einem Korrelationskoeffizienten r von 0.84. In unserer Studie konnten wir keine derart hohe Korrelation beider Methoden belegen. Möglicherweise konnten durch die Verwendung einer Hochfeld-MRT (3T vs. 0.2T) auch leichtere Gelenksentzündungen erkannt werden, die auf Aufnahmen der Niedrigfeld-MRT bei Fischer et al. nicht sichtbar wurden, wodurch die Korrelation in unserer Studie geringer ausfiel. Betrachtet man ausschließlich die Ergebnisse unserer Studie, die bei Vorliegen einer schwergradigen Entzündung (MRT Synovitis Score = 3 versus Optical Imaging Score = 3, $n = 11$) ermittelt wurden, ermitteln wir in Bezug auf die Korrelation von optischer Bildgebung und MRT Werte in der gleichen Größenordnung wie Fischer et al.

Wir applizierten ICG als Kontrastmittel zur Erfassung der Perfusion der Gelenke in der optischen Bildgebung. Der große Nachteil von ICG ist, dass der Farbstoff nur zur Fluoreszenz fähig ist, wenn er frei und ungebunden vorliegt. 98 % davon werden allerdings schon Sekunden nach Injektion plasmagebunden. Derzeit werden eine Reihe anderer bis heute aber noch nicht ausreichend geprüfter Farbstoffe in präklinischen Studien zur Erkennung von Arthritis verwendet [Golovko et al., 2011]. Der Cyaninfarbstoff SIDAG zum Beispiel ist ICG sehr ähnlich, besitzt aber mehr hydrophile Eigenschaften. Nur fast 10 % dieses Farbstoffs bindet an Plasmaproteine, während die übrigen 90 % im Extravasalraum verbleiben. Im Tiermodell konnte bereits nachgewiesen werden, dass SIDAG, das renal ausgeschieden wird, sich in Gelenken mit Arthritis besser anreichert als ICG [Fischer et al., 2006]. Zielgerichtete Kontrastmittel würden eine spezifischere Anreicherung in erkrankten Gelenken ermöglichen. Zwischenzeitlich wurde ein fluoreszierendes folatgebundenes Kontrastmittel entwickelt und bereits in einer präklinischen Studie getestet. In dieser wurde gezeigt, dass dieses sich vor allem innerhalb aktivierter Makrophagen in von Arthritis betroffenen Gelenken anreichert [Chen et al., 2005]. Derartige Kontrastmittel sind allerdings im Gegensatz zu ICG noch nicht für den klinischen Alltag zugelassen. Dennoch könnte die Verwendung von spezifischen Kontrastmitteln zu einer wesentlich verbesserten Detektion von Gelenksentzündungen führen.

Zusätzlich zur Kontrastmitteloptimierung, würde eine Verbesserung des bildgebenden Systems sowie neuartige Aufnahmemethoden zu einer höheren Sensitivität führen. Das von uns verwendete System zur optischen Bildgebung erlaubte eine Bildaufnahme aus einer einzigen Aufnahmerichtung – nämlich von oben – sodass keine von lateral-

oder palmarseits gewonnenen Informationen über die entzündeten Gelenke in die Endergebnisse miteinbezogen werden konnten. In Tierversuchen konnte bereits nachgewiesen werden, dass ein im Handel erhältlicher optischer 3D Tomograph einen Unterschied in den arthritischen Gelenken nach Behandlung mit DMARDs (= disease-modifying antirheumatic drugs) erkennen kann [Peterson et al., 2010], was auf eine verbesserte Sensitivität von 3D Datensätzen schließen lässt. Neuartige Methoden der Bildgebung wie zum Beispiel die fluoreszierende Echtzeitbildgebung oder Spektralbildgebung könnten helfen, die fluoreszierenden Farbstoffe und somit die Entzündung besser und effektiver darzustellen [Berezin and Achilefu, 2010, Levenson, 2004].

Die optische Bildgebung verfügt verglichen mit anderen Standardbildgebungsverfahren über viele Vorteile. Die MRT beispielsweise erzielt zwar eine hohe Bildauflösung und stellt somit eine detaillierte Darstellung anatomischer Strukturen sicher, verfügt aber über eine lange Untersuchungsdauer und ist verhältnismäßig teuer. Im Vergleich dazu dauerte unser Protokoll der optischen Bildgebung zur Bilderfassung nur 6 Minuten. Außerdem ist das Gerät im Vergleich zur MRT-Röhre klein und handlich.

Die Ultraschallsonographie zeigt zwar eine vergleichbare Genauigkeit in Bezug auf die Erkennung von Synovitis, Sehnenpathologien und Knochenerosionen in Fingergelenken wie die MRT und kann ebenfalls in einer Praxis durchgeführt werden [Brown, 2009], ist aber eine sehr untersucherabhängige Methode bei der – bei Untersuchung einer großen Anzahl erkrankter Gelenke – von einer langen Untersuchungszeit ausgegangen werden muss [Delle et al., 2008]. MRT, Ultraschall und die optische Bildgebung sind Untersuchungsmethoden, die keine schädlichen Röntgenstrahlen benötigen. Die Kosten der Anschaffung des Apparates zur optischen Bildgebung und eines einfachen Ultraschallgeräts liegen in ähnlicher Preiskategorie.

Die Aussagekraft unserer Studie wird dadurch begrenzt, dass Sensitivität und Spezifität des optischen Bildgebungssystems nur zu einem einzelnen Zeitpunkt ermittelt wurden. Nichtsdestotrotz könnte diese neue Art der Bildgebung nicht nur für die Diagnosestellung, sondern auch im weiteren Krankheitsverlauf und Therapiemonitoring eine große Rolle spielen. Während sich unsere Ergebnisse im Falle einer leichten bis mittelgradigen Gelenkentzündung als suboptimal herausgestellt haben, können höhergradige Läsionen durchaus mit einer ausreichenden diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zur MRT beurteilt werden. Da solch höhergradige Läsionen als Markerläsionen zur Beurteilung des Therapieerfolges nach medikamentöser Therapie gewertet werden, könnte die optische Bildgebung im

Bereich der Verlaufskontrollen Anwendung finden. Daher werden zukünftige Studien die Zuverlässigkeit der optischen Bildgebung in Bezug auf das Langzeit-Therapiemonitoring prüfen müssen.

Ein weiterer limitierender Faktor unserer Studie ist das Nichtvorhandensein eines komplett objektiven Goldstandards zur definitiven Diagnose „Synovitis“, wie es beispielsweise eine Biopsie mit anschließender Histologie wäre. Das Hauptproblem bei Heranziehen der MRT als Goldstandard ist das hohe Potenzial von falsch-positiven oder falsch-negativen Interpretationen. Trotzdem ist die MRT eine etablierte Methode zur Bildgebung, die bei Beurteilung durch erfahrende Auswerter sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität aufweist [Terslev et al., 2003, Szkudlarek et al., 2006]. Nichtsdestotrotz wird es nötig sein, die falsch-positiven sowie falsch-negativen Bewertungen in der MRT und der optischen Bildgebung in weiteren Studien durch Einschluss freiwilliger gesunder Probanden zu minimieren. Zusätzlich wurde die Aussagekraft unserer Studie durch die inhomogene Verteilung von leicht- zu mittel- bis schwergradig entzündeten Gelenken begrenzt. In unserer Studie fand sich eine große Gruppe von Patienten mit geringgradig entzündeten Gelenken.

Zusammenfassend zeigen die in unserer Studie ermittelten Daten, dass die optische Bildgebung im Vergleich zur 3T MRT als Goldstandard bezüglich der Erkennung und Diagnose einer aktiven Entzündung bei Patienten mit Gelenkerkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis nur über eine eingeschränkte Aussagekraft verfügt. Weitere Optimierungen sind erforderlich, bevor diese Methode als bildgebende Methode der Wahl zur Erkennung und Diagnose von Synovitis in den Gelenken der Hand empfohlen werden kann.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel: Ziel dieser Arbeit war es, die optische Bildgebung mit Indocyaningrün als Kontrastmittel mit der kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomographie (MRT) in Bezug auf die Erkennung von Synovitis in den Händen von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen zu vergleichen.

Material und Methoden: Fünfundvierzig Patienten (30 Frauen [67 %], Mittelwert des Alters 52.6 ± 13.4 Jahre) mit klinischem Verdacht einer inflammatorischen Gelenkerkrankung wurden mit dem Verfahren der ICG-gestützten optischen Bildgebung und mittels Kontrastmittel-gestützter 3T MRT als Vergleichsmethode untersucht. Vier unabhängige Auswerter klassifizierten den Grad der abgebildeten Synovitis in den Karpal-, Metokarpophlangeal-, proximalen und distalen Interphalangealgelenken (insgesamt 1350 Gelenke) beider Hände in 4 Stufen (0= keine Synovitis, 1= milde Synovitis, 2= mittelgradige Synovitis, 3= schwere Synovitis). Statistische Analysen wurden mittels allgemeiner logistischer Schätzgleichungen erstellt. Die Übereinstimmung der Bewertungen der mit Hilfe optischer Bildgebung erstellten Bilder der 4 Auswerter wurde mittels gewichteten Kappa-Koeffizienten geschätzt.

Ergebnisse: Von den 1350 untersuchten Gelenken der 45 Patienten zeigten in der MRT 608 (45.0 %) Gelenke eine milde (83.9 %), mittelschwere (14.1 %) oder schwere (2.2 %) Entzündung. In der optischen Bildgebung zeigten 414 (30.7 %) Gelenke eine milde (61.2 %), mittelschwere (24.6 %) oder schwere (14.3 %) Entzündung. Verglichen zu der MRT als Goldstandard zeigte die optische Bildgebung eine Sensitivität von 43.5% (95 % Konfidenzintervall [95 % CI] 35.3 – 52.1 %), eine Spezifität von 80.3 % (95 % CI 74.8-84.8 %) und eine Genauigkeit von 65.7 % (95 % CI 60.3-70.8 %) für die Detektion von Synovitis bei Patienten mit Arthritis. Die diagnostische Genauigkeit zeigte sich besonders bei milder Ausprägung der Synovitis eingeschränkt, während sie bei schwer entzündeten Gelenken wesentlich besser war. Eine mittelgradiges Inter- und Intrareader Agreement konnte belegt werden.

Schlussfolgerung: Die ICG-gestützte optische Bildgebung zeigte Einschränkungen in der Erkennung von entzündeten Gelenken der Hand im Vergleich zur MRT. Vorrangig sind Defizite bei der Erkennung der Synovitis in frühen Stadien der RA zu verzeichnen. Da höhergradige Läsionen als Markerläsionen zur Beurteilung des Therapieerfolges nach medikamentöser Therapie gewertet werden, könnte die optische Bildgebung vor

allein im Bereich der Verlaufskontrollen Anwendung finden. Außerdem könnte sie als minimal-invasive sowie kosten- und zeitsparende Untersuchungsmethode zusätzlich zur körperlichen Untersuchung angewendet werden und so die Sensitivität der Detektion von entzündeten Gelenken verbessern.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Albrecht, K., Kruger, K., Wollenhaupt, J., Alten, R., Backhaus, M., Baerwald, C., Bolten, W., Braun, J., Burkhardt, H., Burmester, G. R., Gaubitz, M., Gause, A., Gromnica-Ihle, E., Kellner, H., Kuipers, J., Krause, A., Lorenz, H. M., Manger, B., Nusslein, H., Pott, H. G., Rubbert-Roth, A., Schneider, M., Specker, C., Schulze-Koops, H., Tony, H. P., Wassenberg, S., Muller-Ladner, U. and German Society of, R. (2014) 'German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs', *Rheumatol Int*, 34(1), 1-9.
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., 3rd, Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M., Hobbs, K., Huizinga, T. W., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T. K., Laing, T., Mease, P., Menard, H. A., Moreland, L. W., Naden, R. L., Pincus, T., Smolen, J. S., Stanislawski-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P. P., Upchurch, K. S., Vencovsky, J., Wolfe, F. and Hawker, G. (2010) '2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative', *Arthritis Rheum*, 62(9), 2569-81.
- Ando, F., Sasano, K., Ohba, N., Hirose, H. and Yasui, O. (2004) 'Anatomic and visual outcomes after indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane in idiopathic macular hole surgery', *Am J Ophthalmol*, 137(4), 609-14.
- Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., Healey, L. A., Kaplan, S. R., Liang, M. H., Luthra, H. S. and et al. (1988) 'The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis', *Arthritis Rheum*, 31(3), 315-24.
- Backhaus, M., Kamradt, T., Sandrock, D., Loreck, D., Fritz, J., Wolf, K. J., Raber, H., Hamm, B., Burmester, G. R. and Bollow, M. (1999) 'Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging', *Arthritis Rheum*, 42(6), 1232-45.
- Backhaus, M., Ohrndorf, S., Kellner, H., Strunk, J., Backhaus, T. M., Hartung, W., Sattler, H., Albrecht, K., Kaufmann, J., Becker, K., Sorensen, H., Meier, L., Burmester, G. R. and Schmidt, W. A. (2009) 'Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project', *Arthritis Rheum*, 61(9), 1194-201.
- Bajaj, S., Lopez-Ben, R., Oster, R. and Alarcon, G. S. (2007) 'Ultrasound detects rapid progression of erosive disease in early rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study', *Skeletal Radiol*, 36(2), 123-8.
- Berek, C. (2005) 'Do B cells play an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis?', *Z Rheumatol*, 64(6), 383-8.
- Berezin, M. Y. and Achilefu, S. (2010) 'Fluorescence lifetime measurements and biological imaging', *Chem Rev*, 110(5), 2641-84.

- Bird, P., Conaghan, P., Ejbjerg, B., McQueen, F., Lassere, M., Peterfy, C., Edmonds, J., Shnier, R., O'Connor, P., Haavardsholm, E., Emery, P., Genant, H. and Ostergaard, M. (2005) 'The development of the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas', *Ann Rheum Dis*, 64 Suppl 1, i8-10.
- Bjorkengren, A. G., Geborek, P., Rydholm, U., Holtas, S. and Petterson, H. (1990) 'MR imaging of the knee in acute rheumatoid arthritis: synovial uptake of gadolinium-DOTA', *AJR Am J Roentgenol*, 155(2), 329-32.
- Boers, M., Brooks, P., Strand, C. V. and Tugwell, P. (1998) 'The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology', *J Rheumatol*, 25(2), 198-9.
- Brancato, R. and Trabucchi, G. (1998) 'Fluorescein and indocyanine green angiography in vascular chorioretinal diseases', *Semin Ophthalmol*, 13(4), 189-98.
- Brewerton, D. A. (1957) 'Hand deformities in rheumatoid disease', *Ann Rheum Dis*, 16(2), 183-97.
- Brewerton, D. A. (1967) 'A tangential radiographic projection for demonstrating involvement of metacarpal heads in rheumatoid arthritis', *Br J Radiol*, 40(471), 233-4.
- Brower, A. C. (1990) 'Use of the radiograph to measure the course of rheumatoid arthritis. The gold standard versus fool's gold', *Arthritis Rheum*, 33(3), 316-24.
- Brown, A. K. (2009) 'Using ultrasonography to facilitate best practice in diagnosis and management of RA', *Nat Rev Rheumatol*, 5(12), 698-706.
- Brown, A. K., Conaghan, P. G., Karim, Z., Quinn, M. A., Ikeda, K., Peterfy, C. G., Hensor, E., Wakefield, R. J., O'Connor, P. J. and Emery, P. (2008) 'An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis', *Arthritis Rheum*, 58(10), 2958-67.
- Byrt, T., Bishop, J. and Carlin, J. B. (1993) 'Bias, prevalence and kappa', *J Clin Epidemiol*, 46(5), 423-9.
- Cantaert, T., De Rycke, L., Bongartz, T., Matteson, E. L., Tak, P. P., Nicholas, A. P. and Baeten, D. (2006) 'Citruillinated proteins in rheumatoid arthritis: crucial...but not sufficient!', *Arthritis Rheum*, 54(11), 3381-9.
- Castro-Santos, P., Gutierrez, M. A. and Diaz-Pena, R. (2014) '[Genetics of ankylosing spondylitis]', *Rev Med Chil*, 142(9), 1165-73.
- Chandran, V., Barrett, J., Schentag, C. T., Farewell, V. T. and Gladman, D. D. (2009) 'Axial psoriatic arthritis: update on a longterm prospective study', *J Rheumatol*, 36(12), 2744-50.
- Chen, W. T., Mahmood, U., Weissleder, R. and Tung, C. H. (2005) 'Arthritis imaging using a near-infrared fluorescence folate-targeted probe', *Arthritis Res Ther*, 7(2), R310-7.
- Conaghan, P., Edmonds, J., Emery, P., Genant, H., Gibbon, W., Klarlund, M., Lassere, M., McGonagle, D., McQueen, F., O'Connor, P., Peterfy, C., Shnier, R., Stewart, N. and Ostergaard, M. (2001) 'Magnetic resonance imaging in

- rheumatoid arthritis: summary of OMERACT activities, current status, and plans', *J Rheumatol*, 28(5), 1158-62.
- Cooperberg, P. L., Tsang, I., Truelove, L. and Knickerbocker, W. J. (1978) 'Gray scale ultrasound in the evaluation of rheumatoid arthritis of the knee', *Radiology*, 126(3), 759-63.
- Davis, J. M. and Matteson, E. L. (2012) 'My Treatment Approach to Rheumatoid Arthritis', *Mayo Clin Proc*, 87(7), 659-73.
- De Simone, C., Caldarola, G., D'Agostino, M., Carbone, A., Guerriero, C., Bonomo, L., Amerio, P. and Magarelli, N. (2011) 'Usefulness of ultrasound imaging in detecting psoriatic arthritis of fingers and toes in patients with psoriasis', *Clin Dev Immunol*, 2011, 390726.
- del Cura, J. L. (2008) 'Ultrasound-guided therapeutic procedures in the musculoskeletal system', *Curr Probl Diagn Radiol*, 37(5), 203-18.
- del Val del Amo, N., Ibanez Bosch, R., Fito Manteca, C., Gutierrez Polo, R. and Loza Cortina, E. (2006) 'Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness', *Clin Exp Rheumatol*, 24(3), 281-6.
- Delle, S. A., Riente, L. and Bombardieri, S. (2008) 'Limits and perspectives of ultrasound in the diagnosis and management of rheumatic diseases', *Mod Rheumatol*, 18(2), 125-31.
- Dequeker, J., Decock, T., Walravens, M. and Van de Putte, I. (1978) 'A systematic survey of the HLA B27 prevalence in inflammatory rheumatic diseases', *J Rheumatol*, 5(4), 452-9.
- Dhir, V. and Aggarwal, A. (2013) 'Psoriatic arthritis: a critical review', *Clin Rev Allergy Immunol*, 44(2), 141-8.
- Diehlmann, W. (1987) 'Gelenke und Wirbelverbindungen', (3), 1-11.
- Dorner, T., Egerer, K., Feist, E. and Burmester, G. R. (2004) 'Rheumatoid factor revisited', *Curr Opin Rheumatol*, 16(3), 246-53.
- Drake, C. and Levine, R. A. (2005) 'Sensitivity, specificity and other diagnostic measures with multiple sites per unit', *Contemp Clin Trials*, 26(2), 252-9.
- El-Desoky, A., Seifalian, A. M., Cope, M., Delpy, D. T. and Davidson, B. R. (1999) 'Experimental study of liver dysfunction evaluated by direct indocyanine green clearance using near infrared spectroscopy', *Br J Surg*, 86(8), 1005-11.
- Felson, D. T., Smolen, J. S., Wells, G., Zhang, B., van Tuyl, L. H., Funovits, J., Aletaha, D., Allaart, C. F., Bathon, J., Bombardieri, S., Brooks, P., Brown, A., Matucci-Cerinic, M., Choi, H., Combe, B., de Wit, M., Dougados, M., Emery, P., Furst, D., Gomez-Reino, J., Hawker, G., Keystone, E., Khanna, D., Kirwan, J., Kvien, T. K., Landewe, R., Listing, J., Michaud, K., Martin-Mola, E., Montie, P., Pincus, T., Richards, P., Siegel, J. N., Simon, L. S., Sokka, T., Strand, V., Tugwell, P., Tyndall, A., van der Heijde, D., Verstappen, S., White, B., Wolfe, F., Zink, A., Boers, M., American College of, R. and European League Against, R. (2011) 'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

- provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials', *Arthritis Rheum*, 63(3), 573-86.
- Finckh, A., Dehler, S. and Gabay, C. (2009) 'The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study', *Ann Rheum Dis*, 68(1), 33-9.
- Fischer, T., Ebert, B., Voigt, J., Macdonald, R., Schneider, U., Thomas, A., Hamm, B. and Hermann, K. G. (2010) 'Detection of rheumatoid arthritis using non-specific contrast enhanced fluorescence imaging', *Acad Radiol*, 17(3), 375-81.
- Fischer, T., Gemeinhardt, I., Wagner, S., Stieglitz, D. V., Schnorr, J., Hermann, K. G., Ebert, B., Petzelt, D., Macdonald, R., Licha, K., Schirner, M., Krenn, V., Kamradt, T. and Taupitz, M. (2006) 'Assessment of unspecific near-infrared dyes in laser-induced fluorescence imaging of experimental arthritis', *Acad Radiol*, 13(1), 4-13.
- Fleiss, J., Levin, B. and Paik, M. C. (2003) *Statistical Methods for Rates and Proportions*.
- Fransen, J. and van Riel, P. L. (2009) 'The Disease Activity Score and the EULAR response criteria', *Rheum Dis Clin North Am*, 35(4), 745-57, vii-viii.
- Fries, J. F., Bloch, D. A., Sharp, J. T., McShane, D. J., Spitz, P., Bluhm, G. B., Forrester, D., Genant, H., Gofton, P., Richman, S. and et al. (1986) 'Assessment of radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial', *Arthritis Rheum*, 29(1), 1-9.
- Fries, J. F., Spitz, P. W. and Young, D. Y. (1982) 'The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales', *J Rheumatol*, 9(5), 789-93.
- Gabriel, S. E. (2001) 'The epidemiology of rheumatoid arthritis', *Rheum Dis Clin North Am*, 27(2), 269-81.
- Gasson, J., Gandy, S. J., Hutton, C. W., Jacoby, R. K., Summers, I. R. and Vennart, W. (2000) 'Magnetic resonance imaging of rheumatoid arthritis in metacarpophalangeal joints', *Skeletal Radiol*, 29(6), 324-34.
- Gladman, D. D., Farewell, V. T., Kopciuk, K. A. and Cook, R. J. (1998) 'HLA markers and progression in psoriatic arthritis', *J Rheumatol*, 25(4), 730-3.
- Gladman, D. D., Shuckett, R., Russell, M. L., Thorne, J. C. and Schachter, R. K. (1987) 'Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients', *Q J Med*, 62(238), 127-41.
- Golovko, D., Meier, R., Rummeny, E. and Daldrup-Link, H. (2011) 'Optical imaging of rheumatoid arthritis', *Int J Clin Rheumatol*, 6(1), 67-75.
- Gran, J. T. and Husby, G. (1993) 'The epidemiology of ankylosing spondylitis', *Semin Arthritis Rheum*, 22(5), 319-34.
- Grassi, W. (2003) 'Clinical evaluation versus ultrasonography: who is the winner?', *J Rheumatol*, 30(5), 908-9.

- Grassi, W., Filippucci, E., Farina, A. and Cervini, C. (2000) 'Sonographic imaging of tendons', *Arthritis Rheum*, 43(5), 969-76.
- Gurfinkel, M., Thompson, A. B., Ralston, W., Troy, T. L., Moore, A. L., Moore, T. A., Gust, J. D., Tatman, D., Reynolds, J. S., Muggenburg, B., Nikula, K., Pandey, R., Mayer, R. H., Hawrysz, D. J. and Sevick-Muraca, E. M. (2000) 'Pharmacokinetics of ICG and HPPH-car for the detection of normal and tumor tissue using fluorescence, near-infrared reflectance imaging: a case study', *Photochem Photobiol*, 72(1), 94-102.
- Haglund, M. M., Berger, M. S. and Hochman, D. W. (1996) 'Enhanced optical imaging of human gliomas and tumor margins', *Neurosurgery*, 38(2), 308-17.
- Hansch, A., Frey, O., Hilger, I., Sauner, D., Haas, M., Schmidt, D., Kurrat, C., Gajda, M., Malich, A., Brauer, R. and Kaiser, W. A. (2004a) 'Diagnosis of arthritis using near-infrared fluorochrome Cy5.5', *Invest Radiol*, 39(10), 626-32.
- Hansch, A., Frey, O., Sauner, D., Hilger, I., Haas, M., Malich, A., Brauer, R. and Kaiser, W. A. (2004b) 'In vivo imaging of experimental arthritis with near-infrared fluorescence', *Arthritis Rheum*, 50(3), 961-7.
- Haruna, M., Kumon, K., Yahagi, N., Watanabe, Y., Ishida, Y., Kobayashi, N. and Aoyagi, T. (1998) 'Blood volume measurement at the bedside using ICG pulse spectrophotometry', *Anesthesiology*, 89(6), 1322-8.
- Hensvold, A. H., Frisell, T., Magnusson, P. K., Holmdahl, R., Askling, J. and Catrina, A. I. (2017) 'How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: a study based on 12 590 population-representative Swedish twins', *Ann Rheum Dis*, 76(1), 119-125.
- Hermann, K. G. (2006) '[Magnetic resonance imaging of the hand in rheumatoid arthritis. New scientific insights and practical application]', *Radiologe*, 46(5), 384-93.
- Herold, G. 2013, Kapitel 7: Rheumatologie. In '*Innere Medizin*', Herold G., Köln, 2013, Auflage 2013, Seite 657-671.
- Hettenkofer, H.-J., Schneider, M. and Braun, J. (2015) 'Rheumatologie Diagnostik-Klinik-Therapie', 32-42.
- Hoffmann, J. A., Kafatos, F. C., Janeway, C. A. and Ezekowitz, R. A. (1999) 'Phylogenetic perspectives in innate immunity', *Science*, 284(5418), 1313-8.
- Huang, J., Stewart, N., Crabbe, J., Robinson, E., McLean, L., Yeoman, S., Tan, P. L. and McQueen, F. M. (2000) 'A 1-year follow-up study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year', *Rheumatology (Oxford)*, 39(4), 407-16.
- Huizinga, T. W. and Pincus, T. (2010) 'In the clinic. Rheumatoid arthritis', *Ann Intern Med*, 153(1), ITC1-1-ITC1-15; quiz ITC1-16.
- Jajic, Z., Jajic, I. and Jajic, I. (1991) 'HLA-B27 antigen and rheumatoid arthritis', *Acta Med Jugosl*, 45(3), 195-202.

- Jones, S. M., Armas, J. B., Cohen, M. G., Lovell, C. R., Evison, G. and McHugh, N. J. (1994) 'Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease', *Br J Rheumatol*, 33(9), 834-9.
- Kane, D., Balint, P. V. and Sturrock, R. D. (2003) 'Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis', *J Rheumatol*, 30(5), 966-71.
- Kane, D., Greaney, T., Bresnihan, B., Gibney, R. and FitzGerald, O. (1999) 'Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis', *J Rheumatol*, 26(8), 1746-51.
- Khan, M. A., Mathieu, A., Sorrentino, R. and Akkoc, N. (2007) 'The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes', *Autoimmun Rev*, 6(3), 183-9.
- Kievit, W., Fransen, J., Adang, E. M., den Broeder, A. A., Bernelot Moens, H. J., Visser, H., van de Laar, M. A. and van Riel, P. L. (2011) 'Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register', *Rheumatology (Oxford)*, 50(1), 196-203.
- Kim, J. M. and Weisman, M. H. (2000) 'When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know?', *Arthritis Rheum*, 43(3), 473-84.
- Kivitz, A. J., Espinoza, L. R., Sherrer, Y. R., Liu-Dumaw, M. and West, C. R. (2007) 'A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis', *Semin Arthritis Rheum*, 37(3), 164-73.
- Klarenbeek, N. B., Guler-Yuksel, M., van der Kooij, S. M., Han, K. H., Runday, H. K., Kerstens, P. J., Seys, P. E., Huizinga, T. W., Dijkmans, B. A. and Allaart, C. F. (2011a) 'The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study', *Ann Rheum Dis*, 70(6), 1039-46.
- Klarenbeek, N. B., van der Kooij, S. M., Guler-Yuksel, M., van Groenendael, J. H., Han, K. H., Kerstens, P. J., Huizinga, T. W., Dijkmans, B. A. and Allaart, C. F. (2011b) 'Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study', *Ann Rheum Dis*, 70(2), 315-9.
- Köller, M. and Nöbauer-Huhmann, I. (2008) 'Früharthritis - früh erkennen', *Journal für Mineralstoffwechsel*, 3(15), 119-122.
- Landis, J. R. and Koch, G. G. (1977) 'The measurement of observer agreement for categorical data', *Biometrics*, 33(1), 159-74.
- Levenson, R. (2004) 'Spectral Imaging and Pathology: Seeing more', *laboratorymedicine*; 35(4).
- Liang, K.-Y. and Zeger, S. L. (1986) 'Longitudinal data analysis using generalized linear models', *Biometrika*, 73(1), 13-22.
- Lillegraven, S., Boyesen, P., Hammer, H. B., Ostergaard, M., Uhlig, T., Sesseng, S., Kvien, T. K. and Haavardsholm, E. A. (2011) 'Tenosynovitis of the extensor

- carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis', *Ann Rheum Dis*, 70(11), 2049-50.
- Link, T. M. and Heppe, A. (1998) 'Physikalische und technische Grundlagen der Radiologie.', 188-195.
- Liu, J. T., Yeh, H. M., Liu, S. Y. and Chen, K. T. (2014) 'Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment', *World J Orthop*, 5(4), 537-43.
- Martins, F. M., da Silva, J. A., Santos, M. J., Vieira-Sousa, E., Duarte, C., Santos, H., Costa, J. A., Pimentel-Santos, F. M., Cunha, I., Cunha Miranda, L., Novoa, T., Cruz, M., Bernardes, M., Araujo, D., Pereira Silva, J. A., Silva, J. C., Branco, J. C., Gomes, J. A., Faustino, A., Fonseca, J. E. and Canhao, H. (2015) 'DAS28, CDAI and SDAI cut-offs do not translate the same information: results from the Rheumatic Diseases Portuguese Register Reuma.pt', *Rheumatology (Oxford)*, 54(2), 286-91.
- McConkey, B., Crockson, R. A. and Crockson, A. P. (1972) 'The assessment of rheumatoid arthritis. A study based on measurements of the serum acute-phase reactants', *Q J Med*, 41(162), 115-25.
- McQueen, F. M., Benton, N., Crabbe, J., Robinson, E., Yeoman, S., McLean, L. and Stewart, N. (2001) 'What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease', *Ann Rheum Dis*, 60(9), 859-68.
- McQueen, F. M., Benton, N., Perry, D., Crabbe, J., Robinson, E., Yeoman, S., McLean, L. and Stewart, N. (2003) 'Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis', *Arthritis Rheum*, 48(7), 1814-27.
- McQueen, F. M., Stewart, N., Crabbe, J., Robinson, E., Yeoman, S., Tan, P. L. and McLean, L. (1998) 'Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset', *Ann Rheum Dis*, 57(6), 350-6.
- McQueen, F. M., Stewart, N., Crabbe, J., Robinson, E., Yeoman, S., Tan, P. L. and McLean, L. (1999) 'Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement', *Ann Rheum Dis*, 58(3), 156-63.
- Mease, P. and Goffe, B. S. (2005) 'Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis', *J Am Acad Dermatol*, 52(1), 1-19.
- Meier, R., Krug, C., Golovko, D., Boddington, S., Piontek, G., Rudelius, M., Sutton, E. J., Baur-Melnyk, A., Jones, E. F. and Daldrup-Link, H. E. (2010) 'Indocyanine green-enhanced imaging of antigen-induced arthritis with an integrated optical imaging/radiography system', *Arthritis Rheum*, 62(8), 2322-7.
- Meier, R., Thurmel, K., Moog, P., Noel, P. B., Ahari, C., Sievert, M., Dorn, F., Waldt, S., Schaeffeler, C., Golovko, D., Haller, B., Ganter, C., Weckbach, S., Woertler, K. and Rummery, E. J. (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*, 64(8), 2489-98.

- Meijer, D. K., Weert, B. and Vermeer, G. A. (1988) 'Pharmacokinetics of biliary excretion in man. VI. Indocyanine green', *Eur J Clin Pharmacol*, 35(3), 295-303.
- Mordon, S., Devoisselle, J. M., Soulie-Begu, S. and Desmettre, T. (1998) 'Indocyanine green: physicochemical factors affecting its fluorescence in vivo', *Microvasc Res*, 55(2), 146-52.
- Mueller-Ladner, U. and Pap, T. (2005) 'Pathogenesis of RA: more than just immune cells', *Z Rheumatol*, 64(6), 396-401.
- Naredo, E., Moller, I., Moragues, C., de Agustin, J. J., Scheel, A. K., Grassi, W., de Miguel, E., Backhaus, M., Balint, P., Bruyn, G. A., D'Agostino, M. A., Filippucci, E., Iagnocco, A., Kane, D., Koski, J. M., Mayordomo, L., Schmidt, W. A., Swen, W. A., Szkudlarek, M., Terslev, L., Torp-Pedersen, S., Uson, J., Wakefield, R. J. and Werner, C. (2006) 'Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course', *Ann Rheum Dis*, 65(1), 14-9.
- Nash, P. and Clegg, D. O. (2005) 'Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs', *Ann Rheum Dis*, 64 Suppl 2, ii74-7.
- Newkirk, M. M. (2002) 'Rheumatoid factors: host resistance or autoimmunity?', *Clin Immunol*, 104(1), 1-13.
- Nishimura, K., Sugiyama, D., Kogata, Y., Tsuji, G., Nakazawa, T., Kawano, S., Saigo, K., Morinobu, A., Koshiba, M., Kuntz, K. M., Kamae, I. and Kumagai, S. (2007) 'Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis', *Ann Intern Med*, 146(11), 797-808.
- Norgaard, F. (1965) 'Earliest roentgenological changes in polyarthritis of the rheumatoid type: rheumatoid arthritis', *Radiology*, 85, 325-9.
- Ntziachristos, V., Yodh, A. G., Schnall, M. and Chance, B. (2000) 'Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(6), 2767-72.
- Ostendorf, B., Scherer, A., Backhaus, M., Edelmann, E., Kellner, H., Schalm, J. and Rau, R. (2003) 'Imaging techniques in rheumatology: magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis', *Z Rheumatol*, 62(3), 274-86.
- Ostendorf, B., Scherer, A., Modder, U. and Schneider, M. (2004) 'Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal', *Arthritis Rheum*, 50(7), 2094-102.
- Ostergaard, M., McQueen, F., Wiell, C., Bird, P., Boyesen, P., Ejbjerg, B., Peterfy, C., Gandjbakhch, F., Duer-Jensen, A., Coates, L., Haavardsholm, E. A., Hermann, K. G., Lassere, M., O'Connor, P., Emery, P., Genant, H. and Conaghan, P. G. (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*, 36(8), 1816-24.
- Ostergaard, M., Peterfy, C., Conaghan, P., McQueen, F., Bird, P., Ejbjerg, B., Shnier, R., O'Connor, P., Klarlund, M., Emery, P., Genant, H., Lassere, M. and Edmonds, J. (2003) 'OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance

- Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system', *J Rheumatol*, 30(6), 1385-6.
- Patil, P. and Dasgupta, B. (2012) 'Role of diagnostic ultrasound in the assessment of musculoskeletal diseases', *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 4(5), 341-55.
- Paulus, H. E., van der Heijde, D. M., Bulpitt, K. J. and Gold, R. H. (1996) 'Monitoring radiographic changes in early rheumatoid arthritis', *J Rheumatol*, 23(5), 801-5.
- Peterson, J. D., Labranche, T. P., Vasquez, K. O., Kossodo, S., Melton, M., Rader, R., Listello, J. T., Abrams, M. A. and Misko, T. P. (2010) 'Optical tomographic imaging discriminates between disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) and non-DMARD efficacy in collagen antibody-induced arthritis', *Arthritis Res Ther*, 12(3), R105.
- Pincus, T. and Sokka, T. (2009) 'Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations', *Rheum Dis Clin North Am*, 35(4), 731-4, vi-vii.
- Prapavat, V., Runge, W., Mans, J., Krause, A., Beuthan, J. and Müller, G. (1997) 'The development of a finger joint phantom for the optical simulation of early inflammatory rheumatic changes', *Biomed Tech (Berl)*, 42(11), 319-26.
- Quinn, M. A. and Emery, P. (2003) 'Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention', *Clin Exp Rheumatol*, 21(5 Suppl 31), S154-7.
- Rantapaa Dahlqvist, S., Nordmark, L. G. and Bjelle, A. (1984) 'HLA-B27 and involvement of sacroiliac joints in rheumatoid arthritis', *J Rheumatol*, 11(1), 27-32.
- Rau, R., Lingg, G., Wassenberg, S., Schorn, C. and Scherer, A. (2005) 'Imaging techniques in rheumatology: conventional radiography in rheumatoid arthritis', *Z Rheumatol*, 64(7), 473-87.
- Reiser, M., Schneider, M., Sitttek, H. and Bongartz, G. (1990) 'The value of magnetic resonance tomography (MRT) in inflammatory rheumatic diseases', *Z Rheumatol*, 49(2), 61-9.
- Reynolds, J. S., Troy, T. L., Mayer, R. H., Thompson, A. B., Waters, D. J., Cornell, K. K., Snyder, P. W. and Sevick-Muraca, E. M. (1999) 'Imaging of spontaneous canine mammary tumors using fluorescent contrast agents', *Photochem Photobiol*, 70(1), 87-94.
- Rudwaleit, M. and Sieper, J. (2005) 'Diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew disease)', *Dtsch Med Wochenschr*, 130(33), 1882-6.
- Saleem, B., Brown, A. K., Keen, H., Nizam, S., Freeston, J., Wakefield, R., Karim, Z., Quinn, M., Hensor, E., Conaghan, P. G. and Emery, P. (2011) 'Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments', *Ann Rheum Dis*, 70(5), 792-8.
- Scharla, S. H., Buttgereit, F., Dreher, R., Felsenberg, D., Franck, H., Hein, G., Lemmel, E. M., Rau, R., Sieper, J. and Braun, J. (2001) 'Preliminary consensus statement on glucocorticoid-induced osteoporosis', *Z Rheumatol*, 60(2), 96-9.

- Scheel, A. K., Krause, A., Rheinbaben, I. M., Metzger, G., Rost, H., Tresp, V., Mayer, P., Reuss-Borst, M. and Müller, G. A. (2002) 'Assessment of proximal finger joint inflammation in patients with rheumatoid arthritis, using a novel laser-based imaging technique', *Arthritis Rheum*, 46(5), 1177-84.
- Scheel, A. K., Schmidt, W. A., Hermann, K. G., Bruyn, G. A., D'Agostino, M. A., Grassi, W., Iagnocco, A., Koski, J. M., Machold, K. P., Naredo, E., Sattler, H., Swen, N., Szkudlarek, M., Wakefield, R. J., Ziswiler, H. R., Pasewaldt, D., Werner, C. and Backhaus, M. (2005) 'Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the trainers" course', *Ann Rheum Dis*, 64(7), 1043-9.
- Schellekens, G. A., Visser, H., de Jong, B. A., van den Hoogen, F. H., Hazes, J. M., Breedveld, F. C. and van Venrooij, W. J. (2000) 'The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide', *Arthritis Rheum*, 43(1), 155-63.
- Scherer, A., Ostendorf, B., Engelbrecht, V., Poll, L. W., Becker, A., Dann, P., Peters, R., Schneider, M. and Modder, U. (2001) 'MR-morphological changes of the metacarpophalangeal joints in patients with rheumatoid arthritis: Comparison of early and chronic stages', *Rofo*, 173(10), 902-7.
- Schipper, L. G., Vermeer, M., Kuper, H. H., Hoekstra, M. O., Haagsma, C. J., Den Broeder, A. A., van Riel, P., Fransen, J. and van de Laar, M. A. (2012) 'A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry', *Ann Rheum Dis*, 71(6), 845-50.
- Schmidt, W. A., Backhaus, M., Sattler, H. and Kellner, H. (2003) 'Imaging techniques in rheumatology: sonography in rheumatoid arthritis', *Z Rheumatol*, 62(1), 23-33.
- Schneider, M. and Kruger, K. (2013) 'Rheumatoid arthritis-early diagnosis and disease management', *Dtsch Arztebl Int*, 110(27-28), 477-84.
- Scott, D. L., Coulton, B. L., Bacon, P. A. and Popert, A. J. (1985) 'Methods of X-ray assessment in rheumatoid arthritis: a re-evaluation', *Br J Rheumatol*, 24(1), 31-9.
- Scott, D. L., Pugner, K., Kaarela, K., Doyle, D. V., Woolf, A., Holmes, J. and Hieke, K. (2000) 'The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis', *Rheumatology (Oxford)*, 39(2), 122-32.
- Sen, D., Gonzalez-Mayda, M. and Brasington, R. D., Jr. (2014) 'Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis', *Rheum Dis Clin North Am*, 40(1), 27-49.
- Shadick, N. A., Cook, N. R., Karlson, E. W., Ridker, P. M., Maher, N. E., Manson, J. E., Buring, J. E. and Lee, I. M. (2006) 'C-reactive protein in the prediction of rheumatoid arthritis in women', *Arch Intern Med*, 166(22), 2490-4.
- Shmerling, R. H. and Delbanco, T. L. (1991) 'The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility', *Am J Med*, 91(5), 528-34.
- Silman, A. J. and Pearson, J. E. (2002) 'Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis', *Arthritis Res*, 4 Suppl 3, S265-72.

- Simon, G. H., Daldrup-Link, H. E., Kau, J., Metz, S., Schlegel, J., Piontek, G., Saborowski, O., Demos, S., Duyster, J. and Pichler, B. J. (2006) 'Optical imaging of experimental arthritis using allogeneic leukocytes labeled with a near-infrared fluorescent probe', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33(9), 998-1006.
- Slobodin, G., Rosner, I., Rozenbaum, M., Boulman, N., Kessel, A. and Toubi, E. (2009) 'Psoriatic arthropathy: where now?', *Isr Med Assoc J*, 11(7), 430-4.
- Smith, P. J. and Hadgu, A. (1992) 'Sensitivity and specificity for correlated observations', *Stat Med*, 11(11), 1503-9.
- Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Schiff, M. H., Kalden, J. R., Emery, P., Eberl, G., van Riel, P. L. and Tugwell, P. (2003) 'A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice', *Rheumatology (Oxford)*, 42(2), 244-57.
- Strangfeld, A., Hierse, F., Kekow, J., von Hinueber, U., Tony, H. P., Dockhorn, R., Listing, J. and Zink, A. (2009) 'Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide', *Ann Rheum Dis*, 68(12), 1856-62.
- Strich, G., Hagan, P. L., Gerber, K. H. and Slutsky, R. A. (1985) 'Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA', *Radiology*, 154(3), 723-6.
- Symmons, D., Turner, G., Webb, R., Asten, P., Barrett, E., Lunt, M., Scott, D. and Silman, A. (2002) 'The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century', *Rheumatology (Oxford)*, 41(7), 793-800.
- Symmons, D. P. (2002) 'Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome', *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 16(5), 707-22.
- Szkudlarek, M., Court-Payen, M., Jacobsen, S., Klarlund, M., Thomsen, H. S. and Ostergaard, M. (2003) 'Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis', *Arthritis Rheum*, 48(4), 955-62.
- Szkudlarek, M., Court-Payen, M., Strandberg, C., Klarlund, M., Klausen, T. and Ostergaard, M. (2001) 'Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging', *Arthritis Rheum*, 44(9), 2018-23.
- Szkudlarek, M., Klarlund, M., Narvestad, E., Court-Payen, M., Strandberg, C., Jensen, K. E., Thomsen, H. S. and Ostergaard, M. (2006) 'Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination', *Arthritis Res Ther*, 8(2), R52.
- Terslev, L., Torp-Pedersen, S., Savnik, A., von der Recke, P., Qvistgaard, E., Danneskiold-Samsoe, B. and Bliddal, H. (2003) 'Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study', *Arthritis Rheum*, 48(9), 2434-41.

- van der Heijde, D. M. (1996) 'Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability', *Baillieres Clin Rheumatol*, 10(3), 435-53.
- van der Heijde, D. M., van Leeuwen, M. A., van Riel, P. L., Koster, A. M., van 't Hof, M. A., van Rijswijk, M. H. and van de Putte, L. B. (1992) 'Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis', *Arthritis Rheum*, 35(1), 26-34.
- van Venrooij, W. J. and Zendman, A. J. (2008) 'Anti-CCP2 antibodies: an overview and perspective of the diagnostic abilities of this serological marker for early rheumatoid arthritis', *Clin Rev Allergy Immunol*, 34(1), 36-9.
- Visser, H., le Cessie, S., Vos, K., Breedveld, F. C. and Hazes, J. M. (2002) 'How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis', *Arthritis Rheum*, 46(2), 357-65.
- Vlad, V., Berghea, F., Libianu, S., Balanescu, A., Bojinca, V., Constantinescu, C., Abobului, M., Predeteanu, D. and Ionescu, R. (2011) 'Ultrasound in rheumatoid arthritis: volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring', *BMC Musculoskelet Disord*, 12, 124.
- Wagner, U. and Schulze-Koops, H. (2005) 'T-lymphocytes-do they control rheumatic immune responses?', *Z Rheumatol*, 64(6), 377-82.
- Wakefield, R. J., Balint, P. V., Szkudlarek, M., Filippucci, E., Backhaus, M., D'Agostino, M. A., Sanchez, E. N., Iagnocco, A., Schmidt, W. A., Bruyn, G. A., Kane, D., O'Connor, P. J., Manger, B., Joshua, F., Koski, J., Grassi, W., Lassere, M. N., Swen, N., Kainberger, F., Klauser, A., Ostergaard, M., Brown, A. K., Machold, K. P., Conaghan, P. G. and Group, O. S. I. (2005) 'Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology', *J Rheumatol*, 32(12), 2485-7.
- Wakefield, R. J., Gibbon, W. W., Conaghan, P. G., O'Connor, P., McGonagle, D., Pease, C., Green, M. J., Veale, D. J., Isaacs, J. D. and Emery, P. (2000) 'The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography', *Arthritis Rheum*, 43(12), 2762-70.
- Wakefield, R. J., O'Connor, P. J., Conaghan, P. G., McGonagle, D., Hensor, E. M., Gibbon, W. W., Brown, C. and Emery, P. (2007) 'Finger tendon disease in untreated early rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging', *Arthritis Rheum*, 57(7), 1158-64.
- Ward, M. M. (2004) 'Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis', *J Rheumatol*, 31(5), 884-95.
- Werner, S. G., Langer, H. E., Ohrndorf, S., Bahner, M., Schott, P., Schwenke, C., Schirner, M., Bastian, H., Lind-Albrecht, G., Kurtz, B., Burmester, G. R. and Backhaus, M. (2012) 'Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology', *Ann Rheum Dis*, 71(4), 504-10.
- Wevers-de Boer, K., Visser, K., Heimans, L., Runday, H. K., Molenaar, E., Groenendael, J. H., Peeters, A. J., Westedt, M. L., Collee, G., de Sonnaville, P.

- B., Grillet, B. A., Huizinga, T. W. and Allaart, C. F. (2012) 'Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study)', *Ann Rheum Dis*, 71(9), 1472-7.
- Wijnands, M. J., van't Hof, M. A., van Leeuwen, M. A., van Rijswijk, M. H., van de Putte, L. B. and van Riel, P. L. (1992) 'Long-term second-line treatment: a prospective drug survival study', *Br J Rheumatol*, 31(4), 253-8.
- Wilke, W. S., Sweeney, T. J. and Calabrese, L. H. (1993) 'Early, aggressive therapy for rheumatoid arthritis: concerns, descriptions, and estimate of outcome', *Semin Arthritis Rheum*, 23(2 Suppl 1), 26-41.
- Wolfe, F. (1997) 'Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis', *J Rheumatol*, 24(8), 1477-85.
- Wunder, A., Tung, C. H., Muller-Ladner, U., Weissleder, R. and Mahmood, U. (2004) 'In vivo imaging of protease activity in arthritis: a novel approach for monitoring treatment response', *Arthritis Rheum*, 50(8), 2459-65.
- Xiralite Deutschland, <http://xiralite.com>, Stand: 16.01.2017.
- YJ Cheng, M., PhD, JM Hootman, PhD, LB Murphy, PhD, GA Langmaid, CG Helmick, MD, Div of Adult and Community Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, CDC (2010) 'Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation - United States, 2007-2009', *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 59(39), 1261-5.
- Zhu, J., Zhou, Y., Chen, X. and Li, J. (2014) 'A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity', *J Rheumatol*, 41(7), 1282-9.

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1** Zwei Hände von Patienten mit rheumatoider Arthritis in unterschiedlichen Stadien. Das Augenmerk liegt auf der Ulnardeviation der Finger [*Brewerton, 1957*]. 5
- Abbildung 2** Entwicklung von Gelenkspaltverschmälerung an der Handwurzel: 1995 sind karpometakarpale, interkarpale und radiokarpale Gelenkspalten noch nahezu normal weit, 1996 sind sie teilweise deutlich verschmälert. Gleichzeitig bestehen Usuren am Os naviculare [*Rau et al., 2005*]. 17
- Abbildung 3** Sonographisches Bild einer Tenosynovitis der Sehne des ECU bei RA. Es bildet sich ein echoarmer Saum um die Sehne. a) Longitudinalschnitt, b) Transversalschnitt, c) Schallkopfposition zu a), d) Schallkopfposition zu b) [*Schmidt et al., 2003*] 20
- Abbildung 4** Therapie-Algorithmus für die rheumatoide Arthritis [*Albrecht et al., 2014*] 29
- Abbildung 5** Optisches Bildgebungssystem (Xiralite® von Mivenion GmbH) [*Xiralite Deutschland*] 32
- Abbildung 6** Bildansicht im mitgelieferten Programm „Xiraview 3.7“. Die Abbildung zeigt die Hände einer gesunden Probandin. Zu sehen ist die typische Hyperintensität im Bereich der distalen Phalangen in der Nagelbettregion. 34
- Abbildung 7** Verlauf der Signalintensität während der Untersuchung. Nach 60 Sekunden nimmt die Signalintensität von ICG ab. Lokale Hyperperfusion bei der Patientin mit RA in den Gelenken PIP 2 und DIP 2 links sowie an der Handwurzel rechts und konstante Hyperintensität im Bereich der distalen Phalangen im Gebiet des Nagelbetts und im Interphalangeal-Gelenk des Daumens. 38
- Abbildung 8** Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert und Genauigkeit von optischer Bildgebung verglichen zur MRT. 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall; PPV = positiv prädiktiver Wert; NPV = negativ prädiktiver Wert; MCP1 = Metakarpophalangealgelenk 1; IP1 = Interphalangealgelenk 1; PIP2 = proximales Interphalangealgelenk 2; DIP2 = distales Interphalangealgelenk. 39
- Abbildung 9** Sensitivität und Spezifität der optischen Bildgebung im Vergleich zur MRT. Jedes Feld zeigt auf einen Auswerter bezogene Daten. Werte für Sensitivität und Spezifität sind nur für Gelenke mit ausreichend Daten erhoben worden (für die Sensitivität ≥ 10 entzündete Gelenke, für die Spezifität ≥ 10 gesunde Gelenke). C = Karpalgelenk; MCP1 = Metacarpophalangealgelenk 1; IP1 = Interphalangealgelenk 1;

PIP2 = proximales Interphalangealgelenk 2; DIP2 = distales Interphalangealgelenk 2;
95 % CI = 95 % Konfidenzintervall. 40

Abbildung 10 Sensitivität und Spezifität der optischen Bildgebung zur Erkennung von Inflammation im Vergleich zur MRT und entsprechend des Synovitis Score (1-3). 41

Abbildung 11 Hand einer 34-jährigen Patientin mit Schmerzen in den MCP und PIP beider Hände, klinisch V.a. seropositive Polyarthrit (RF positiv, ACPA negativ). a) ICG-gestützte optische Bildgebung mit fokaler Hyperperfusion (einer Synovitis entsprechend) im Bereich des IP1, MCP 2, PIP 2-5 und DIP 2-3 b) – f) sind MRT-Aufnahmen mit mittlerer-schwerer Synovitis im MCP, IP/PIP (d) und DIP (b,c). Die Entzündung der Karpalgelenke (f) ließ sich im OI nicht darstellen. T1-gewichtete fettgesättigte Turbo- Spin-Echo Bilder coronar (b) und transversal (d-f). c) bildet die dynamische TWIST (time-resolved angiographie with stochastic trajectories) - Sequenz ab [Meier et al., 2012]. 42

Abbildung 12 Linke Hand einer 47-jährigen Patientin mit seropositiver rheumatoider Arthritis (RF positiv und ACPA positiv). a) ICG-gestützte optische Bildgebung b-f) zeigt kontrastmittel-gestützte T1-gewichtete fettgesättigte Turbo-Spin-Echo-Bilder der gleichen Hand in coronarer (b) und transversaler (d-f) Ebene und die dynamische TWIST (time-resolved angiographie with stochastic trajctories) – Sequenz (c), schwere erosive Synovitis im Karpalgelenk ist auf den Bildern b, c und f abgebildet, milde Synovitis im MCP auf den Bildern b) und e) [Meier et al., 2012]. 43

Abbildung 13 Linke Hand einer 46-jährigen Patientin mit seronegativer Monoarthritis im dritten MCP-Gelenk ohne systemische Therapie, die Patientin beklagte Schmerzen und Schwellung im dritten MCP-Gelenk. a) ICG-gestützte optische Bildgebung mit fokaler Hyperperfusion des dritten MCP-Gelenks und milder Hyperperfusion in den PIP-Gelenken 2-4. Kontrastmittel-gestützte MRT-Bilder coronar (b) und transversal (d-f) der T1-gewichteten fettgesättigten Turbo-Spin-Echosequenz und c) dynamische TWIST-Sequenz mit schwerer Synovitis im MCP-Gelenk 3 (e) und milde Synovitis im Karpalgelenk (f) [Meier et al., 2012]. 43

9 DANKSAGUNG

Herrn Univ. Prof. Dr. med. Ernst J. Rummeny danke ich für die Übernahme meiner Dissertation an das Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der technischen Universität München.

Mein herzlicher Dank für seine hervorragende Betreuung und freundliche Anleitung bei der Durchführung, Auswertung und Zusammenstellung dieser Doktorarbeit gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Meier.

Für die umfassende Hilfe bei technischen Fragen bedanke ich mich bei Herrn Dr. Peter B. Noël.

Herrn Dr. med. Klaus Thürmel und Herrn Dr. med. Philipp Moog aus der Rheumatologie der Abteilung für Nephrologie, II. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Meinen Kollegen Dipl. Ing. Radin Adi Aizudin Bin Radin Nasirudin und Dr. med. Matti Sievert danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Erhebung und Auswertung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder für ihre anhaltende Motivation und ihren liebevollen Rückhalt in allen Bereichen.

Bei Benjamin Sonntag bedanke ich mich für die geduldige Hilfe in sprachlichen Belangen dieser Arbeit und seine wertvolle emotionale Unterstützung.

10 ERKLÄRUNG

Hiermit versichere ich, Carmen Ahari, dass ich meine Doktorarbeit mit dem Thema

„Diagnostik von Synovitis an Händen von Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen: Die optische Bildgebung im Vergleich zur 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 enganlegenden Ausführungen meiner Arbeit besonders gekennzeichnet und die Quellen zitiert habe. Die bildgebenden Untersuchungen dieser Studie und deren Auswertung wurden von mir eigenständig durchgeführt.

München, den

Carmen Ahari

11 LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

CARMEN AHARI

Oetztaler Straße 18, 81373 München
+ 49 (0) 176 617 367 13
carmen.ahari@gmx.de

geboren am 25.02.1988 in Nürnberg
Nationalität: deutsch

FACHARZTWEITERBILDUNG

- | | |
|-------------------|--|
| seit 05/2017 | Klinikum Dritter Orden München-Nymphenburg
Medizinische Klinik II (Kardio-, Pneumologie)
Chefarzt Dr. med. Albert Maier |
| 09/2013 – 12/2016 | Kreisklinik Wolfratshausen gGmbH
Abteilung für allgemeine Innere Medizin
Chefarzt Dr. med. Michael Trautnitz |

AUSBILDUNG

- | | |
|-------------------|---|
| 05/2013 | 2. Staatsexamen |
| 04/2009 – 05/2013 | Technische Universität München
Studium der Humanmedizin (klinischer Abschnitt) |
| 02/2009 | 1. Staatsexamen |
| 10/2006 – 02/2009 | Ludwig-Maximilians-Universität München
Studium der Humanmedizin (vorklinischer Abschnitt) |
| 09/1998 – 06/2006 | Bundesrealgymnasium, Auf der Schmelz 4, 1150 Wien, Österreich
Österreichische Matura |

PRAKTISCHES JAHR

- | | |
|-------------------|---|
| 10/2012 – 01/2013 | Rotkreuzklinikum, München
3. Tertial, Chirurgie |
| 06/2012 – 09/2012 | Kinderklinik Wildermeth, Biel, Schweiz
2. Tertial, Pädiatrie |
| 02/2012 – 06/2012 | St. Elisabeth Krankenhaus, Straubing
1. Tertial, Innere Medizin |

FAMULATUREN

- | | |
|---------|---|
| 08/2011 | Kinderklinik Schwabing, München
Famulatur Schwerpunkt Früh- und Neugeborene |
|---------|---|

- 08/2010 **Klinikum rechts der Isar der TU München**
Famulatur am Institut für diagnostische und interventionelle
Radiologie
- 03/2010 **Institut für Mikrobiologie der TU München**
Assistentin im Kurs für Mikrobiologie mit anschließender
Famulatur am Institut
- 08/2009 **Klinikum Schwabing, München**
Famulatur in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

PUBLIKATIONEN

Arthritis & Rheumatism, 2012 Aug;64(8), Seite: 2489-98

Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging.

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.

Radiology, 2014 Jan;270(1), Seite: 176-85

Synovitis in patients with early inflammatory arthritis monitored with quantitative analysis of dynamic contrast-enhanced optical imaging and MR imaging.

Meier R, Thüermel 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.