

Aus der Medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation der Arthrosonographie im Vergleich zur
konventionellen Röntgendiagnostik und zum klinischen
Untersuchungsbefund bei Patienten mit arthritischen Beschwerden
der Hand- und Fingergelenke im Verlauf**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Anke Scholz

aus Osterburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Backhaus
2. Prof. Dr. med. B. Manger
3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Scheel

Datum der Promotion: 30.11.2012

1 EINLEITUNG.....	5
1.1. Die Rheumatoide Arthritis	5
1.1.1. Definition.....	5
1.1.2. Epidemiologie	5
1.1.3. Ätiologie.....	6
1.1.4. Pathogenese	6
1.1.5. Klinisches Bild und Diagnostik.....	8
1.1.6. Differentialdiagnose	11
1.1.7. Therapie	11
1.1.8. Verlauf und Prognose.....	12
1.2. Die konventionelle Röntgendiagnostik.....	12
1.2.1. Untersuchungstechnik	12
1.2.2. Qualitative Diagnosekriterien.....	13
1.2.3. Klassifikationskriterien	15
1.3. Die sonographische Diagnostik	15
1.3.1. Untersuchungstechnik	15
1.3.2. Qualitative Diagnosekriterien.....	16
1.3.3. Weiterentwicklung der sonographischen Technologie	17
2. PATIENTEN UND METHODEN	18
2.1. Patienten.....	18
2.2. Methoden.....	19
2.2.1. Klinische Untersuchung.....	19
2.2.2. Konventionelle Röntgendiagnostik	19
2.2.3. Sonographie	20
2.2.4. Radiologische und sonographische Bildbeispiele.....	22
2.2.5. Laborparameter.....	26
2.2.6. Statistik	26

3. ERGEBNISSE	27
3.1. Allgemeines	27
3.2. Laborparameter	28
3.3. Klinische Parameter.....	29
3.3.1. Handgelenke	29
3.3.2. Fingergelenke.....	30
3.4. Sonographische Parameter.....	33
3.4.1. Handgelenke	33
3.4.2. Fingergelenke.....	35
3.5. Radiologische Parameter.....	38
3.5.1. Handgelenke	38
3.5.2. Fingergelenke.....	38
3.6. Methodenvergleich.....	41
3.6.1. Sonographie und klinische Befunde	41
3.6.2. Radiologische und klinische Befunde	44
3.6.3. Sonographische und radiologische Befunde	46
3.6.4. Vergleich von Weichteil- und Knochenzeichen.....	47
4. DISKUSSION	51
5. LITERATURVERZEICHNIS	60
6. ANHANG	68
6.1. Abbildungsverzeichnis	68
6.2. Tabellenverzeichnis	69
6.3. Danksagung.....	70
6.4. Eidesstattliche Erklärung	71

1 Einleitung

Die möglichst frühzeitige Diagnostik von arthritischen Veränderungen ist – insbesondere vor dem Hintergrund der in den letzten Jahren im klinischen Alltag eingesetzten neuen, immunmodulatorischen Therapien - zur einer Herausforderung für die Rheumatologen in Klinik und Praxis geworden. So können durch neue Entwicklungen in der Bildgebung die Krankheitsaktivität genauer klassifiziert und neue Remissionskriterien erarbeitet werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt die diagnostischen Möglichkeiten zur Erfassung der Früharthritis, die die Arthrosonographie im Vergleich zur konventionellen Röntgendiagnostik und zum klinischen Untersuchungsbefund am Beispiel der Hände bietet.

1.1. Die Rheumatoide Arthritis

1.1.1. Definition

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die durch eine Entzündung der Synovialis zu Arthritiden, Bursitiden und Tenovaginitiden führt. Zudem können extraartikuläre Organmanifestationen auftreten.

1.1.2. Epidemiologie

Die RA ist die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung mit einer Prävalenz von ca. 1%, Frauen sind 2,5fach so häufig betroffen wie Männer [1]. Die Erkrankung kann sich in jedem Lebensalter manifestieren, tritt meist jedoch zwischen dem 35. - 55. Lebensjahr erstmals auf. Die Inzidenz steigt mit dem Alter. Die Verteilung weltweit ist annähernd homogen. Eine eindeutige Assoziation zwischen der Prävalenz und sozioökonomischen Faktoren besteht nicht [1, 2].

1.1.3. Ätiologie

Die Ätiologie ist nicht endgültig geklärt, obwohl das zunehmende Verständnis der Pathogenese gezeigt hat, dass genetische, immunologische und infektiöse Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen. Vermutlich liegt ein Mischbild verschiedener Faktoren zugrunde.

1.1.4. Pathogenese

1.1.4.1. *Genetische Daten*

Silman et al haben in einer Studie belegt, dass eine höhere Krankheitskonkordanz für die RA unter monozygoten im Vergleich zu dizygoten Zwillingen auftritt, so dass der Einfluß genetischer Faktoren bei der Pathogenese vorzuliegen scheint [3]. Seit einigen Jahrzehnten ist die Assoziation zwischen der RA und humanen Leukozytenantigenen (HLA) bekannt. Zum Beispiel haben genetische Analysen gezeigt, dass eine Assoziation zwischen der Entwicklung der Erkrankung und dem Vorhandensein eines „shared epitope“ (bestimmte Aminosäuresequenz) auf verschiedenen HLA-DRB1 Allelen (DRB1*0401 und *0404) besteht [4].

1.1.4.2. *Pathophysiologie/Histopathologie*

Die entzündete Synovialis spielt die zentrale Rolle in der Pathophysiologie. Die Histologie der Synovialis verändert sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung. In den ersten Wochen der Erkrankung stehen Gewebsödem und Fibrinbildung im Vordergrund – klinisch als Schwellung und Schmerz des Gelenkes imponierend. Dabei kommt es unter dem Einfluß von Entzündungsmediatoren unter anderem zu einer Permeabilitätssteigerung der Kapillarwände mit Austreten von Plasmabestandteilen ins Interstitium, wie z.B. Fibrinogen. Die gesteigerte Durchlässigkeit des Gefäßendothels wird durch Faktoren, wie *VPF (vascular permeability factor, auch als VEGF bezeichnet – vascular endothelial growth factor)* mitbedingt [5, 6]. Nach einiger Zeit zeigt die Synovialis eine zelluläre Hyperplasie und eine Infiltration von Leukozyten (T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen, Plasmazellen). Dies wird durch Leukozyten-*Adhäsionsmoleküle*, die unter dem Einfluß bestimmter Entzündungsmediatoren vom Endothel synthetisiert werden, gefördert. Zudem sind verschiedene *Zytokine* an der Chemotaxis mitbeteiligt.

Mit Hilfe der Leukozyten laufen die Mechanismen der Immunkomplexbildung, Komplementaktivierung und Phagozytose ab. Eine wichtige Rolle spielen die Makrophagen, die unter anderem die mit Immunkomplexen belagerten Kollagenfasern phagozytieren [7].

Aus den Fibrozyten der Synovialis entsteht im Verlauf ein aggressiv wachsendes, lokal invasives Gewebe, das auch als Pannusgewebe bezeichnet wird. Es penetriert und zerstört den Gelenkknorpel und den subkartilaginären Knochen, so dass Erosionen entstehen. Durch eine hohe Expression von *Matrix-Metalloproteinasen* durch die Pannuszellen wird das Einwachsen in den Knorpel/Knochen unterstützt [1].

Der Knochenabbau findet bei der RA jedoch nicht nur am subchondralen und am Gelenkrand lokalisierten Knochen statt, sondern es sind zudem eine periartikuläre Osteopenie sowie eine generalisierte Osteoporose nachweisbar. Dabei scheinen verschiedene pathogenetische Mechanismen vorzuliegen [8].

Eine vermehrte Angiogenese in der entzündeten Synovialis ist von großer Bedeutung für die Proliferation der Synoviozyten bzw. des Pannusgewebes. Die Neoangiogenese wird z.B. durch den angiogenetischen Effekt von lokal produziertem *TNF-alpha* und *PAF (platelet-activating factor)* hervorgerufen [9].

Neben der Zerstörung des Gelenkknorpels und des gelenknahen Knochens kommt es auch zu einem destruktiven Wachstum des Pannusgewebes in die am Gelenk ansetzenden Bänder und nahe liegenden Sehnen mit in der Folge davon entstehenden Gelenkdeviationen und –subluxationen. Sofern sich der Krankheitsprozeß nicht aufhalten lässt, münden diese durch die chronische Entzündung bedingten morphologischen Veränderungen in ein Stadium, bei dem die artikulierenden Knochen bindegewebig miteinander verwachsen und versteift sind, was klinisch als fibröse Ankylose bezeichnet wird [7].

1.1.4.3. Zell- und Molekularpathologie

T-Zellen sind an der Pathogenese der RA beteiligt, wobei sie vermutlich an der systemischen Initiierung der Entzündungsprozesse mitwirken, jedoch nicht direkt für die Entstehung der Synovitis und der Gelenkzerstörung mitverantwortlich sind. Im entzündlichen Synovialisgewebe sind zudem vor allem die Zytokine IL-1 und TNF-alpha

in hohen Konzentrationen vorhanden. Sie sind an der Stimulation von Proliferation, Expression von Matrix-Metalloproteinasen und Adhäsionsmolekülen, Sekretion anderer Zytokine und der Prostaglandinproduktion beteiligt [10-12]. *Matrix-Metalloproteinasen (MMP)* werden von Synoviozyten in hohem Ausmaß produziert. Diese Enzyme beeinflussen unter anderem das Remodelling und die Zerstörung von extrazellulärer Matrix. Die Aktivität der MMP wird z.B. durch TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases), SERPINS (serine proteinase inhibitors) und alpha2 –Makroglobulin reguliert. Bei der RA ist dementsprechend eine hohe MMP-Aktivität mit Zerstörung von Knorpel und Knochen vorhanden.

Die Expression von *Adhäsionsmolekülen* (wie z.B. ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1, oder VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1) ist für die Rekrutierung von Leukozyten in der Synovialis und somit für die Modulation des Entzündungsprozesses wichtig. Dies haben Analysen von Synovialisgewebe bei RA gezeigt [10].

Die Angiogenese in der Synovialis ist bei der RA sehr ausgeprägt. Sie wird durch verschiedene Induktoren und Inhibitoren reguliert. Es sind eine Reihe von *Angiogenese-Faktoren*, wie z.B. Zytokine, Wachstumsfaktoren, kolonie-stimulierende Faktoren und lösliche Adhäsionsmoleküle beschrieben. Das Gleichgewicht zwischen Induktoren und Inhibitoren der Angiogenese ist in den Gelenken bei RA-Patienten gestört [1]. Die Zahl weiterer inflammatorischer Mediatoren, wie z.B. Cyclooxygenasen, ist in der Synovialis bei RA-Patienten ebenfalls gesteigert.

1.1.5. Klinisches Bild und Diagnostik

Die klinische Symptomatik der RA zeigt sich – neben allgemeinen Beschwerden wie rascher körperlicher und geistiger Ermüdbarkeit, Krankheitsgefühl und Gewichtsverlust – vor allem in typischen artikulären, aber auch – bei schweren Verläufen – extraartikulären Manifestationen. Die Klassifikationskriterien für die RA wurden vom *American College of Rheumatology (ACR)* definiert. Sie beinhalten klinische, laborchemische und radiologische Kriterien und werden auch für die Diagnosestellung der RA zu Hilfe genommen (Tabelle 1) [13].

Kriterium	Definition
1. Morgensteifigkeit	Morgensteifigkeit der Gelenke, die mindestens 1 Stunde dauert, bevor sie deutlich nachläßt.
2. Arthritis in drei oder mehr Gelenkbereichen	In mindestens drei Gelenkbereichen gleichzeitig sind Weichteilschwellungen und Ergüsse beobachtet worden. Die möglichen Bereiche sind die rechten oder linken PIP, MCP, Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprunggelenke und MTP.
3. Arthritis der Handgelenke	Mindestens ein Bereich mit Schwellung in einem Handgelenk, MCP oder PIP.
4. Symmetrische Arthritis	Gleichzeitige Beteiligung der gleichen Gelenkbereiche in beiden Körperhälften (eine bilaterale Beteiligung der PIP, MCP oder MTP wird auch ohne absolute Symmetrie akzeptiert).
5. Rheumaknoten	Subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen, Streckseiten oder gelenknahen Bereichen.
6. Rheumafaktor im Serum	Nachweis von pathologisch hohen Konzentrationen des Rheumafaktors im Serum mit Hilfe einer Methode, bei der das Ergebnis bei weniger als 5% der gesunden Kontrollpersonen positiv gewesen war.
7. Radiologische Veränderungen	Für die Rheumatoide Arthritis typische radiologische Veränderungen auf posteroanterioren Aufnahmen der Hände und Handgelenke müssen Erosionen oder eindeutige Entkalkungsbezirke im Knochen umfassen, die im betroffenen Gelenk oder sehr gelenknah lokalisiert sind.

Mindestens vier dieser sieben Kriterien müssen erfüllt sein. Die Kriterien 1 bis 4 müssen mindestens 6 Wochen vorliegen.

*Tabelle 1: Klassifikationskriterien des ACR für die Rheumatoide Arthritis.
PIP = proximales Interphalangealgelenk, MCP = Metacarpophalangealgelenk,
MTP = Metatarsophalangealgelenk.*

1.1.5.1. *Die klinischen Befunde im Bereich der Hände*

Bereits bei der Erstmanifestation einer RA kommt es nach Sammelstudien der Literatur in 36-39% der Fälle zu einer Beteiligung der Hände. Im Laufe der Erkrankung sind die Hände sogar in etwa 90% involviert [14].

Im **Prodromalstadium** finden sich sehr häufig anamnestisch Sehnscheidenentzündungen, die sich z.B. als Karpaltunnelsyndrom bei Tenosynovitis der Flexorensehnen der Finger darstellen können. Desweiteren kann eine neu aufgetretene Hyperhidrosis palmaris ein Hinweiszeichen sein. Häufig werden flüchtige Arthralgien, Parästhesien, Morgensteifigkeit, ein positives Gaenslen-Zeichen sowie eine Akrozyanose beschrieben. Seltener werden Bläßwerden einzelner Finger oder flüchtige Myalgien beobachtet.

Im **Frühstadium** beträgt die Dauer der Morgensteifigkeit mehr als eine Stunde. Eine Weichteilschwellung im Bereich der betroffenen Gelenke, Druckschmerz, Bewegungseinschränkung und Überwärmung sind die klinischen Untersuchungsbefunde einer symmetrischen Arthritis oder einer Monarthritis. Zudem kann eine Kraftlosigkeit in den Händen auftreten.

Kommt es zum Auftreten des **Vollbildes** dieser Erkrankung, können sich neben den bereits aufgeführten Befunden zusätzlich die folgenden zeigen: Ein inkompletter Faustschluß, eine Muskelatrophie - meist im Bereich des Thenar oder der Interdigitalmuskulatur -, eine Reduktion der Handkraft sowie Subluxationen der Metacarpophalangealgelenke (MCP), durch die ein Verlust des Handgewölbes und eine asymmetrische Beschwielung der Handinnenfläche resultieren können. An den Handgelenken finden sich Tenosynovitiden, z.B. an der M. extensor carpi ulnaris-Sehne, oder eine Druckschmerzhaftigkeit des Processus styloideus radii beziehungsweise ulnae. Schwere Verläufe sind durch Deformitäten, wie beispielsweise Knopfloch-, Schwanenhalsdeformität oder Ulnardeviation der Finger, gekennzeichnet [15].

1.1.5.2. Spezielle Labordiagnostik

Eine Erhöhung unspezifischer Entzündungszeichen (Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein) im Serum ist obligat. Daneben sind folgende immunologischen Befunde möglich: *Rheumafaktoren* –Autoantikörper verschiedener Immunglobulin-Klassen, die gegen das Fc-Fragment des IgG gerichtet sind – können bei 60% der Patienten im ersten Erkrankungsjahr und bei 80% mit längerdauernder Erkrankung nachgewiesen werden [15]. Die Titer sind bei extraartikulärer Manifestation besonders hoch.

Anti-Cyclische Citrullin Peptid-Antikörper (Anti-CCP-Antikörper) haben eine Spezifität von ca. 96% bei der RA. Diese Antikörper sind bereits zu 79% in frühen Erkrankungsstadien nachweisbar. Weiterhin zeigte sich, dass Anti-CCP-Antikörper positive Patienten signifikant mehr radiologisch nachweisbare Gelenkschädigungen entwickeln als Anti-CCP negative Patienten. Somit sind diese Antikörper ein hochspezifischer Marker für die Frühdiagnose und Prognoseeinschätzung der RA [16-18]. *Antinukleäre Antikörper (ANA)* finden sich in ca. 35% der Fälle [19]. *Zirkulierende Immunkomplexe* zeigen sich bei ca. 50% der Patienten [19].

1.1.6. Differentialdiagnose

Eine differentialdiagnostische Abgrenzung muß zu Kollagenosen, insbesondere Systemischem Lupus erythematosus, Vaskulitiden, seronegativen Spondylarthritiden, metabolischen Arthropathien (z.B. Gicht) sowie zu degenerativen rheumatischen Erkrankungen (z.B. Polyarthrose) erfolgen.

1.1.7. Therapie

Die Therapieziele bei der RA sind neben einer Schmerzminderung, Funktionsverbesserung und Progressionshemmung mittlerweile auch die Induktion einer Remission. Das Therapiekonzept beinhaltet den frühen Einsatz von konventionellen Basistherapeutika, den sogenannten DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) [20, 21]. Zu den am häufigsten eingesetzten DMARDs zählen Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid und Hydroxychloroquin [22]. Zusätzlich sollte bei schweren und mittelschweren Krankheitsverläufen die Gabe von Glucokortikoide erfolgen [23-25]. Ist auch unter einer Intensivierung dieser Therapie keine Remission zu

verzeichnen, ist der Einsatz von immunmodulatorischen Substanzen (Biologicals) erforderlich [26-31]. Im Gegensatz zu den etablierten DMARDs richten sich die spezifischen Zytokininhibitoren und Immunbiologika gegen gut definierte Zielstrukturen des inflammatorischen Geschehens der RA. Zu den derzeit zugelassenen Biologicals gehören die Anti-TNF alpha-Antikörper Infliximab und Adalimumab, das TNF-Rezeptor-Fusionsprotein Etanercept sowie der Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra [32-35].

Nicht zu vernachlässigen ist selbstverständlich auch die nicht-medikamentöse Therapie der RA, die in einem umfangreichen Spektrum Patientenschulungen, physikalische, ergotherapeutische und chirurgische Maßnahmen umfasst.

1.1.7.1. Neuere pharmakologische Therapieansätze

Aufgrund erweiterter Erkenntnisse über die Pathogenese der RA kann eine zunehmende Optimierung der Behandlung durch die Entwicklung neuer Immunbiologika sowie Hemmstoffe der TNF alpha-Translation und TNF alpha-Syntheseinduktion erwartet werden [36, 37].

1.1.8. Verlauf und Prognose

Trotz der etablierten Behandlungsstrategien sind der Verlauf und die Prognose der RA bisher unbefriedigend. Je nach Quelle werden in der Literatur nach 2-3 Krankheitsjahren bei 70% der Patienten knöcherne Erosionen beschrieben [38]. Nur 2% der Patienten können eine komplette Remission über mehr als 3 Jahre halten. Eine zunehmende irreversible Gelenkdestruktion sowie systemische Manifestationen bedingen eine Schwerbehinderung bei 50% der Patienten nach 5 Jahren [38].

1.2. Die konventionelle Röntgendiagnostik

Das konventionelle Röntgenbild gilt seit langem in der apparativen Diagnostik bei der RA als unverzichtbare Basisuntersuchung.

1.2.1. Untersuchungstechnik

Eine unabdingbare Voraussetzung für die Befundung der Bilder ist die Herstellung qualitativ hochwertiger Aufnahmen. In den meisten Fällen werden Aufnahmen in zwei Standardpositionen für beide Hände angefertigt. In der Darstellung im dorso-palmaren Strahlengang sollten die Unterarme und Finger eine Linie bilden, Hand und Handgelenk werden bei leicht gespreizten Fingern fest auf die Kassette gepresst. Die distalen Abschnitte des Radius und der Ulna sollten mit abgebildet werden.

Für die Aufnahmen in schräger Position gibt es verschiedene Varianten: Sie können z.B. in der sog. Zitherspielerhaltung oder in 45 Grad-Supination (sog. Halbsupinationsaufnahme oder Ballfangposition) gemacht werden.

Da die Röntgenaufnahmen des Handskeletts mit einer hervorragenden Detailerkennbarkeit angefertigt werden müssen, wird hier der Einsatz hochauflösender einseitig beschichteter Mammographiefilme bevorzugt. Geeignet sind Filme im Format 18x24 cm für jede Hand.

1.2.2. Qualitative Diagnosekriterien

1.2.2.1. *Arthritische Weichteilveränderungen*

Bei Vorliegen einer Arthritis oder Tenosynovialitis zeigt sich eine Volumenvermehrung der Gelenksilhouette mit begleitender Dichteanhebung. Diese Volumenvermehrung ist bei den frühen Arthritiden in erster Linie durch den Erguß, bei fortgeschrittenen Arthritiden durch die zusätzliche Synovialisproliferation bedingt [39, 40].

1.2.2.2. *Arthritische Kollateralphänomene*

Der subchondrale Knochen zeigt eine Mitreaktion durch die Entzündung der benachbarten Synovialis. Dabei treten pathophysiologisch Zirkulationsstörungen mit Hyperämie und interstitiellem Ödem auf. Der physiologische Knochenumbau ist beeinträchtigt, es kommt zu einer Trabekelatrophie - im Röntgenbild als gelenknahe *Demineralisation* nachweisbar. Dieses Phänomen ist nach dem akuten Entzündungsschub reversibel [40].

1.2.2.3. *Arthritische Direktzeichen*

Das Wachstum des Pannusgewebes mit Destruktion des Gelenkknorpels geht mit einer konzentrischen *Gelenkspaltverschmälerung* einher [41]. Dieses Bild entsteht durch die

Zerstörung der radiologisch nicht erfassbaren hyalinen Knorpelschicht und dafür an diese Stelle tretendes radiologisch bildgebendes Pannusgewebe.

Als Frühzeichen beginnender knöcherner erosiver Veränderungen ist die Auflockerung bzw. Auslöschung der Grenzlamelle nachweisbar. Die Grenzlamelle stellt sich im Normalbefund als „weiße Linie“ an der Grenze zwischen Gelenkspalt und Trabekelgerüst dar. Hinter ihr verbirgt sich die Kalkknorpelzone des Gelenkknorpels und die gelenkknorpeltragende Kortikalis.

Am knorpelfreien Rand der Gelenke (bare areas) beginnt das Pannusgewebe destruierend zu wachsen. So ist eine Grenzlamellenauslöschung in diesem Bereich an der Hand an den palmoradialen und dorsoulnaren Gelenkkonturen am häufigsten, insbesondere an den Köpfchen der Ossa metacarpalia, sie werden als *Norgaard*-Früherosionen bezeichnet. Am besten zu erkennen sind diese frühen, marginalen Gelenkkonturveränderungen auf den Schrägaufnahmen, oft jedoch nur bei Lupenbetrachtung.

Bei weiterer Destruktion durch das Pannusgewebe werden im Röntgenbild Knochendefekte als sog. **Erosionen** sichtbar. Einige Autoren beschreiben spezifische Veränderungen der Erosionen und erlauben somit eine Aussage zur Entzündungsaktivität: Bei einer „floriden“ Erosion liegt die subchondrale Spongiosastruktur praktisch offen, die Spongiosabälkchen enden frei. Bei der „heilenden“ Erosion wird diese mit einem dünnen Kortikalissaum überdeckt als Ausdruck des Überwiegens der reparativen Knochenbildung über den Knochenabbau. Von einer „geheilten“ Erosion spricht man, wenn die gesamte Erosion von der neu gebildeten Kortikalis abgedeckt ist [39, 40].

Knochendefekte, die nicht die Kontur betreffen, sondern in subchondralen oder zentralen Knochenbereichen entstehen, werden auch als arthritische **Zysten** bezeichnet.

Durch zunehmende Gelenkdestruktionen, einschließlich angrenzender Bänder und Sehnen, können Gelenkfehlstellungen wie *Deviationen*, *Subluxationen* oder *Luxationen* resultieren. Als Endzustand der Arthritis kann es zu *Mutilationen* (lat.: Verstümmelung) und *Ankylose* (vollständig knöchern umgebautes Gelenkkavum) kommen.

1.2.3. Klassifikationskriterien

Die Quantifizierung von Gelenkdestruktionen erfolgt mittels Scoring-Methoden. Die Klassifikation nach *LARSEN*, modifiziert nach Rau [42, 43] ist in Deutschland am weitesten verbreitet und wurde auch zur Befundung in unserer Studie angewendet (Abbildung 1). Zu dieser Einteilung muß kritisch bemerkt werden, dass das Stadium I nicht obligat mit einer Gelenkspaltverschmälerung einhergehen muß.

Stadium	Veränderungen	Befunde
0	Keine	Normalbefund
I	Diskrete	Weichteilschwellung Gelenknahe Osteoporose Gelenkspaltverschmälerung
II	Leichte	Erosionen < 25% der Gelenkfläche Gelenkspaltverschmälerung
III	Mittlere	Erosionen Gelenkspaltverschmälerung
IV	Schwere	Erosionen Gelenkspaltverschmälerung Deformierung
V	Mutilation	Massive Deformierung Ankylose

Tabelle 2: Larsen-Klassifikation bei Rheumatoider Arthritis, modifiziert nach Rau

1.3. Die sonographische Diagnostik

Mit der Sonographie können Weichteile wie Gelenkstrukturen, Sehnen, Bänder, Muskeln, Gefäße und Nerven ebenso wie knöcherne Strukturen untersucht werden. Eine Hilfestellung bietet sie zudem bei der diagnostischen Punktion von Gelenken bzw. bei therapeutischen Injektionen.

1.3.1. Untersuchungstechnik

Die Untersuchung an Hand- und Fingergelenken kann grundsätzlich variabel gestaltet werden. Hierbei sollte die dynamische Komponente durch aktives oder passives Bewegen der einzelnen Gelenke und Sehnen beziehungsweise das kontinuierliche Gleiten des Schallkopfes ausgenutzt werden. Die Erarbeitung standardisierter Vorgehensweisen hat einen großen Beitrag zur Durchführung eines effektiven Untersuchungsablaufs geleistet [44-47]. Als Standard hat sich derzeit die Verwendung eines Linearschallkopfes mit einer Schallfrequenz von 10 MHz – 14 MHz durchgesetzt.

Zur besseren Fokussierung kann bei niedrigen Frequenzen, beispielsweise von 7,5 MHz, eine flexible Silikonvorlaufstrecke eingesetzt werden. Letztere dient vor allem der besseren Darstellbarkeit hautnaher oberflächlicher Strukturen. Der Schallkopf wird so positioniert, dass die anatomisch proximalen Strukturen auf dem Monitorbild links und die distalen Strukturen rechts ausgerichtet sind.

1.3.2. Qualitative Diagnosekriterien

1.3.2.1. Weichteilveränderungen

Am häufigsten können in den Weichteilstrukturen entzündliche Veränderungen detektiert werden. Ein *Gelenkerguß* ist durch einen verbreiterten Abstand zwischen Gelenkkapsel und Knochen, der in der Regel echofrei und komprimierbar ist, gekennzeichnet. Dieser Abstand wird im rechten Winkel zur Knochenoberfläche bestimmt. Er beträgt an den proximalen und distalen Interphalangealgelenken (PIP, DIP) palmarseitig ≥ 1 mm, am MCP-Gelenk palmarseitig ≥ 2 mm, um sicher eine Synovitis beziehungsweise einen Erguß diagnostizieren zu können [45]. Mit hochauflösenden Schallsonden (11MHz) konnte der Cut-off zur Differenzierung zwischen „gesund“ und „pathologisch“ für die MCP- und PIP-Gelenke bei 0,6 mm festgestellt werden [48]. Dies zeigt, dass selbst kleinste Ergussmengen dargestellt werden können. Ist der Gelenkkapsel-Knochen-Abstand erweitert und echoarm, handelt es sich um Pannusgewebe, Detritus, Fibrin oder um ein Hämatom. Die konventionelle Sonographie (B-Bild) kann dies nicht weiter differenzieren. Dagegen ermöglicht der Einsatz der Power-Doppler-Sonographie die Differenzierung zwischen aktiver und inaktiver Synovialitis [49-53].

Eine *Tenosynovialitis* stellt sich typischerweise als echoarmer Saum um die echoreiche Sehne dar, am besten im Transversalschnitt erfassbar. In der dynamischen Untersuchung kann ein Gleiten der Sehnen in den Sehnenscheiden bei Fingerbewegungen beobachtet werden. Eine *Tendinitis* der Extensorensehnen wird als echoarmer Saum entlang der echoreichen Sehnen sichtbar. *Sehnenrupturen* lassen sich als Kontinuitätsunterbrechung der echoreichen Sehnen erfassen. Auch bei Nervenkompressionssyndromen findet die Sonographie Anwendung. Beim *Karpaltunnelsyndrom* zeigt sich eine Vergrößerung der Querschnittsfläche des N. medianus im palmaren Transversalschnitt.

Weichteilschwellungen wie z.B. Rheumaknoten oder Gichttophi können mit Hilfe der Sonographie ebenfalls differenziert werden. Sie sind bevorzugt dorsalseitig zu finden. Rheumaknoten zeigen vorwiegend ein homogenes, echoarmes Reflexmuster. Gichttophi weisen meist kleine echoreiche Reflexe mit dorsalem Schallschatten wie bei Verkalkungen auf [45].

1.3.2.2. *Knöcherner Veränderungen*

Knochenläsionen können als *Unregelmäßigkeiten der Gelenkkontur* erfasst werden. An den Fingergelenken lassen sie sich insbesondere im lateralen bzw. medialen Ansatzbereich der Gelenkkapsel gut darstellen. Bei Gelenkkonturunregelmäßigkeiten handelt es sich um knöcherner Destruktionen oder um eine Arthrose. *Erosive Veränderungen* stellen sich in der Regel als Stufenbildungen in der Gelenkkontur bzw. als Diskontinuität der Gelenkoberfläche dar, die in einer zweiten Ebene reproduzierbar sein sollten. *Osteophyten* (knöcherner Anbauten) lassen sich als echogene Randzacken darstellen. Ebenso ist ein Nachweis von *Ganglien* möglich, die von Sehnenscheiden oder von der Gelenkkapsel ausgehen können. Die Lokalisation, Ausdehnung sowie Darstellung der anliegenden anatomischen Strukturen ist insbesondere für eine operative Planung sinnvoll.

Die Abbildung intraossärer Strukturen gelingt mittels Sonographie nicht [45].

1.3.3. Weiterentwicklung der sonographischen Technologie

Die Arthrosonographie ist insbesondere zur Dokumentation entzündlicher Prozesse in den Weichteilen in den letzten Jahren weiterentwickelt worden. So lassen sich z.B. durch die farbkodierte Dopplersonographie mit Powerdoppler-Technologie intraartikuläre bzw. gelenknahe Vaskularisation als Parameter der Entzündung und damit deren Ausmaß analysieren [49-51]. Durch den Einsatz von Echoverstärkern (wie dem Ultraschall-Kontrastmittel Levovist, welches als intravenöse Infusion appliziert wird) kann eine weitere Verbesserung der Diagnostik der Synovitis erzielt werden [52-54].

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Die vorliegende Studie wurde als Verlaufsuntersuchung zu der von Backhaus et al 1996 bis 1997 durchgeführten Erstuntersuchung konzipiert. Damals wurden bei insgesamt 60 Patienten, bei denen eine entzündlich-rheumatische Erkrankung mit Beteiligung der Hände vorlag, die Fingergelenke mittels Sonographie, konventionellem Röntgen, Szintigraphie, 3D-MRT mit Kontrastmittelgabe sowie klinisch untersucht. Diese diagnostischen Methoden wurden insbesondere hinsichtlich ihrer Sensitivität verglichen [55].

In der zwei Jahre später durchgeführten Verlaufsuntersuchung konnten noch 49 Patienten rekrutiert werden. Von den 11 übrigen verstarb ein Patient ein Jahr nach der initialen Untersuchung am akuten Myokardinfarkt, zwei Patienten konnten aufgrund eines Wohnsitzwechsels nicht mehr kontaktiert werden, acht Patienten lehnten die erneute Teilnahme an der Studie ab.

Für die begleitende medikamentöse Therapie wurden keine Einschränkungen festgelegt. Jeder Patient wurde individuell auf die für ihn optimale Medikation eingestellt, wobei auf zu dieser Zeit allgemein anerkannte Therapieregimes zurückgegriffen wurde. Die Medikation war bei allen Patienten seit mindestens vier Wochen vor Studienbeginn bzw. vor der Verlaufsuntersuchung stabil.

Die Voraussetzungen zur Durchführung der Studie hinsichtlich der Zustimmung durch die Ethikkommission der Charité, Berlin, wurden erfüllt.

Von allen Patienten lag eine unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung vor.

2.2. Methoden

Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen einer prospektiven, klinischen Studie.

Während der initialen und der Verlaufsuntersuchung waren jeweils dieselben Mitarbeiter aus der Radiologischen Klinik sowie der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Charité, Berlin, an der Durchführung und Auswertung der Befunde beteiligt.

Alle Untersuchungen und Auswertungen wurden „blind“ durchgeführt, das heißt ohne Kenntnis der Diagnose und der sonstigen erhobenen Befunde der anderen Untersucher.

Bei allen Patienten wurden an beiden Händen für alle Fingergelenke (n=1372) die klinischen, konventionell radiologischen und sonographischen Befunde von jeweils einem Untersucher erhoben. Zudem wurden alle Handgelenke (n=98) sonographisch untersucht und befundet.

2.2.1. Klinische Untersuchung

Die Hände der Patienten wurden auf einem kleinen Tisch vis-à-vis zum Untersucher platziert. Es wurden Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit beider Handgelenke und aller Fingergelenken (n=1372) systematisch erfasst und als normal beziehungsweise pathologisch eingeordnet.

2.2.2. Konventionelle Röntgendiagnostik

Die Röntgenaufnahmen wurden in 2 Ebenen – im dorsopalmaren Strahlengang und in Zitherspielerhaltung – auf Mammographiefilmen angefertigt. Die Auswertung erfolgte nach dem LARSEN-Score, modifiziert nach Rau (siehe Abbildung 1).

Für jedes Gelenk wurde das Vorhandensein von

- Erosionen
- Zysten
- gelenknaher Demineralisation (Osteoporose)
- Gelenkspaltverschmälerung

- gelenknaher Weichteilschwellung
- Weichteilverbreiterung

beurteilt und als normaler oder pathologischer Befund ausgewertet.

2.2.3. Sonographie

Zur Gewährleistung eines optimalen Untersuchungsablaufes wurden die Hände der Patienten auf einem kleinen Tisch platziert, dem der Untersucher vis-à-vis gegenüber saß. Es wurde ein Ultraschallgerät mit einem 7,5 MHz Linearschallkopf in Verbindung mit dem Einsatz einer Silikon-Vorlaufstrecke verwendet (Ultramark 4, ATL, Bothel, USA). Zunächst wurden bei jedem Patienten die Handgelenke untersucht. Dabei erfolgte als erstes die Darstellung von dorsal, wobei eine longitudinale Schnitfführung beginnend beim Radiokarpalgelenk über das dorsale Handgelenk zum Ulnokarpalgelenk gewählt wurde. Danach wurde der transversale Schnitt über dem dorsalen Handgelenk eingestellt. Desweiteren wurden über dem ulnaren und radialen Gelenkspalt jeweils Longitudinal- und Transversalschnitte angefertigt. Anschließend wurde die Untersuchung von palmar in gleicher Weise weitergeführt, d.h. auch hier wurden die Schnitte zunächst longitudinal vom Radiokarpal- über das palmare Handgelenk zum Ulnokarpalgelenk geführt. Dann wurde das Handgelenk transversal palmar sonographiert.

Es wurden jeweils folgende Befunde erhoben:

- Synovitis des Handgelenkes, von dorsal erfasst
- Synovitis des Handgelenkes, von radial erfasst
- Synovitis des Handgelenkes, von ulnar erfasst
- Synovitis des Handgelenkes, von palmar erfasst
- Tenosynovitis der Streckersehnenloge
- Tenosynovitis des M. extensor carpi ulnaris
- Tenosynovitis des M. flexor carpi radialis
- Tenosynovitis der Beugersehnenloge
- Gelenkkonturunregelmäßigkeiten am Proc. styloideus

Systematisch wurden auch alle *Fingergelenke* zunächst von palmar untersucht, dabei erfolgte die Darstellung beginnend mit dem Longitudinalschnitt an Daumensattelgelenk (DSG), MCP-, PIP- und DIP-Gelenken, danach im Transversalschnitt für die genannten Gelenke in derselben Reihenfolge. Im Anschluß wurden die entsprechenden Longitudinal- und Transversalschnitte von dorsal durchgeführt. Im Rahmen der Untersuchung von dorsal wurden die Gelenke zusätzlich in Flexion ($>70^\circ$) zur besseren Beurteilung der Gelenkkonturen dargestellt.

Es wurden jeweils folgende Befunde erhoben:

- Synovitis, von palmar erfasst, jeweils an MCP-, PIP-, DIP-Gelenken
- Synovitis, von dorsal erfasst, jeweils an MCP-, PIP-, DIP-Gelenken
- Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, jeweils an MCP-, PIP-, DIP-Gelenken von dorsal und palmar, unter Einschluß der in Flexion untersuchten Schnittebenen von dorsal
- Tenosynovitis der Flexorensehnen der Finger II-V
- Tendinitis der Extensorensehnen der Finger II-V.

Sämtliche Befunde wurden zum Zwecke der Auswertung in „normal“ bzw. „pathologisch“ differenziert. Dabei wurde eine **Synovitis** als Nachweis eines echoarmen Saumes im Bereich des zu untersuchenden Gelenkes mit angehobener Gelenkkapsel definiert. Eine **Tenosynovitis** lag vor, wenn sich ein echoarmer Saum um bzw. im Verlauf der echogenen Sehne darstellen ließ. **Erosionen** wurden als Diskontinuität der Gelenkoberfläche, darstellbar in zwei senkrecht stehenden Ebenen, definiert. Eine **Gelenkkonturunregelmäßigkeit** lag vor, wenn sich Unregelmäßigkeiten der Gelenkoberfläche nachweisen ließen, die suspekt für eine entstehende Erosion waren.

Alle Untersuchungen wurden durch denselben Sonographen durchgeführt, um untersucherabhängige Einflüsse zu minimieren, da insbesondere für die Sonographie der kleinen Gelenke eine hohe Interobservervariabilität zu erwarten ist [56].

2.2.4. Radiologische und sonographische Bildbeispiele



Abbildung 1: 20-jährige Patientin (K. J.) mit rheumatoider Arthritis (initiale Untersuchung) mit radiologischem Nachweis von Zysten (Pfeile) an MCP-Gelenk IV und PIP-Gelenk III.



Abbildung 2: 22-jährige Patientin (K. J.) mit rheumatoider Arthritis (Verlaufsuntersuchung) mit radiologischem Nachweis einer Erosion (breiter Pfeil) am PIP-Gelenk III.

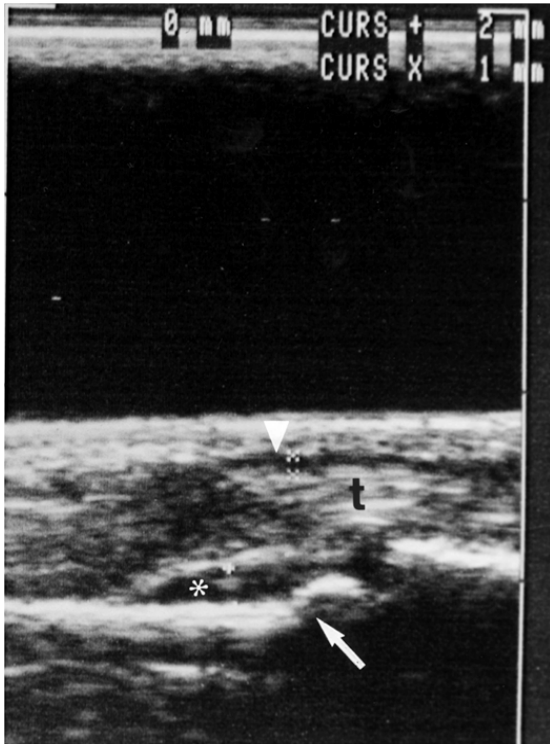


Abbildung 3: 20-jährige Patientin (K. J.) mit rheumatoider Arthritis (initiale Untersuchung) mit sonographischem Nachweis von Tenosynovitis (▼), Synovitis (*) und Gelenkkonturunregelmäßigkeit (Pfeil) am PIP-Gelenk III (palmarer Longitudinalschnitt).

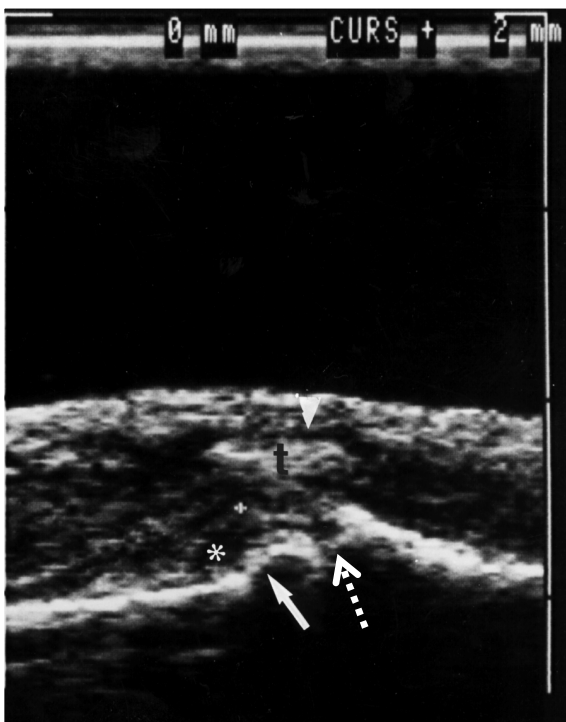


Abbildung 4: 22-jährige Patientin (K. J.) mit rheumatoider Arthritis (Verlaufsuntersuchung) mit sonographischem Nachweis von Tenosynovitis (▼), Synovitis (*) und Gelenkkonturunregelmäßigkeit (Pfeil) am Caput der Phalanx proximalis und einer Erosion (gestrichelter Pfeil) an der Basis der Phalanx intermedia am PIP-Gelenk III (palmarer Longitudinalschnitt).

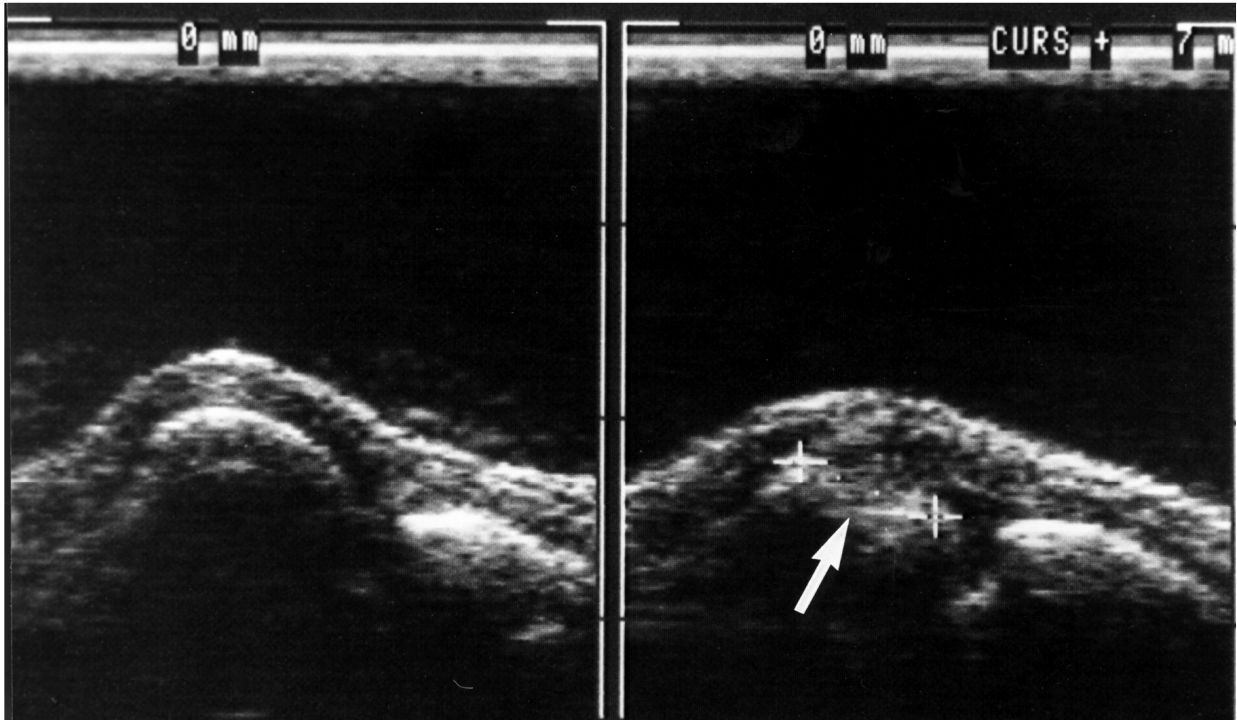


Abbildung 5: 22-jährige Patientin (K. J.) mit rheumatoider Arthritis (Verlaufsuntersuchung) mit Nachweis einer Erosion (Pfeil) am Caput Os metacarpale V (rechts) im Vergleich zum Normalbefund (links) in Flexionsstellung in den MCP-Gelenken (dorsaler Longitudinalschnitt).

2.2.5. Laborparameter

Die folgenden Parameter wurden initial und - bis auf den HLA-Status - im Rahmen der Verlaufuntersuchungen bestimmt:

- Serologie: C-reaktives Protein, Leukozytenzahl
- Immunologie: Rheumafaktor, HLA-Subtypisierung
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

2.2.6. Statistik

Die erhobenen Daten wurden zunächst mit Hilfe deskriptiver statistischer Verfahren untersucht. Die Ergebnisse der nominalen Parameter werden in der vorliegenden Arbeit als absolute (Häufigkeiten) bzw. relative (prozentual) Werte angegeben. Die Analyseergebnisse metrischer Variablen werden als arithmetische Mittelwerte und Standardabweichung – gegebenenfalls unter Angabe des minimalen und maximalen Wertes – wiedergegeben.

Als statistische Testverfahren kamen zur Anwendung:

- zur Signifikanzbestimmung der nominalen Verlaufsparemeter kam der nicht-parametrische Test nach *McNemar* zur Anwendung
- der Vergleich verschiedener Untersuchungsmethoden (klinische Untersuchung, Ultraschall und Röntgen) erfolgte mit Hilfe des Korrelationstests nach *Pearson*.

Den Signifikanzanalysen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ zugrunde gelegt. Zur Datenauswertung, statistischen Analyse und graphischen Darstellung wurden die Software-Programme *SPSS für Windows 10.5*, *Excel 2003* und *Word 2003* verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeines

Es konnten 49 Patienten (33 Frauen und 16 Männer) in die Verlaufsuntersuchung eingeschlossen werden. Darunter 31 Patienten mit RA, 13 Patienten mit Spondylarthropathie (davon 12 mit Psoriasis-Arthritis und 1 mit Spondylitis ankylosans), 2 Patienten mit Kollagenosen mit arthritischer Beteiligung der Hände sowie 3 Patienten mit undifferenzierter Oligoarthritis (Abbildung 6).

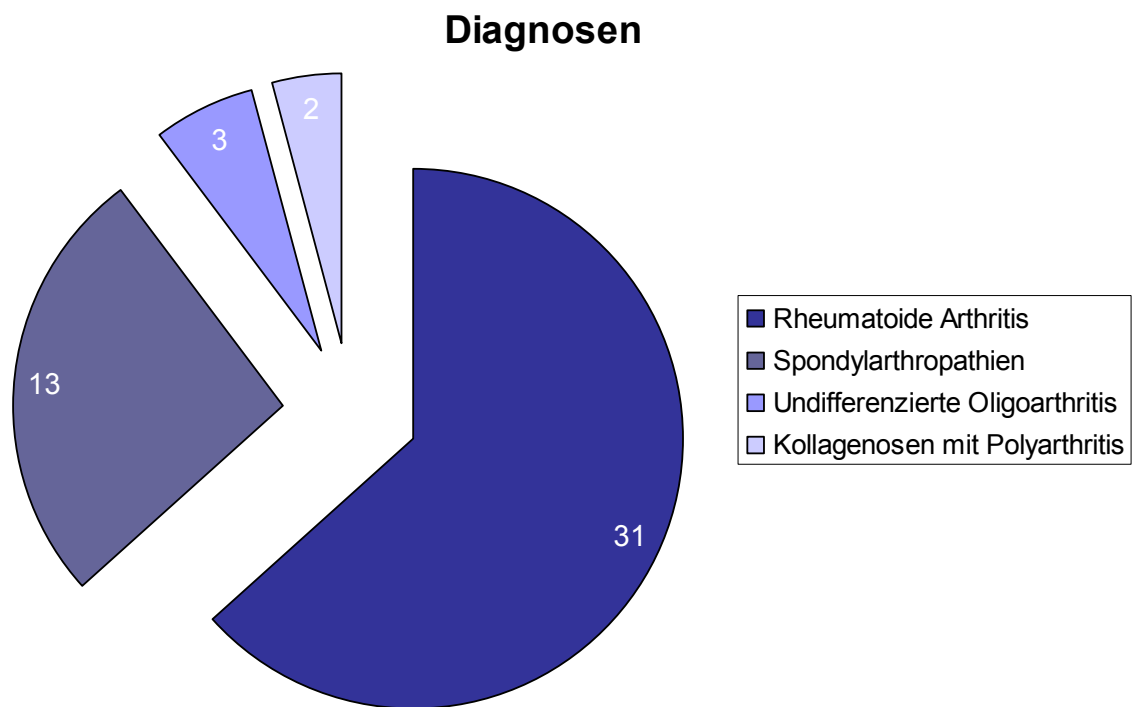


Abbildung 6: Diagnosen

Das Durchschnittsalter lag zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung bei $48,7 \pm 14$ Jahren, bei einer Krankheitsdauer von $88,9 \pm 73,2$ Monaten. Zwischen der ersten und zweiten Untersuchung lagen im Durchschnitt $23,4 \pm 3,7$ Monate (Tabelle 3).

	n	Alter [Jahre]	Krankheitsdauer [Monate]	Beobachtungszeit [Monate]
Gesamt	49	48,7 ± 14 (20 – 86)	88,9 ± 14,2 (21 – 330)	23,4 ± 3,7 (15 – 29)
Frauen	33	48,7 ± 2,5 (20– 86)	92,8 ± 13,9 (21 – 330)	23,8 ± 3,6 (15 - 28)
Männer	16	48,8 ± 3,3 (31 – 70)	80,8 ± 14,7 (23 – 233)	22,6 ± 3,8 (17 - 29)

Alle Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (U2)

Tabelle 3: Patientenalter und Krankheitsdauer

Die begleitende Medikation verteilte sich zum Zeitpunkt der ersten beziehungsweise zweiten Untersuchung wie in Tabelle 4 aufgeführt.

	NSAR		Prednisolon		Methotrexat		Cyclosporin		Azathioprin		Sulfasalazin		Gold	
	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2
n =	25	3	20	27	12	29	1	2	2	4	8	2	2	1

Tabelle 4: Medikation

Tabelle 5 gibt einen Überblick über den HLA-Status der eingeschlossenen Patienten.

HLA-DR1B	HLA-B27	HLA-DR3	HLA-DR4	HLA-DR6	HLA-DR10
13	3	5	20	7	1

n=49 (U2)

Tabelle 5: HLA-Status

3.2. Laborparameter

Zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung konnte eine Abnahme der allgemeinen Entzündungsparameter sowie des Rheumafaktors registriert werden (Tabelle 6). Der deutlichste Abfall fand sich dabei für das C-reaktive Protein von $20,1 \pm 23,3$ auf $9,0 \pm 12,7$ mg/l ($p < 0,001$) (Referenzbereich: ≤ 5 mg/l).

CRP [mg/l]		BSG [mm/1h]		Leukozyten [Gpt/l]		γ-Globulin [g/l]		Rheumafaktor positiv	
U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2	U1	U2
20,1	9,0	26	28	8,6	7,8	16,5	15,5		
± 23,3	± 12,7	± 19	± 24	± 2,6	± 3,5	± 3,9	± 3,7	n = 26	n = 24
(0,4-102)	(1-72,8)	(2-69)	(2-81)	(3,5-16,3)	(0,1 -7,1)	(10,1-27)	(8,8-25)		
p* =	< 0,001		0,59		< 0,05		< 0,05		0,72
* p-Wert U1 versus U2.									

Tabelle 6: Entzündungsparameter und Rheumafaktor initial und im Verlauf

3.3. Klinische Parameter

3.3.1. Handgelenke

Diese Daten wurden nur in der ersten Untersuchung erhoben und ausgewertet. Von den 98 Handgelenken zeigten sich 54,1% (n=53) der Gelenke druckschmerzhaft, wobei der Schmerz entweder dorsal und/oder radial und/oder ulnar angegeben wurde. Bei 36,7% (n=36) der Gelenke fand sich eine Schwellung. Das gleichzeitige Vorliegen beider Parameter ließ sich in 29,6% (n=29) nachweisen (Abbildung 7).

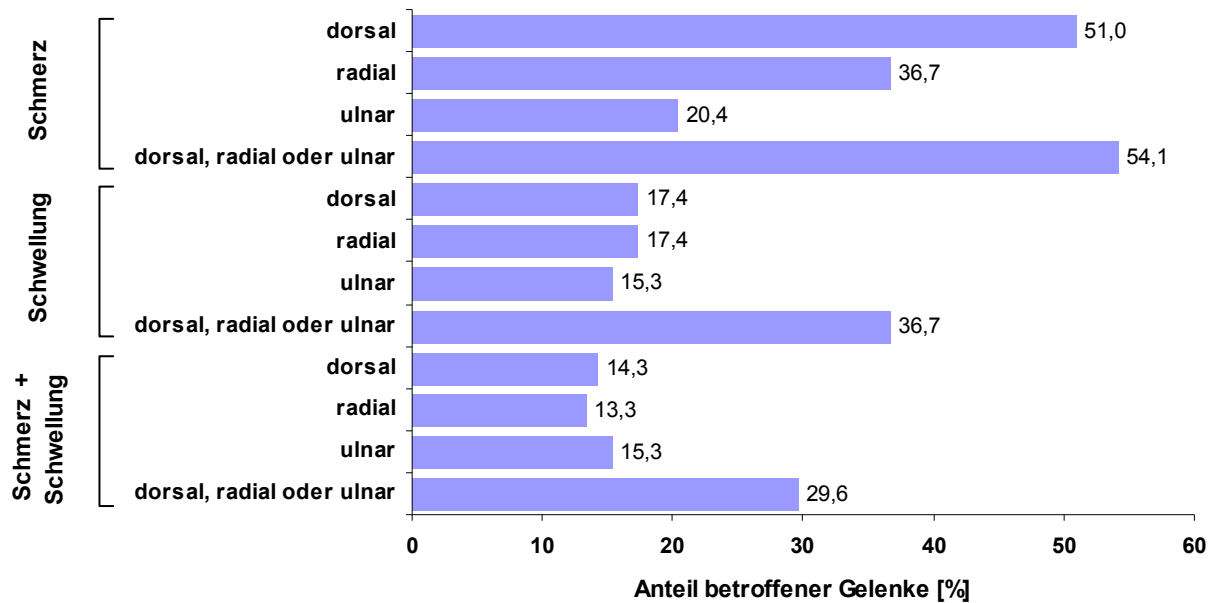


Abbildung 7: Klinische Parameter (Handgelenke; n=98); initiale Untersuchung.

3.3.2. Fingergelenke

Von den 1372 untersuchten Gelenken waren bei der initialen Untersuchung 25,5% (n=350) druckschmerzhaft, bei der Verlaufsuntersuchung sank der Anteil signifikant auf 15,7% (n=215) ($p < 0,001$). Der Anteil geschwollener Gelenke betrug initial 19,6% (n=269), zwei Jahre später waren es 19,2% (n=263) ($p = 0,774$). Der Anteil der Gelenke, die sowohl Druckschmerzhaftigkeit als auch Schwellung aufwiesen, verringerten sich von 13,7% (n=188) auf 8,2% (n=113) ($p < 0,001$). Es zeigte sich bei allen untersuchten Parametern eine Abnahme im Verlauf, wobei die Veränderungen für Druckschmerz und die Kombination aus Druckschmerz und Schwellung signifikant waren ($p < 0,001$) (Abbildung 8).

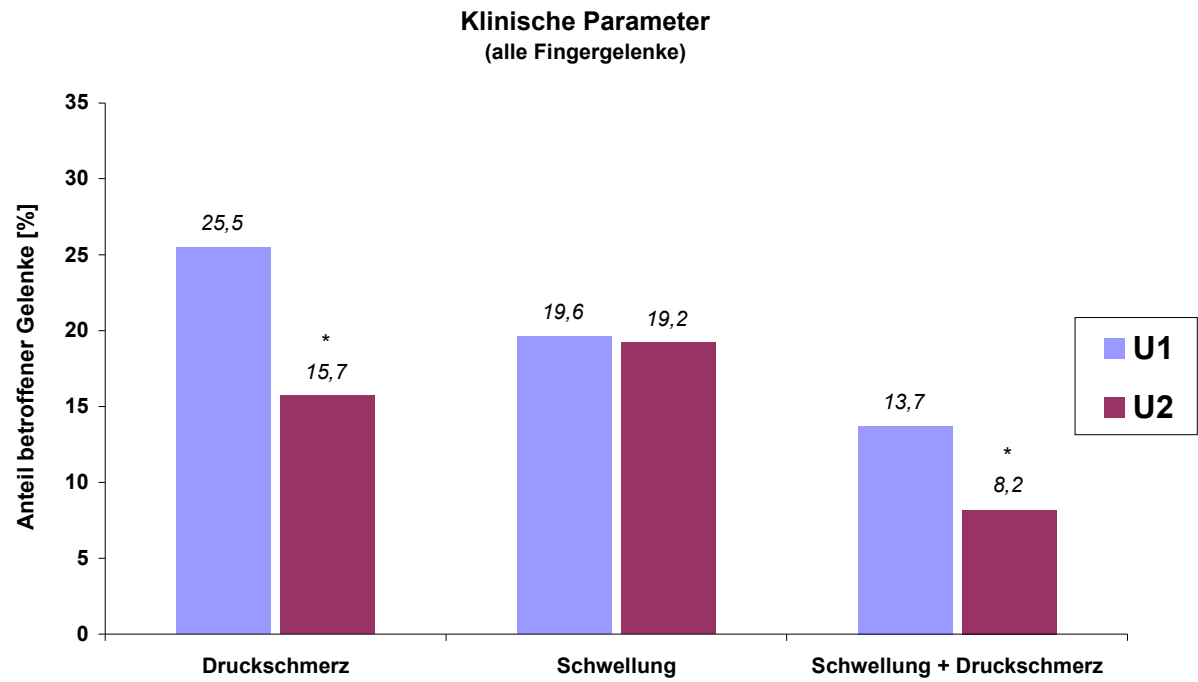


Abbildung 8: Klinische Parameter (alle Fingergelenke; n=1372). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0,001$ (U1 versus U2).

Die Abbildungen 4 - 6 zeigen die klinischen Parameter jeweils für MCP-, PIP- und DIP-Gelenke.

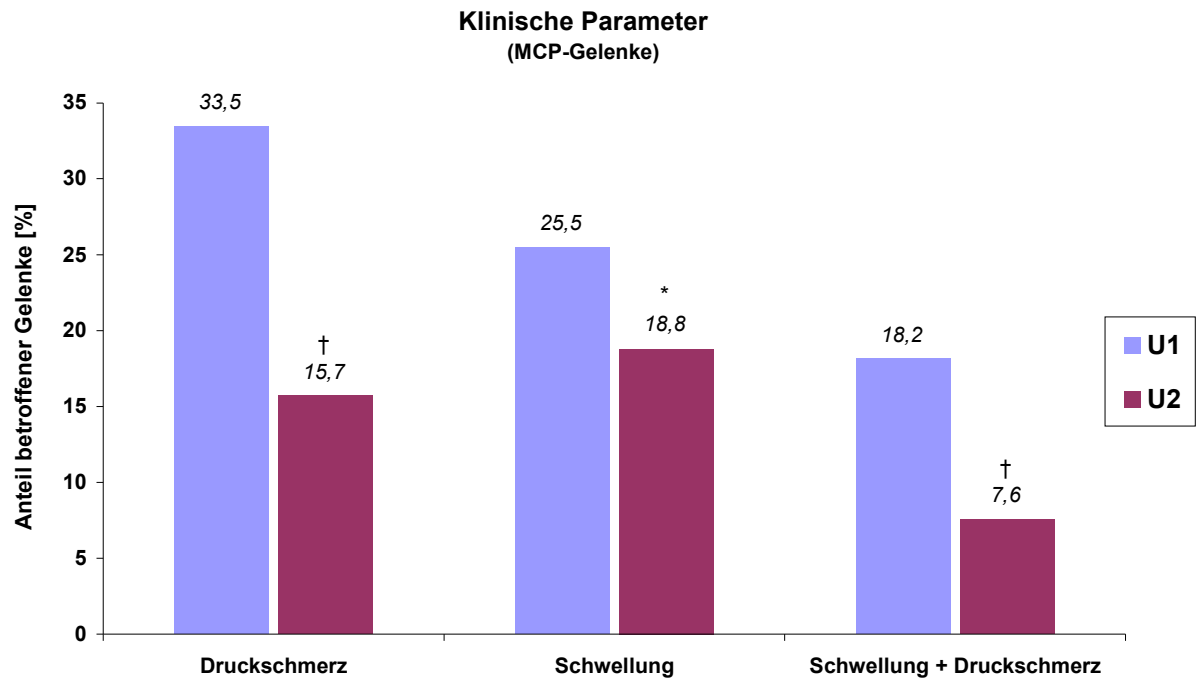


Abbildung 9: Klinische Parameter (MCP-Gelenke; n=490). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0.05$, † $p < 0,001$ (jeweils U1 versus U2).

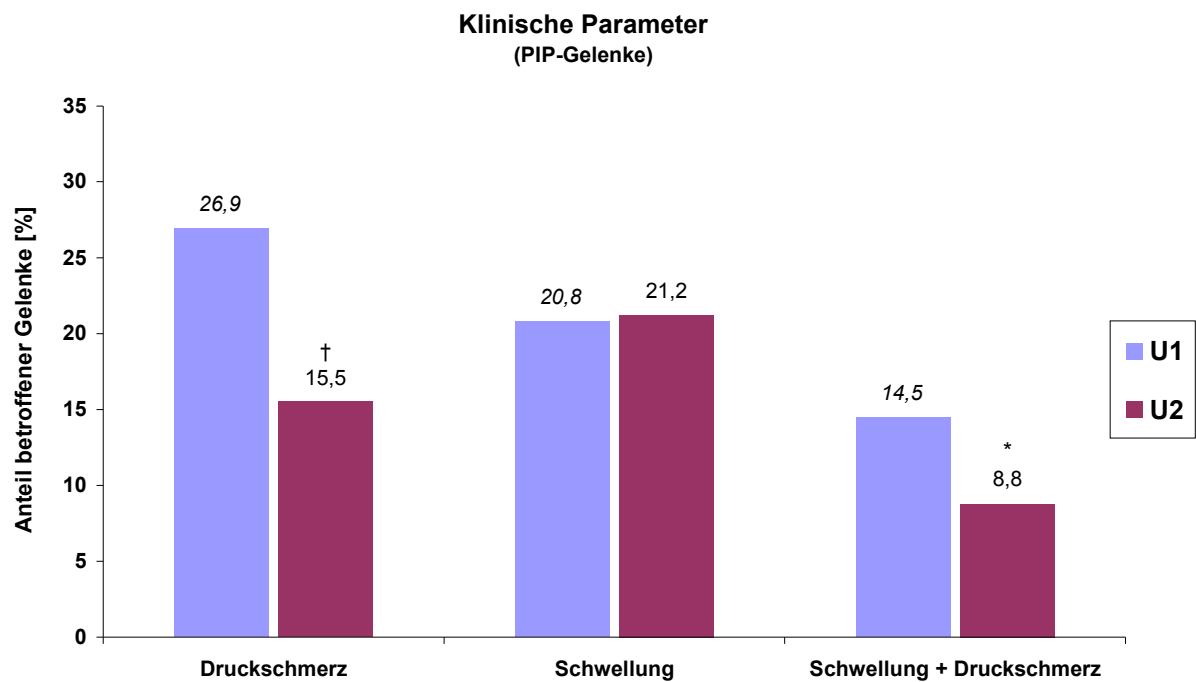


Abbildung 10: Klinische Parameter (PIP-Gelenke; n=490). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0.05$, † $p < 0,001$ (jeweils U1 versus U2).

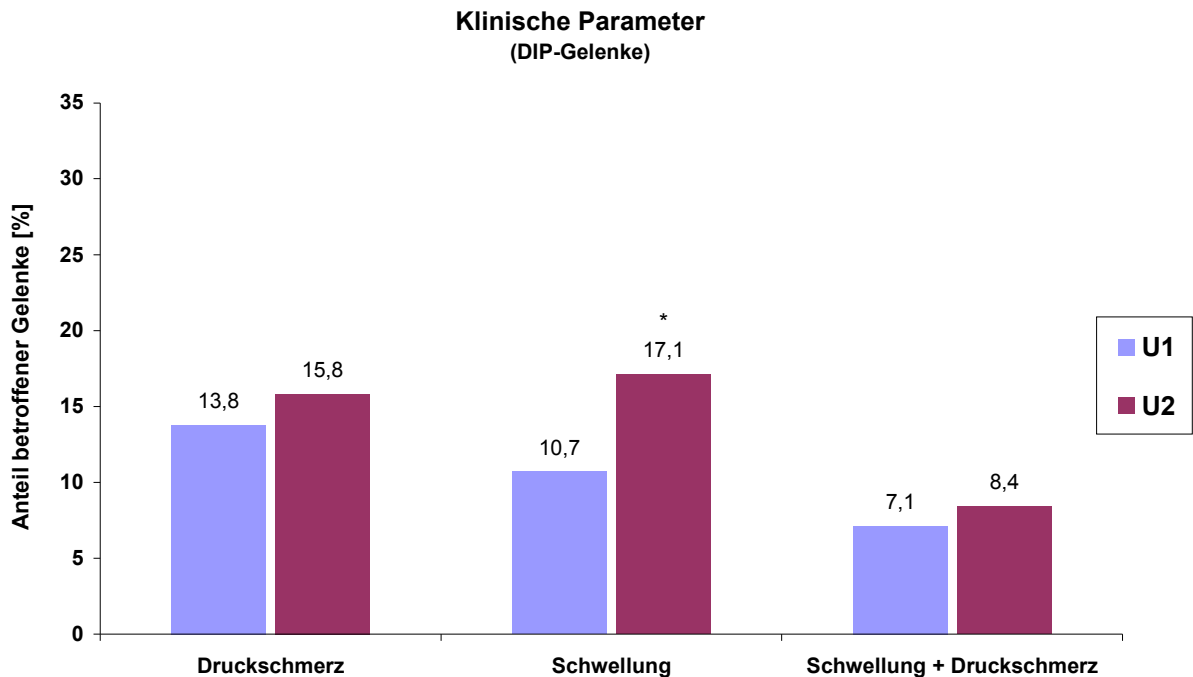


Abbildung 11: Klinische Parameter (DIP-Gelenke; n=392). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0.05$ (U1 versus U2).

3.4. Sonographische Parameter

3.4.1. Handgelenke

Bei allen an den Handgelenken dargestellten Synovitiden war im Verlauf eine Abnahme zu sehen. Anfangs waren 63,3% (n=62) der Gelenke von einer palmaren, dorsalen, radialen oder ulnaren Synovitis betroffen. Zwei Jahre später waren noch 47,9% (n=46) betroffen ($p=0,045$) (Abbildung 12). Für die Tenosynovitiden fand sich für die kombinierte Lokalisation im Bereich des M. extensor carpi ulnaris, M. flexor carpi radialis und der Streckersehnenloge initial ein Anteil von 38,8% (n=38), der im Verlauf auf 26,0% (n=25) tendenziell abfiel, ohne dass dieser Unterschied statistische Signifikanz aufwies ($p=0,127$) (Abbildung 12). Im Bereich der Beugersehnenloge fanden sich mit 14,3% (n=14) und 13,5% (n=13) Tenosynovitiden im Verlauf keine relevanten Veränderungen ($p=0,999$). Knöchernerne Läsionen am Proc. Styloideus wurden als Gelenkkonturunregelmäßigkeit initial nur in 0,98% (n=1) gefunden. Im Verlauf ließ sich dieser Befund an keinem Gelenk sicher erheben (Abbildung 12).

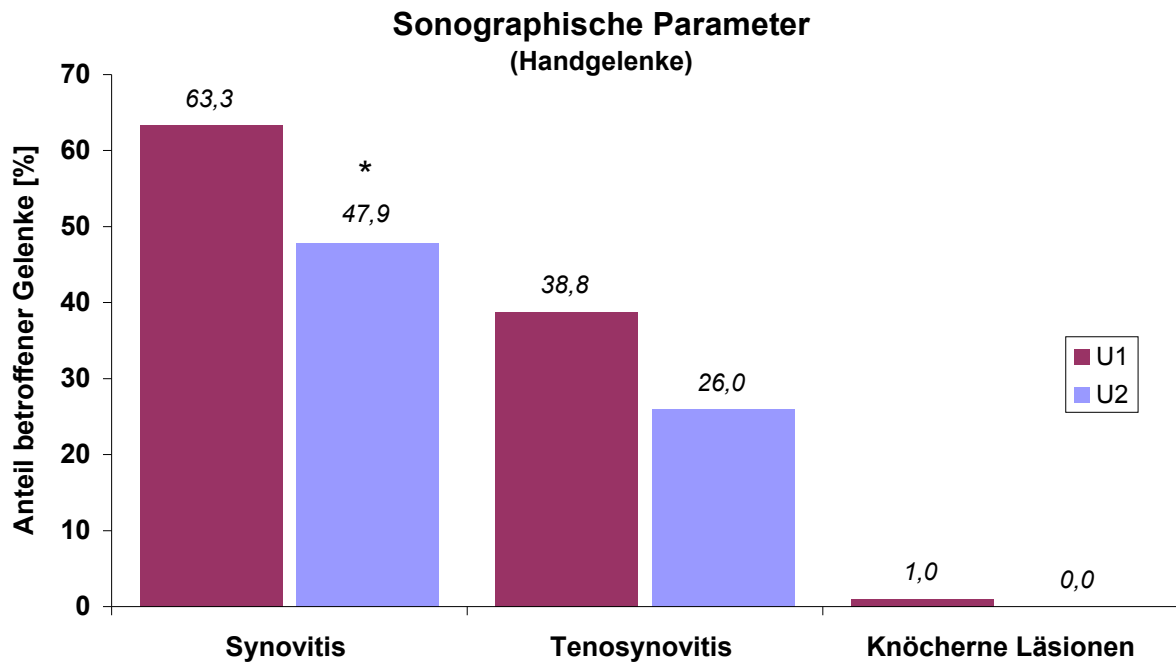


Abbildung 12: Übersicht sonographischer Parameter (Handgelenke; n=98). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0,05$ (U1 versus U2).

Weitere Details über die Verteilung der beschriebenen pathologischen Befunde sind in Abbildung 13 wiedergegeben.

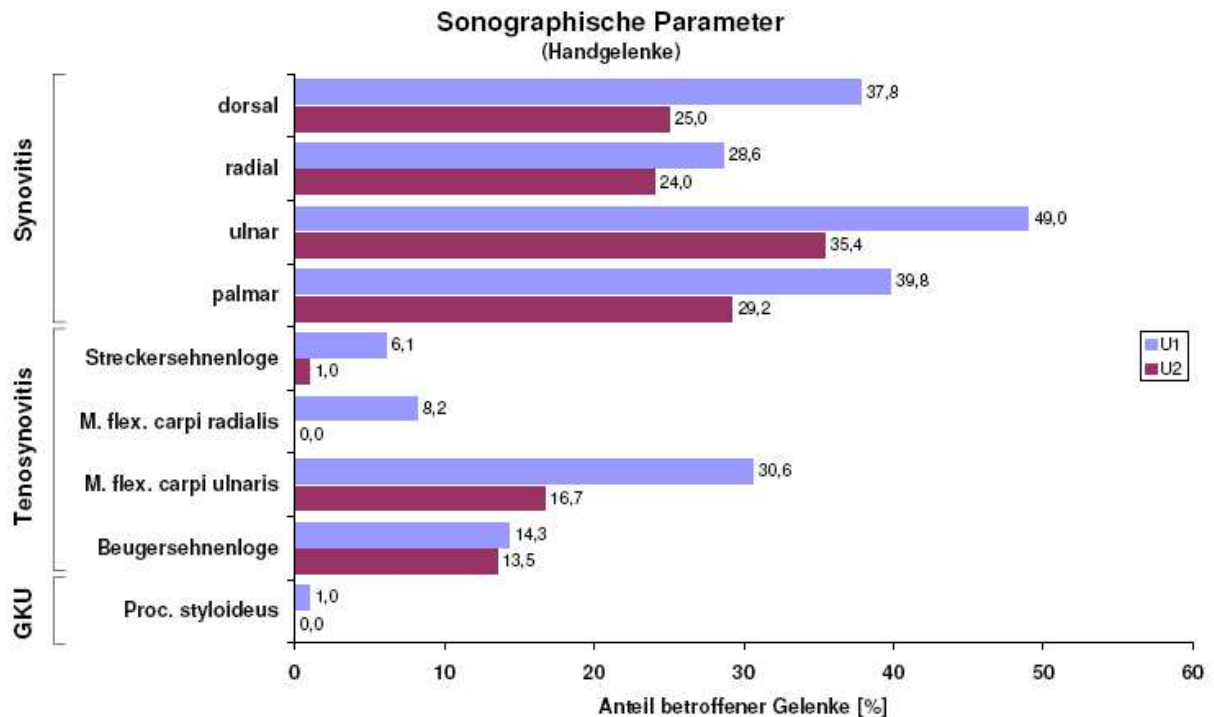


Abbildung 13: Übersicht sonographischer Parameter (Handgelenke n=98). GKU = Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0,05$ (U1 versus U2).

3.4.2. Fingergelenke

Bei den sonographisch dorsal und/oder palmar erfassten Synovitiden sank die Häufigkeit pathologischer Befunde von 49,5% (n=679) auf 25,4% (n=349) der Fingergelenke ($p < 0,001$) (Abbildung 14). Ebenso zeigte sich eine Abnahme der Tenosynovitiden der Flexorensehnen von 7,1% (n=98) auf 3,6% (n=49) ($p < 0,001$), während für die Tendinitiden der Extensorensehnen ein Anstieg von 1,5% (n=21) auf 2,6% (n=36) ($p < 0,05$) zu beobachten war (Abbildung 14). Eine signifikante Progredienz zeigte sich für den Nachweis von Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, die initial bei 6,9% (n=94) und im Verlauf bei 14,3% (n=196) der Gelenke zu finden waren ($p < 0,001$) (Abbildung 14).

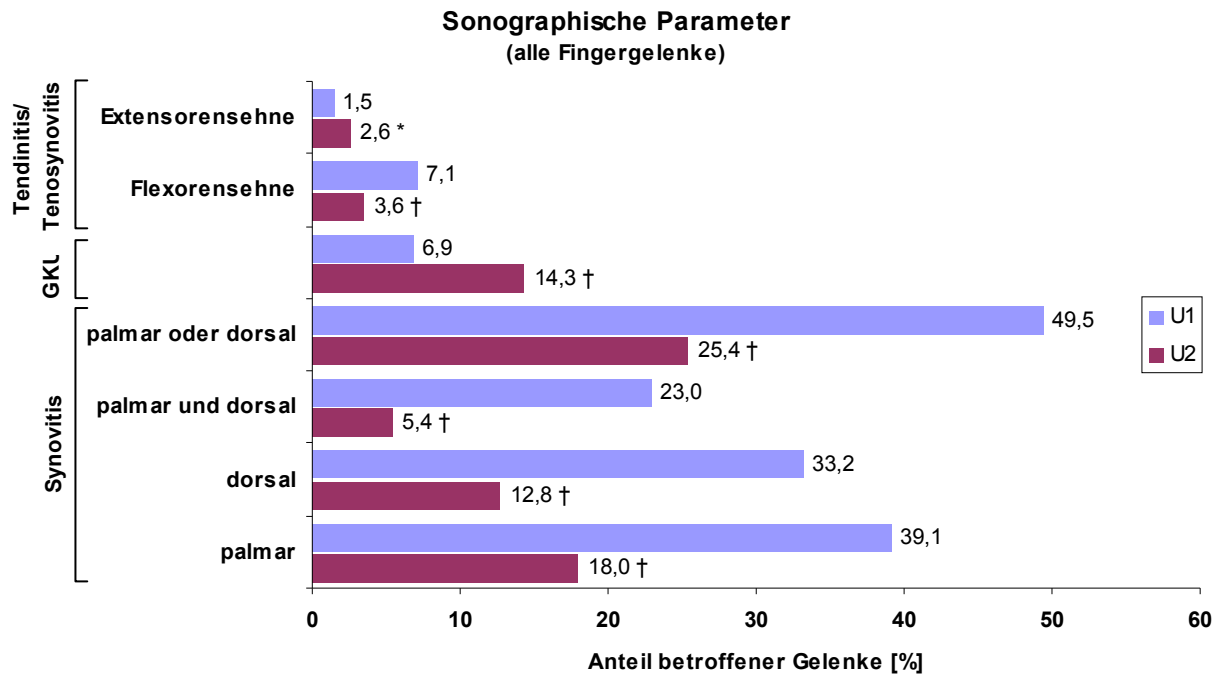


Abbildung 14: Sonographische Parameter (alle Fingergelenke n=1372). GKL = Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0,05$, † $p < 0,001$ (jeweils U1 versus U2).

Die Abbildungen 10 - 12 zeigen die sonographischen Parameter jeweils für MCP-, PIP- und DIP-Gelenke.

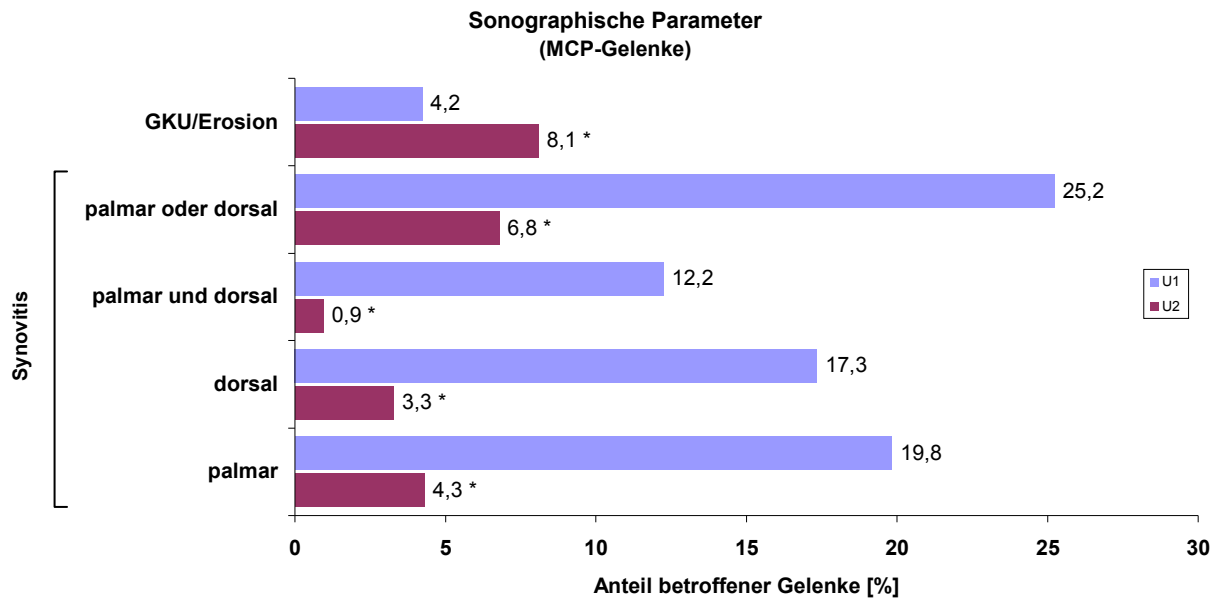


Abbildung 15: Sonographische Parameter (MCP-Gelenke; n=490). GKU = Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0,001$ (U1 versus U2).

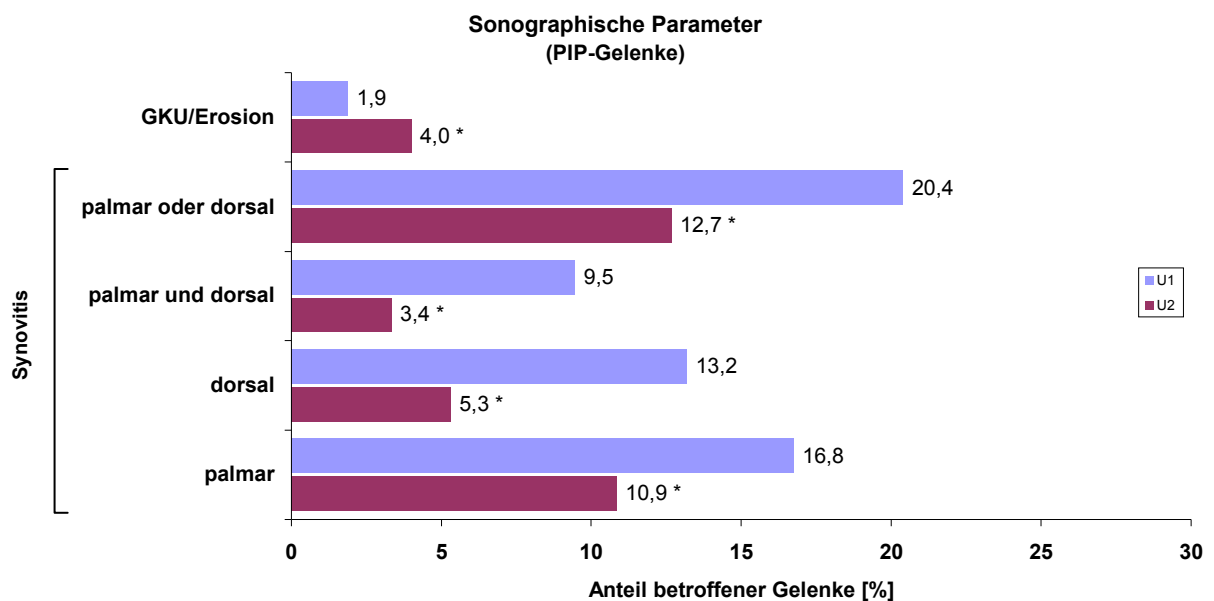


Abbildung 16: Sonographische Parameter (PIP-Gelenke; n=490). GKU = Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0,001$ (U1 versus U2).

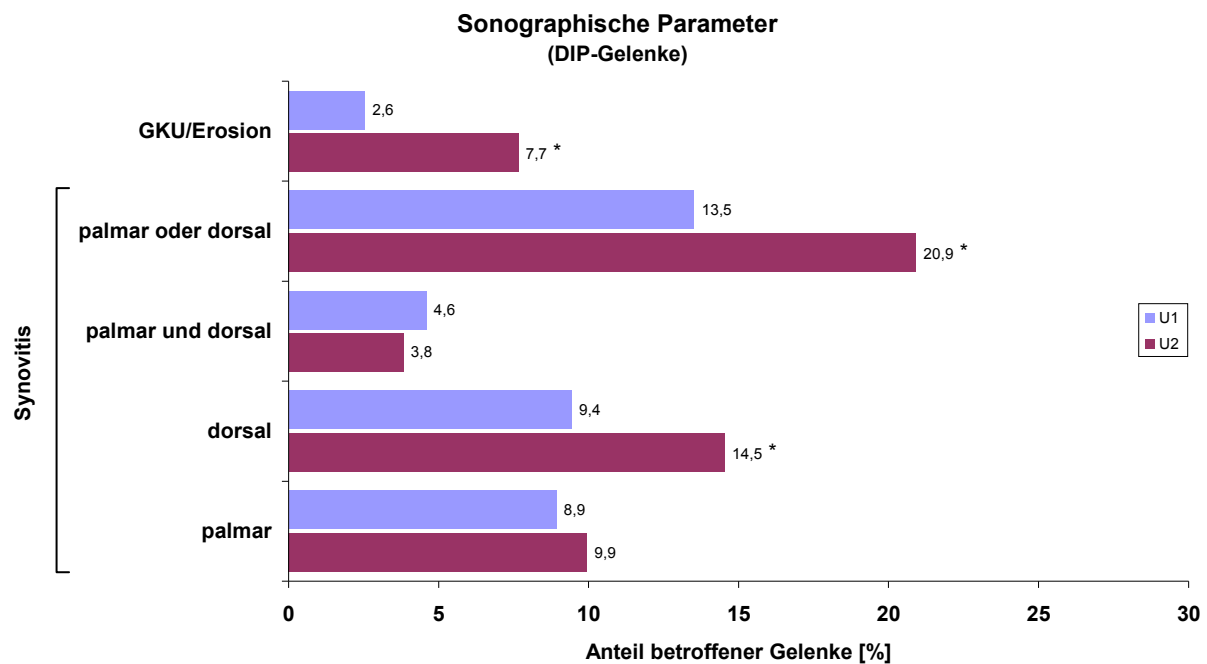


Abbildung 17: Sonographische Parameter (DIP-Gelenke; n=392). GKU = Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufs-Untersuchung. *p<0,001 (U1 versus U2).

3.5. Radiologische Parameter

3.5.1. Handgelenke

Hier liegen die Daten aus der initialen Untersuchung vor. An allen Handgelenken wurden keine Weichteilschwellungen befundet. Eine gelenknahe Demineralisation zeigte sich an 18,4% (n=18) und Erosionen an 11,5% (n=11) der Handgelenken.

3.5.2. Fingergelenke

Radiologisch konnte eine deutliche Abnahme sowohl für den Befund einer Weichteilschwellung von 6,5% (n=89) auf 3,5% (n=48) (p<0,001), als auch für die Weichteilverbreiterung von 7,0% (n=96) auf 5,5% (n=75) (p<0,001) beobachtet werden (Abbildung 18). Für knöchernerne Läsionen fand sich hingegen eine Progredienz: Zeichen der gelenknahe Demineralisation wurden initial bei 23,3% (n=320) der Fingergelenke gesehen, während im Verlauf ein signifikanter Anstieg auf 31,5% (n=432) (p<0,001) verzeichnet wurde (Abbildung 18). Gleichzeitig nahm die Häufigkeit von Erosionen von

5,8% (n=80) auf 7,1% (n=97) ($p<0,05$) und die von zytoiden Aufhellungen deutlich von 12,0% (n=164) auf 18,3% (n=251) ($p<0,001$) zu, während sich für Gelenkspaltverschmälerungen keine relevanten Veränderungen fanden (Abbildung 18).

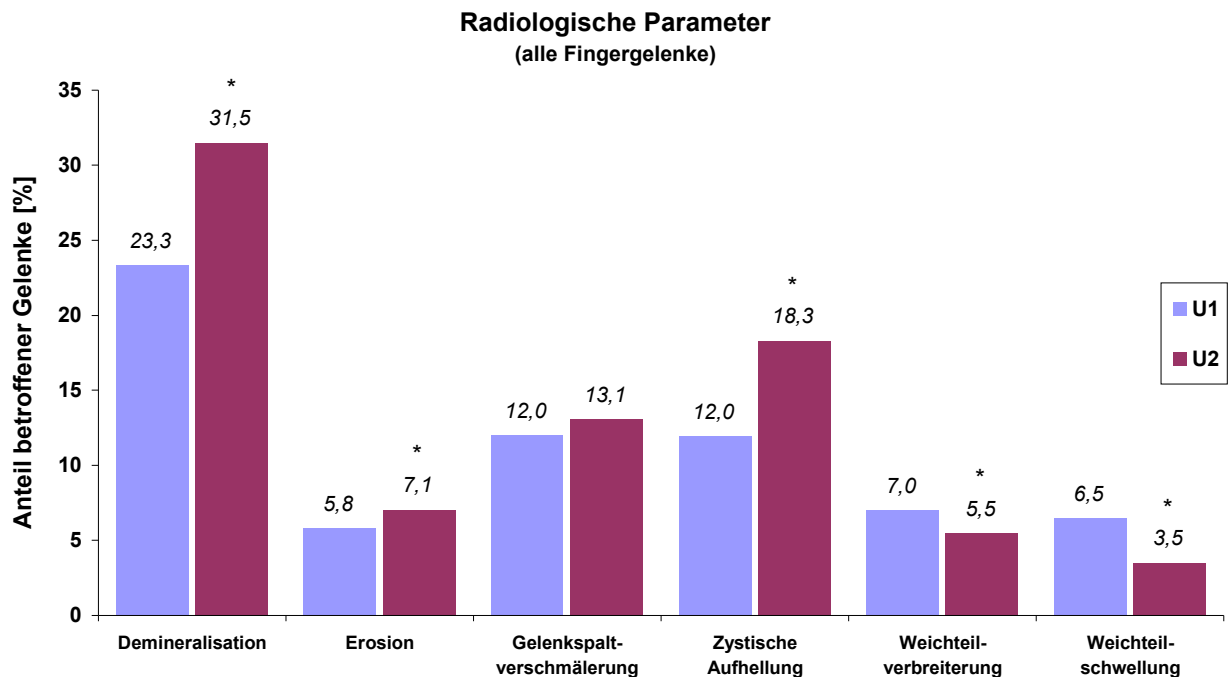


Abbildung 18: Radiologische Parameter (alle Fingergelenke; n=1372). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p<0,05$, † $p<0,001$ (jeweils U1 versus U2).

Die Abbildungen 14 - 16 zeigen die radiologischen Parameter jeweils für MCP-, PIP- und DIP-Gelenke.

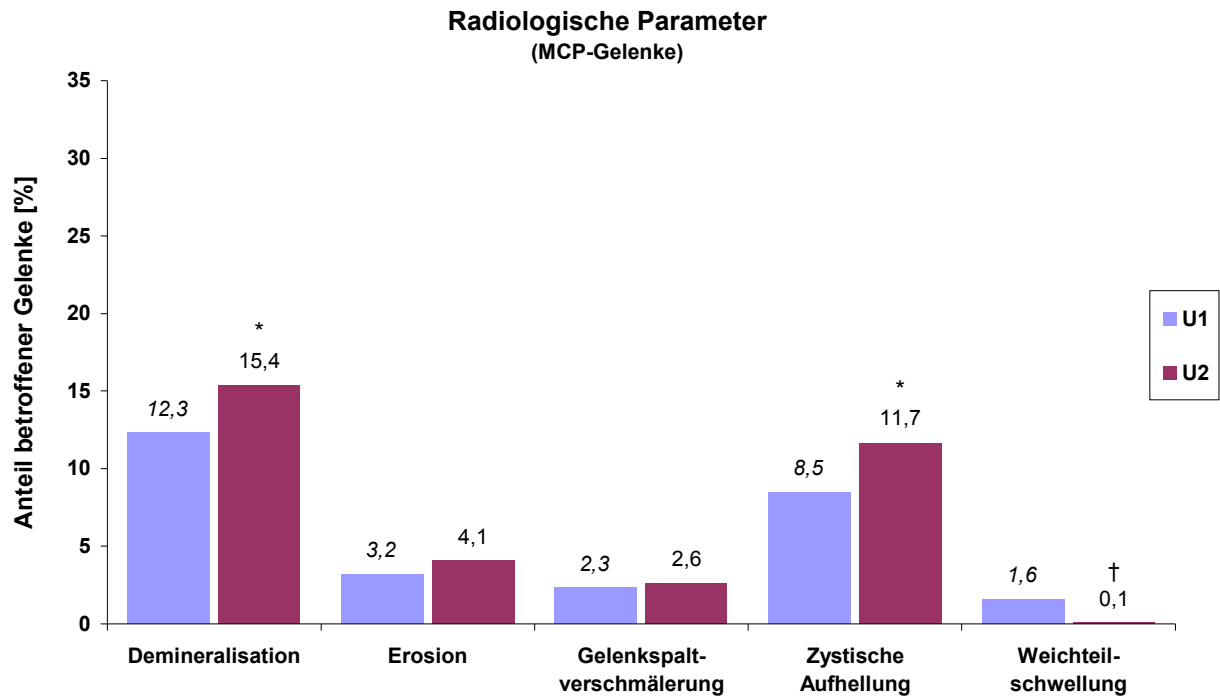


Abbildung 19: Radiologische Parameter (MCP-Gelenke; n=490). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0,05$, † $p < 0,001$ (jeweils U1 versus U2).

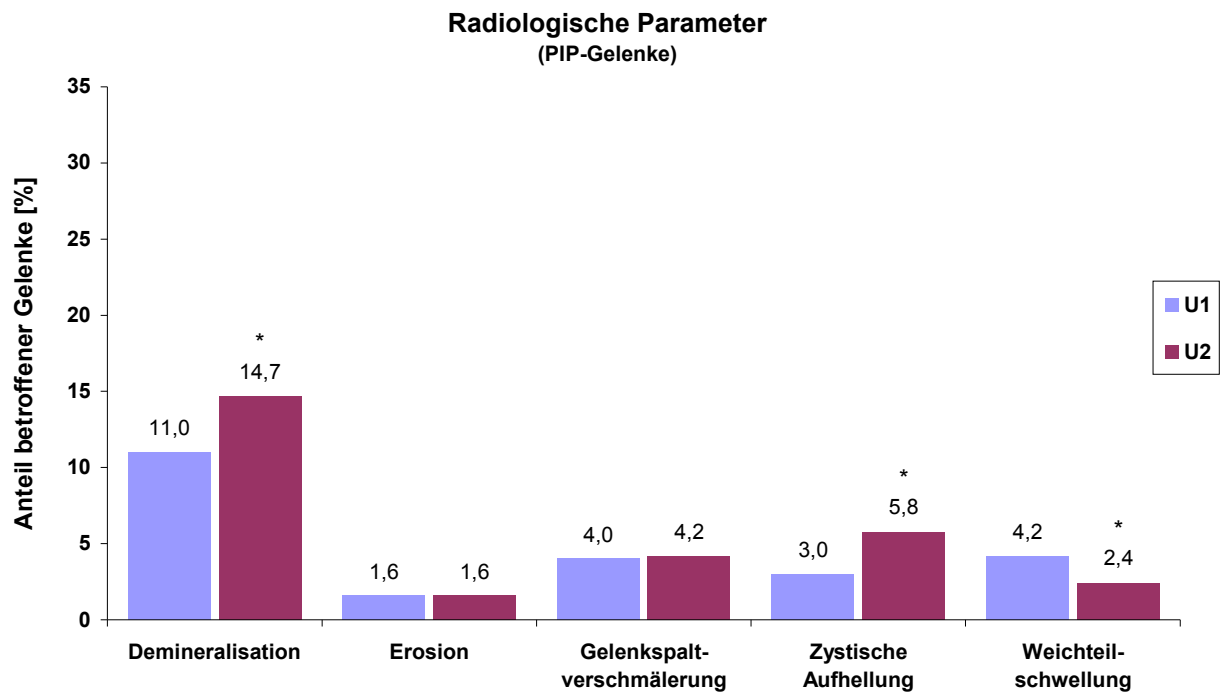


Abbildung 20: Radiologische Parameter (PIP-Gelenke; n=490). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0,001$ (U1 versus U2).

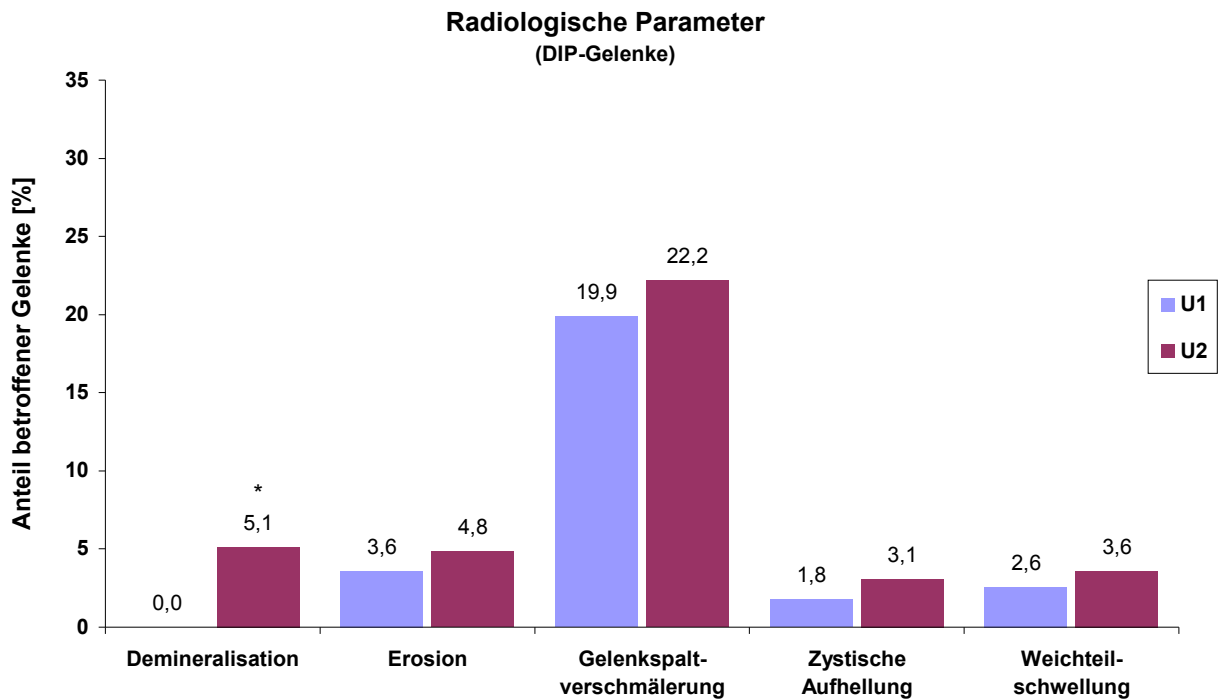


Abbildung 21: Radiologische Parameter (DIP-Gelenke; n=392). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung. * $p < 0,001$ (U1 versus U2).

3.6. Methodenvergleich

3.6.1. Sonographie und klinische Befunde

Für die Untersuchung der *Handgelenke* fand sich eine gute Korrelation zwischen einer sonographisch nachgewiesenen Handgelenkssynovitis (palmar, dorsal, ulnar oder radial) und einer Druckschmerzhaftigkeit ($r=0,275$; $p=0,006$). Auch für die klinischen Schwellungen findet sich ein ähnlich guter Zusammenhang mit den Synovitiden ($r=0,273$; $p=0,006$). Sonographisch wurden in der initialen Untersuchung mehr pathologische Befunde (Synovitiden in 63,3%) als klinisch (Druckschmerz in 54,1%, Schwellung in 36,7%) beobachtet.

Bei den *Fingergelenken* zeigt sich ein guter Zusammenhang zwischen der sonographischen Darstellung der Synovitiden und den klinischen Parametern (Abbildung 23 Abbildung 22). Für die initiale Untersuchung fand sich eine gute Korrelation für sonographisch erfasste Synovitiden (palmar und/oder dorsal) und

Druckschmerz ($r=0,300$; $p<0,001$), Schwellung ($r=0,293$; $p<0,001$) sowie die Kombination aus Druckschmerz und Schwellung ($r=0,229$; $p<0,001$) (Abbildung 22). Die gleiche Tendenz ist auch im Verlauf für den Zusammenhang von Synovitiden (palmar und/oder dorsal) und Druckschmerz ($r=0,144$; $p<0,001$), Schwellung ($r=0,227$; $p<0,001$) und die Kombination aus beiden ($r=0,190$; $p<0,001$) zu beobachten (Abbildung 22). Die Sonographie deckt dabei wesentlich mehr pathologische Befunde auf als die klinische Untersuchung: eine Synovitis wurde in der initialen Untersuchung an 49,5% ($n=679$) der Gelenke gesehen, wohingegen Schwellungen nur bei 19,6% ($n=269$) und Druckschmerzhaftigkeit nur bei 25,5% ($n=350$) der Gelenke gefunden wurden (p jeweils $<0,001$) (Abbildung 22). Im Verlauf wurden bei 25,4% ($n=349$) sonographische Zeichen einer Synovitis gefunden, wobei 19,2% ($n=263$) der Gelenke klinisch geschwollen und 15,7% ($n=215$) druckschmerzhaft waren (p jeweils $<0,001$) (Abbildung 22).

Weitere Details zur Korrelation von sonographischen Zeichen einer Synovitis in unterschiedlichen Lokalisationen und verschiedenen klinischen Parametern sind in Abbildung 23 und Abbildung 24 dargestellt.

Sonographie - Klinik

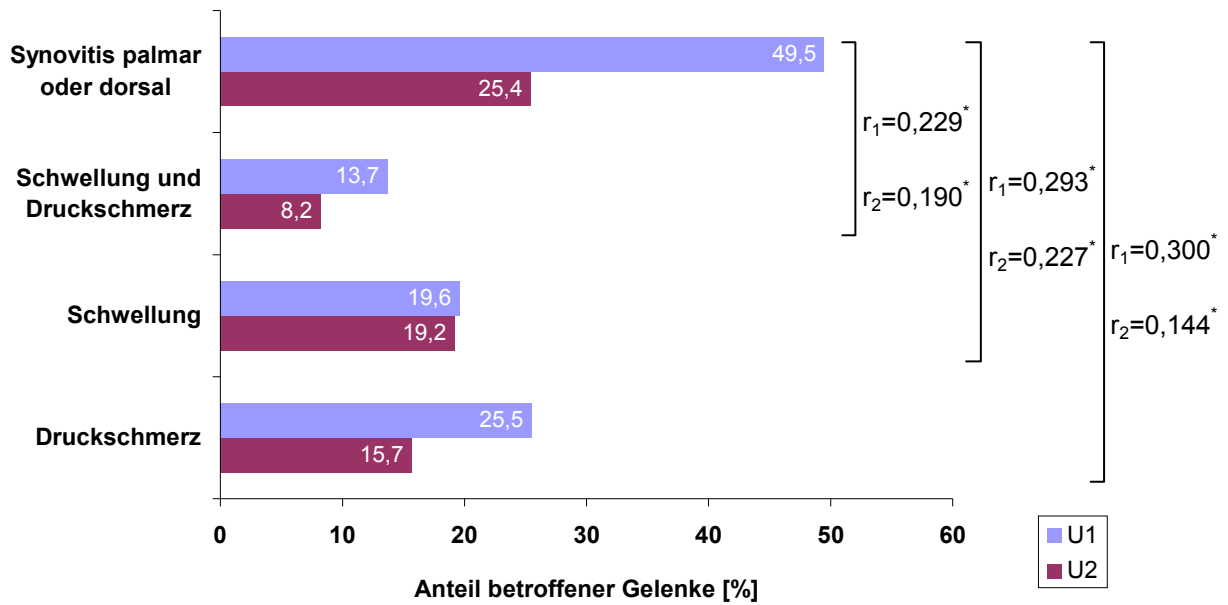


Abbildung 22: Vergleich pathologischer Ultraschallbefunde (Synovitis palmar oder dorsal) mit klinischen Parametern (alle Fingergelenke; n=1372). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung, r = Korrelationskoeffizient nach Spearman (Synovitis und klinische Parameter) für U1 (r1) und U2 (r2); *p<0,001.

Sonographie - Klinik

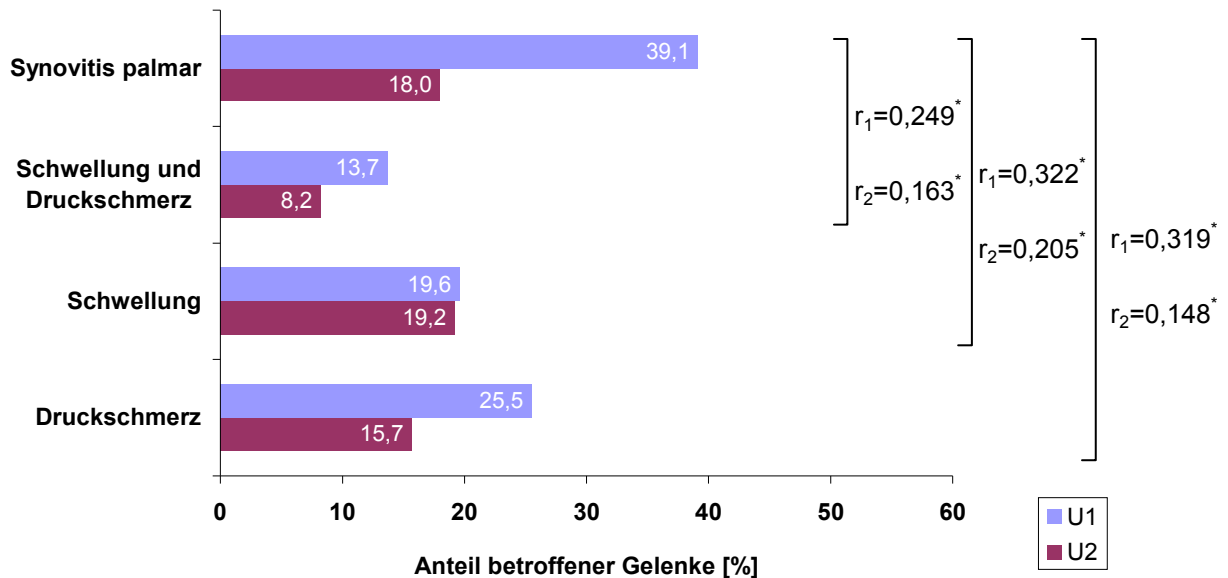


Abbildung 23: Vergleich pathologischer Ultraschallbefunde (Synovitis palmar) mit klinischen Parametern (alle Fingergelenke; n=1372). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung, r = Korrelationskoeffizient nach Spearman (Synovitis und klinische Parameter) für U1 (r1) und U2 (r2); *p<0,001.

Sonographie - Klinik

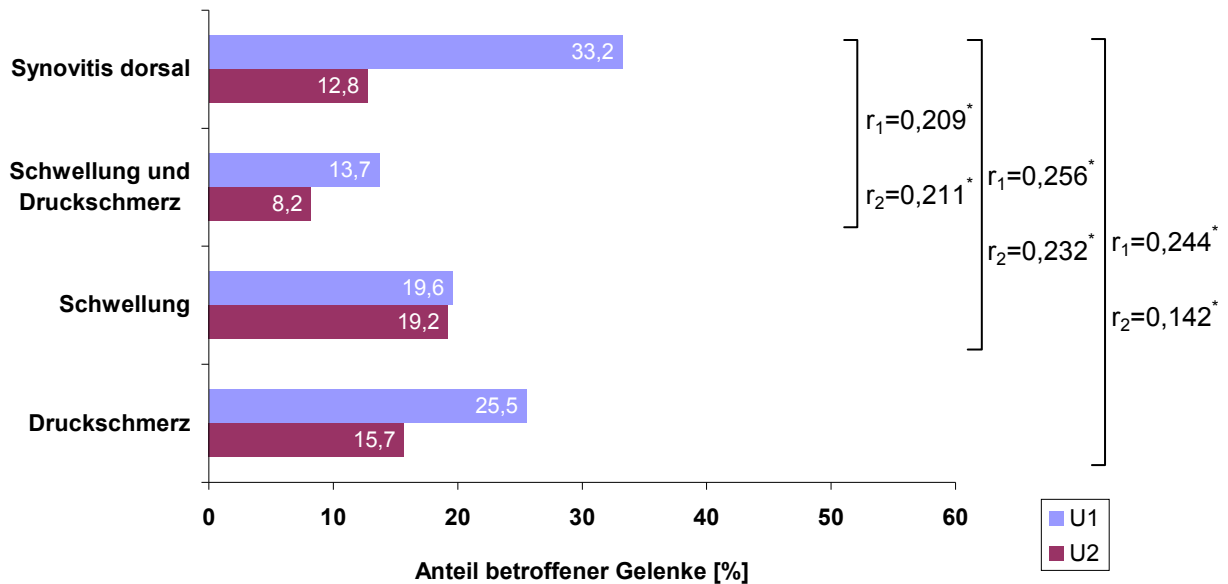


Abbildung 24: Vergleich pathologischer Ultraschallbefunde (Synovitis dorsal) mit klinischen Parametern (alle Fingergelenke; n=1372). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung, r = Korrelationskoeffizient nach Spearman (Synovitis und klinische Parameter) für U1 (r1) und U2 (r2); *p<0,001.

3.6.2. Radiologische und klinische Befunde

Bei den *Handgelenken* sind in der ersten Untersuchung radiologisch keine Weichteilschwellungen beschrieben worden, deswegen ist eine statistische Analyse im Vergleich mit klinischen Befunden nicht möglich.

Für die *Fingergelenke* fanden sich in der klinischen Beurteilung insgesamt mehr pathologische Befunde als in der radiologischen Untersuchung (Abbildung 25). In der Analyse zeigte sich für die initiale Untersuchung insbesondere eine gute Übereinstimmung für pathologische Befunde von radiologischer Weichteilschwellung und klinischer Gelenkschwellung (r=0,243; p<0,001), wobei mit der klinischen Befunderhebung mehr pathologische Befunde erhoben wurden (Abbildung 25). Zudem zeigte sich eine Korrelation zwischen radiologischer Weichteilschwellung und Druckschmerz (r=0,111; p<0,001) beziehungsweise der Kombination aus klinischer

Gelenkschwellung und Druckschmerz ($r=0,122$; $p<0,001$). Diese Korrelationen ließen sich auch für die Verlaufsuntersuchungen bestätigen ($r=0,220$ für radiologische Weichteilschwellung und klinische Gelenkschwellung; $r=0,103$ für radiologische Weichteilschwellung und Druckschmerz; $r=0,159$ für radiologische Weichteilschwellung und Kombination aus Gelenkschwellung/Druckschmerz; p jeweils $<0,001$). Für radiologische Weichteilverbreiterungen zeigte sich in der ersten Untersuchung ein Zusammenhang mit einer klinischen Gelenkschwellung ($r=0,136$; $p=0,003$), der sich für die Verlaufsuntersuchung nicht bestätigte ($r=0,071$; $p=0,115$). Radiologische Weichteilverbreiterungen korrelierten hingegen in beiden Untersuchungen mit einem Kombinationsbefund aus Gelenkschwellung und Druckschmerz ($r=0,141$, $p=0,002$ beziehungsweise $r=0,093$ $p=0,04$). Ebenso fand sich ein Zusammenhang zwischen radiologischen Erosionen und Gelenkschwellungen ($r=0,183$; $p<0,001$) beziehungsweise die Kombination aus Gelenkschwellung und Druckschmerz ($r=0,109$; $p<0,001$) für die initiale Untersuchung und für die Verlaufsuntersuchung ($r=0,140$ beziehungsweise $r=0,093$; p jeweils $<0,001$). Für die weiteren radiologischen und klinischen Parameter ergab die statistische Analyse keine signifikanten Assoziationen.

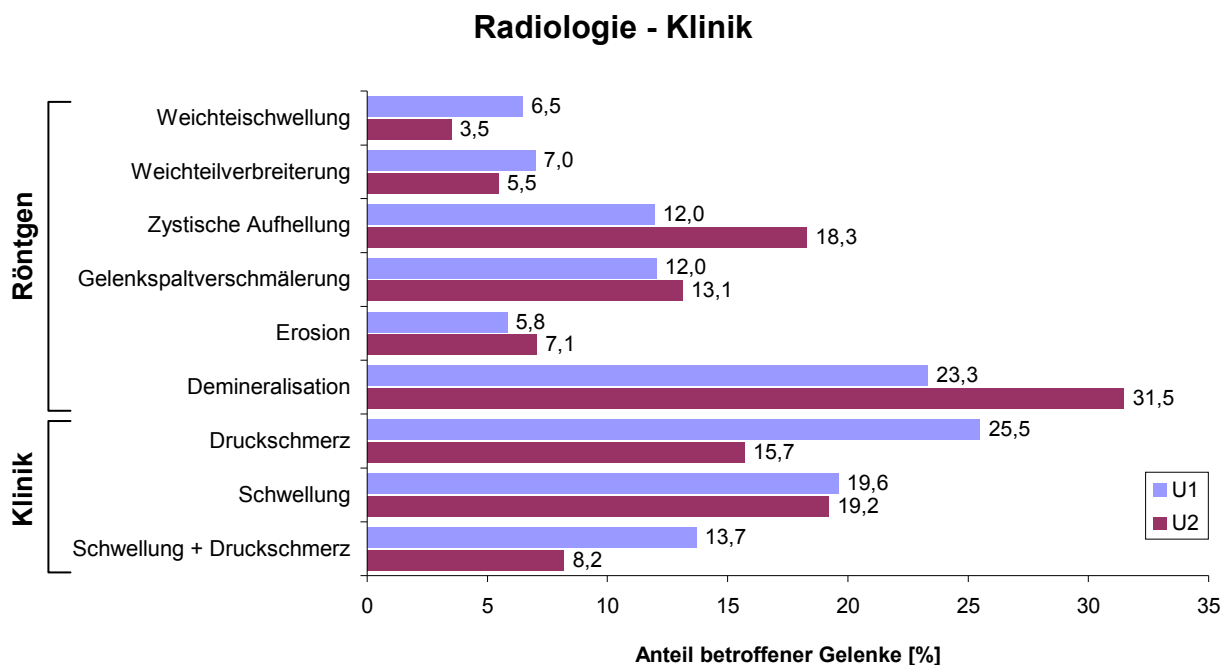


Abbildung 25: Vergleich pathologischer radiologischer und klinischer Befunde (alle Fingergelenke; $n=1372$). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung.

3.6.3. Sonographische und radiologische Befunde

An den *Handgelenken* führt die statistische Vergleichsanalyse bezüglich der Weichteilläsionen aufgrund der wenigen pathologischen Befunde im Röntgen zu keinen signifikanten Ergebnissen. Umgekehrt ist der Vergleich der Knochenläsionen nicht möglich, da hier zu wenig pathologische Befunde mittels Ultraschall erhoben wurden.

Für die *Fingergelenke* ergab die Analyse insbesondere einen guten Zusammenhang für die Parameter sonographische Synovitis (palmar und/oder dorsal) und radiologische Weichteilschwellung ($r=0,219$; $p<0,001$) zum ersten Untersuchungszeitpunkt. Sonographisch ließen sich jedoch deutlich mehr pathologische Befunde nachweisen als radiologisch (49,5% versus 6,5% der Gelenke; $p<0,001$). Ähnliche Ergebnisse fanden sich für die Verlaufsuntersuchung, in der 25,4% beziehungsweise 3,5% pathologische Befunde erhoben wurden ($p<0,001$), wobei ebenfalls eine gute Korrelation für die beiden Parameter bestand ($r=0,217$; $p<0,001$) (Abbildung 26).

Auch für die mit beiden Methoden erfassten knöchernen Läsionen zeigt sich eine positive Korrelation zwischen den sonographischen Gelenkkonturunregelmäßigkeiten/Erosionen und den radiologischen Erosionen für beide Untersuchungen ($r=0,216$ beziehungsweise $r=0,188$; p jeweils $<0,001$) (Abbildung 26). Dabei wurden mit der Ultraschalluntersuchung jeweils mehr pathologische Befunde als mit der radiologischen Untersuchung gefunden, wobei im Verlauf auch eine deutlichere Zunahme zu beobachten war (6,9% versus 5,8% beziehungsweise 14,3% versus 7,1%) (Abbildung 26). Für den radiologischen Nachweis von Zysten, Gelenkspaltverschmälerungen oder Demineralisationszeichen konnte nur für die Verlaufsuntersuchung eine Korrelation mit dem Nachweis sonographischer Gelenkkonturunregelmäßigkeiten/Erosionen beobachtet werden ($r=0,222$, $r=0,131$ und $r=0,131$, p jeweils $<0,001$) (Abbildung 26).

Der Vergleich zwischen Gelenkkonturunregelmäßigkeiten und anderen für Knochenläsionen typischen, radiologischen Zeichen zeigte in der statistischen Analyse keine relevanten Assoziationen (Abbildung 26).

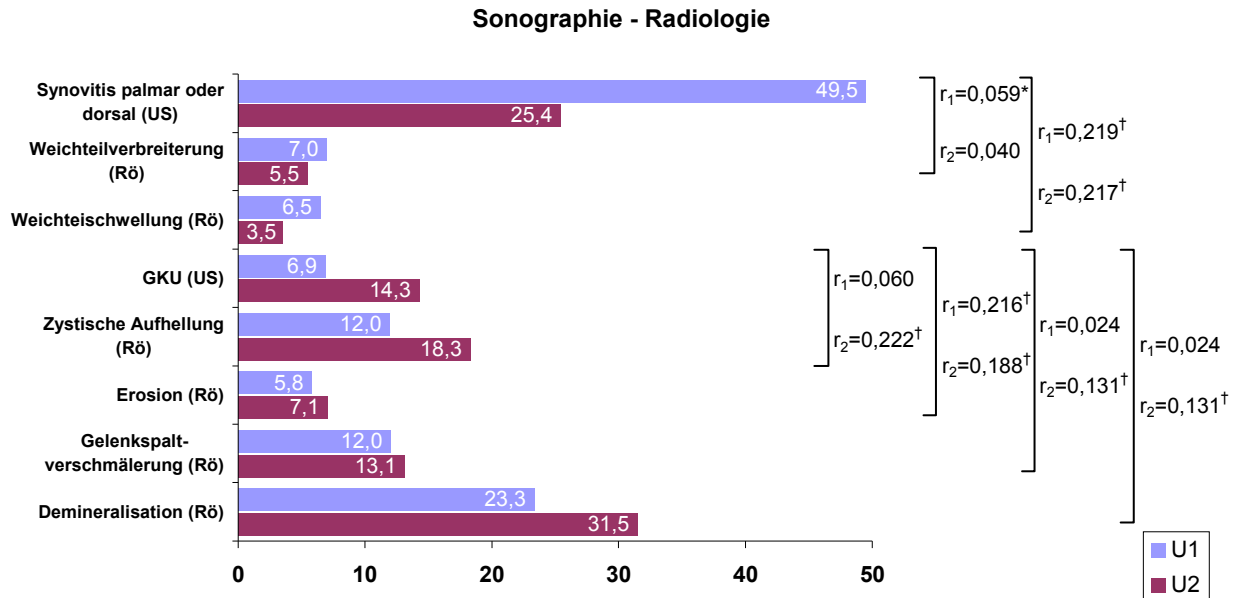


Abbildung 26: Anteil pathologischer Befunde – Vergleich zwischen Sonographie und konventioneller Radiologie (alle Fingergelenke; n=1372). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung; GKU = Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, r = Korrelationskoeffizient nach Spearman für U1 (r1) und U2 (r2); *p<0,05, † p<0,001.

3.6.4. Vergleich von Weichteil- und Knochenzeichen

Die relevanten sonographischen und radiologischen Parameter wurden für Weichteilzeichen in Abbildung 27 und für Knochenzeichen in Abbildung 28 entsprechenden klinischen Befunden gegenübergestellt.

Weichteilzeichen

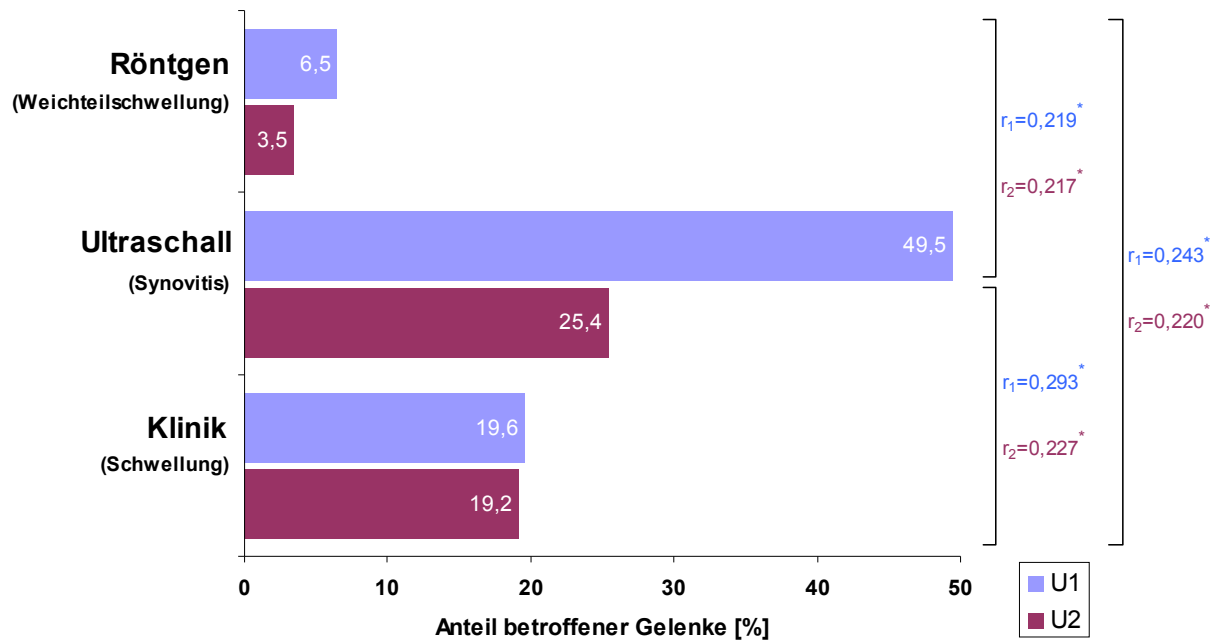


Abbildung 27: Ausgewählte radiologische, sonographische und klinische Parameter (Weichteilzeichen; alle Fingergelenke; n=1372). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung, r = Korrelationskoeffizient nach Spearman für U1 (r1) und U2 (r2); * p<0,001.

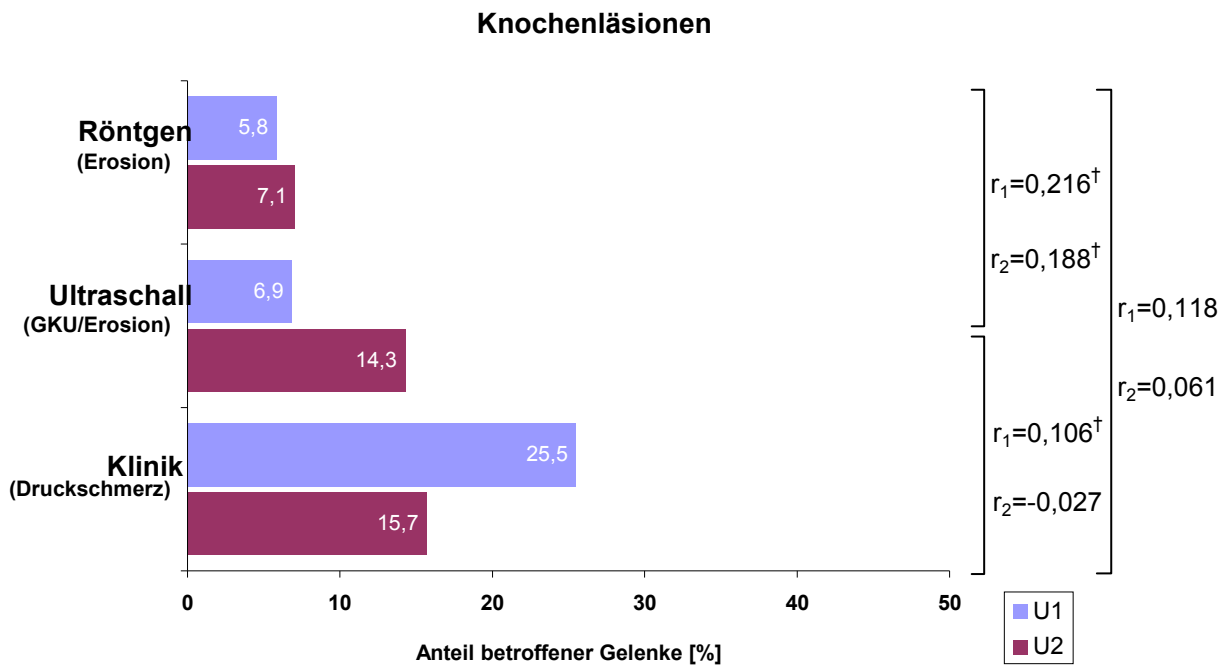


Abbildung 28: Ausgewählte radiologische, sonographische und klinische Parameter (Knochenläsionen; alle Fingergelenke; n=1372). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung); GKU = Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, r = Korrelationskoeffizient nach Spearman für U1 (r1) und U2 (r2); *p<0,05, † p<0,001.

Zur Gesamtanalyse der Fingergelenke wurden die Parameter für Ultraschall und radiologische Diagnostik in folgende Kategorien eingeteilt:

	Weichteilzeichen	Knochenzeichen
Sonographie	Synovitis (palmar oder dorsal) Tenosynovitis Beugersehnen Tendinitis Streckersehnen	Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, die suspekt für Erosionen sind
Röntgen	Weichteilschwellung Weichteilverbreiterung	Erosionen

Tabelle 7: Methodenvergleich (Fingergelenke)

Für die Gesamtheit der Weichteilzeichen zeigte sich eine gute Korrelation zwischen Ultraschall und radiologischen Befunden (r=0,271 initial, r=0,142 im Verlauf; p jeweils

<0,001). Pathologische Befunde wurden mit der Sonographie deutlich häufiger gesehen ($p<0,001$) (Abbildung 29). Bei den knöchernen Läsionen überwogen tendenziell ebenfalls die pathologischen sonographischen Befunde ($p=0,250$ initial, $p<0,001$ für Verlauf), wobei ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit der Sonographie bestand ($r=0,216$ initial, $r=0,188$ im Verlauf; p jeweils $< 0,001$) (Abbildung 29).

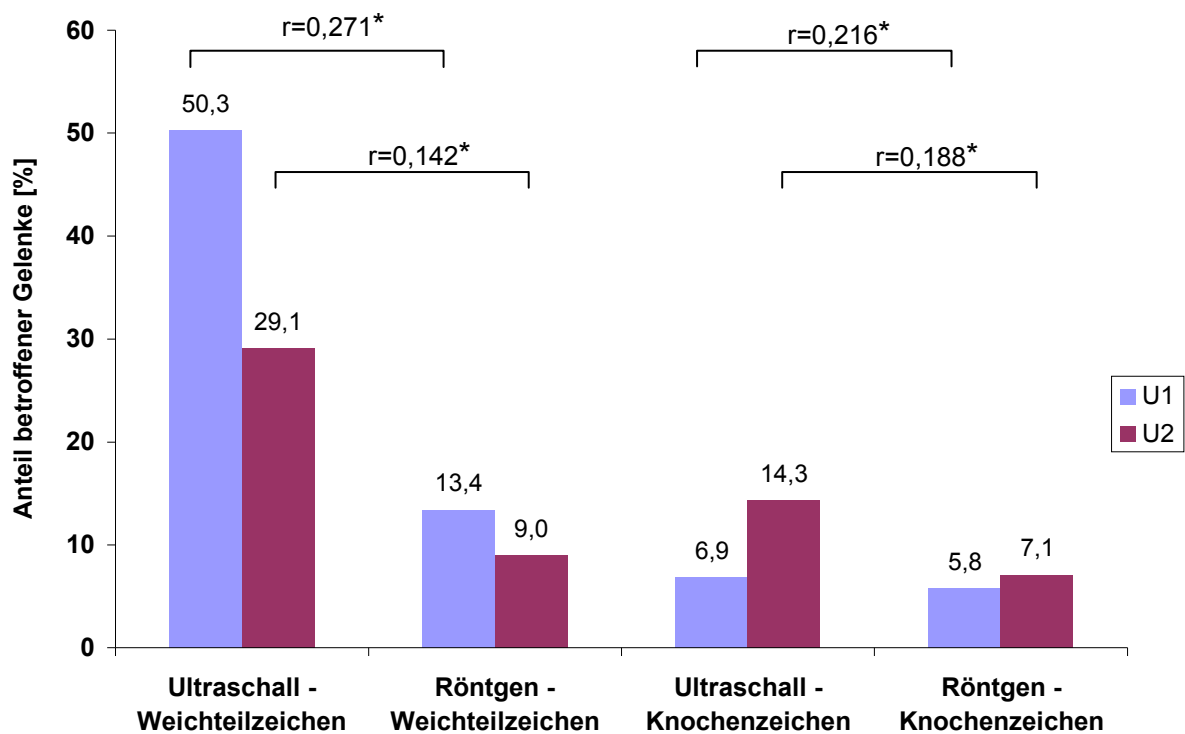


Abbildung 29: Weichteil- und Knochenzeichen im Vergleich (alle Fingergelenke; $n=1372$). U1 = initiale Untersuchung, U2 = Verlaufsuntersuchung, r = Korrelationskoeffizient nach Spearman; $*p<0,001$.

4. Diskussion

Bereits in der von Backhaus et al. in 1999 veröffentlichten Vorgängerstudie zum Vergleich von vier verschiedenen bildgebenden Methoden bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen mit Beteiligung der Hände konnten wichtige Beobachtungen zur Sensitivität dieser diagnostischen Verfahren bei der Erkennung der Früharthritiden gemacht werden [55]. Es wurden dabei alle Fingergelenke der klinisch dominierenden Hand von 60 Patienten mit folgenden Methoden untersucht: klinischer Status, Sonographie, 3-Phasen-Skelettszintigraphie, konventionelles Röntgen und 3D-MRT mit Kontrastmittel. Die Patienten wurden damals in zwei Gruppen eingeteilt: Zu Gruppe I wurden 32 Patienten gezählt, die radiologisch keine Zeichen einer destruierenden Arthritis aufwiesen (vereinbar mit Larsen Score 0 oder 1), in Gruppe II wurden 28 Patienten mit radiologisch erfassten Erosionen eingeschlossen. In den Ergebnissen zeigte sich, dass insbesondere entzündliche Weichteilläsionen im Vergleich zum konventionellen Röntgen mit allen anderen Methoden sensitiver erfasst wurden. Überlegen war vor allem die Sonographie, mit der auch im Vergleich zum MRT mehr entzündliche Weichteilveränderungen gesehen wurden. Hinsichtlich der Erfassung der destruktiven Knochenläsionen konnte ein klarer Vorteil zugunsten der MRT gesichert werden: in der Patientengruppe mit radiologisch fehlenden Erosionen wurden bei 20% aller Fingergelenke bereits Erosionen beschrieben. Abschließend wurde damals gefolgert, dass Sonographie als auch die MRT einen entscheidenden Stellenwert in der Diagnostik der Früharthritiden bei radiologisch unauffälligen Befunden haben.

In der Verlaufsstudie wurden zwei Jahre später 49 Patienten mit den oben genannten Methoden nachuntersucht [57]. Ziel der Studie war es, zum einen den Verlauf der Erosionen unter der Behandlung mittels der unterschiedlichen bildgebenden Methoden zu erfassen und zum anderen zu untersuchen, ob für die initialen, lediglich im MRT und Ultraschall nachgewiesenen knöchernen Läsionen zwei Jahre später auch konventionell radiologische Korrelate gefunden werden konnten. Außerdem sollte der Verlauf der Weichteilveränderungen – im Vergleich mit den klinischen Befunden – beurteilt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die von Backhaus et al. 1999 erhobenen Befunde und liefern darüber hinaus sogar noch weitere Informationen und erlauben weitere interessante Schlussfolgerungen.

Im Gegensatz zur Basisstudie basiert die Verlaufsuntersuchung auf einer wesentlich größeren Datenmenge, da deutlich mehr Gelenke untersucht wurden. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten wurde nicht nur jeweils eine Hand (dies war eine Limitierung für die MRT-Untersuchungen), sondern alle Fingergelenke beider Hände klinisch, radiologisch und sonographisch befundet. Außerdem wurden die Handgelenke initial mit allen Methoden sowie in der Verlaufsuntersuchung sonographisch untersucht.

Bei der Auswertung der Laborwerte war auffällig, dass sich bei allen 49 Patienten bezüglich der laborchemischen Entzündungswerte eine Besserung im Verlauf zeigte (Tabelle 4). Diese Parameter deuten damit in Übereinstimmung mit den bildgebenden Befunden auf eine Besserungstendenz der akuten Entzündungszeichen. Als Grund könnte die bessere fachliche rheumatologische Betreuung im Beobachtungszeitraum mit einer engmaschigen Anbindung an die Rheumatologische Ambulanz gesehen werden. Dies spiegelt sich auch in der Verteilung der Medikation bei der ersten und der Verlaufsuntersuchung wider: Methotrexat (MTX), Cyclosporin A, Azathioprin und Prednisolon wurden im Vergleich zur Ausgangssituation häufiger eingesetzt (Tabelle 2). Somit ist eine suffizientere Therapie zu postulieren. Sämtliche sonographischen und radiologischen Untersuchungen beziehungsweise Befundungen wurden sowohl initial als auch im Verlauf jeweils von denselben Personen durchgeführt, um mögliche Untersucher-abhängige Einflüsse auszuschließen. Somit ist die unterschiedliche Krankheitsbeurteilung im Verlauf (Verbesserung) nicht auf einen Inter-Observer-Effekt zurückzuführen.

Die Sonographie ist ein integrativer Bestandteil der rheumatologischen Diagnostik geworden. Unsere Ergebnisse zeigen klar, dass sie auch der gründlichen klinischen Untersuchung von Weichteilveränderungen überlegen ist. Sowohl in der ersten Untersuchung als auch im Verlauf wird deutlich, dass die Sonographie wesentlich häufiger pathologische Befunde bei Weichteilläsionen detektieren kann, als es durch

die klinische Untersuchung möglich ist (Abbildung 22, Abbildung 23, Abbildung 24, Abbildung 27). Nicht nur die Darstellung von Synovitiden, sondern auch von Tenosynovitiden und Tendinitiden ist eine Domäne des Ultraschalls. Bei der detaillierten Analyse der sonographischen Parameter fällt auf, dass die Synovitiden häufiger in den palmaren als in den dorsalen Schnittebenen fokussiert werden konnten (Abbildung 14), was auch in aktuellen Untersuchungen bestätigt werden konnte [48, 58, 59]. Ein Gelenk in vielen Schnittebenen darstellen zu können hat zur Folge, dass häufiger pathologische Befunde erfasst werden können. Dies ist ein entscheidender Vorteil der Sonographie, wodurch sich dessen hohe Wertigkeit, insbesondere für die Verlaufsbeurteilung der entzündlichen Gelenkprozesse wie der Synovitis, erklären lässt. Dies konnte auch in längerfristigen Verlaufsbeobachtungen bestätigt werden [60].

Bezüglich der Erfassung von sämtlichen knöchernen Veränderungen ist der Ultraschall dem konventionellen Röntgen überlegen (Abbildung 26). Es zeigt sich hinsichtlich der Veränderungen an der Gelenkfläche eine Korrelation von sonographischen Gelenkkonturunregelmäßigkeiten, die suspekt für Erosionen waren, mit radiologischen Erosionen mit hoher Signifikanz (Abbildung 26, Abbildung 28). Mit der Sonographie wurden zu beiden Untersuchungszeitpunkten mehr pathologische Befunde (Gelenkkonturunregelmäßigkeiten/Erosionen) erhoben als mit der Röntgenuntersuchung Erosionen gesehen werden konnten (Abbildung 28). Auffällig ist auch eine beachtliche Steigerung der diagnostizierten Gelenkkonturunregelmäßigkeiten/Erosionen im Verlauf (Abbildung 14). Teilweise könnte dies durch eine zunehmende Erfahrung des Untersuchers mitbedingt sein, aber auch Ausdruck des fortschreitenden Krankheitsprozesses trotz immunsuppressiver Therapie sein.

Betrachtet man die Gesamtheit der radiologisch erfassbaren Knochenläsionen, einschließlich der diffusen gelenknahen osteoporotischen Veränderungen und der intraossär gelegenen Zysten, die der Erfassung durch den Ultraschall nicht zugänglich sind, so ist hier eine Überlegenheit zugunsten der Röntgenuntersuchung zu verzeichnen (Abbildung 12). Im Vergleich der Methoden ist somit zu bedenken, dass die Beschreibung knöcherner destruktiver Veränderungen radiologisch nicht lediglich auf die Erfassung der Erosionen beschränkt werden darf, sondern in der Zusammenschau mit anderen arthritischen Direktzeichen und Kollateralphänomenen

zu bewerten ist. Es kann gefolgert werden, dass mittels Ultraschall frühzeitiger Hinweise auf knöchernen Läsionen an der Gelenkkontur gefunden werden, eine umfassende qualitative Beschreibung der Knochenveränderungen aber derzeit noch der Röntgendiagnostik vorbehalten bleibt.

Die höhere Sensitivität des Ultraschall für knöchernen Läsionen an der Gelenkkontur ist in erster Linie sicher der prinzipiell multiplanaren Untersuchungsweise zuzuschreiben. Diese Beobachtungen machten auch Wakefield et al. in einer klinischen Studie zur sonographischen Erfassung von Erosionen [61]. Dabei wurden bei 100 Patienten mit RA die MCP-Gelenke der dominanten Hand sonographisch als auch konventionell-radiologisch hinsichtlich des Vorhandenseins und der Größe von Erosionen untersucht. Insgesamt ließen sich sonographisch 127 Erosionen (bei 56 Patienten), radiologisch nur 32 Erosionen (bei 17 Patienten) nachweisen. In der detaillierten Analyse zeigte sich, dass der sonographische Nachweis der Erosionen sogar überwiegend bei Patienten in frühen Stadien (mit einer Krankheitsdauer < 12 Monaten) gelang. Es ließen sich hier vor allem kleine Erosionen darstellen, die radiologisch nicht diagnostiziert werden konnten. Zudem fiel auf, dass insbesondere an den MCP-Gelenken I,II und V aufgrund der Zugänglichkeit für ergänzende mediale und laterale Schnittebenen sonographisch mehr Erosionen gesichert werden konnten. Somit wurde der Vorteil der Mehrdimensionalität des Ultraschall bereits von diesen Autoren hervorgehoben.

Auch Grassi et al. konnten dies anschaulich zeigen [62]. Bei sechs repräsentativen Patienten mit RA führten sie an den häufig als erstes betroffenen MCP II und Metatarsophalangealgelenken (MTP) V Ultraschall- und Röntgenuntersuchungen durch. Es wurde besonderer Wert auf eine multiplanare, sonographische Schnittführung in Kombination mit einer variierenden Gelenkstellung (Neutral-Null-Stellung und maximale Flexion) gelegt. Auch in dieser Untersuchung war die Sonographie sensitiver für kleinere Erosionen als die konventionelle Röntgendiagnostik.

Mit dem Fortschreiten von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist oft eine Zunahme der entzündlichen Aktivität beziehungsweise der Zahl der betroffenen Gelenke zu sehen. Unsere Ergebnisse im 2-Jahres-Verlauf zeigen diesbezüglich einen gegensätzlichen Trend. Sonographisch zeigte sich bei unseren Patienten eine deutliche

Regredienz der Synovitiden (Abbildung 6). Wie bereits oben erwähnt, ist ursächlich eine intensivere immunsuppressive Therapie der Patienten zu vermuten. Die Sonographie erscheint somit auch als Methode zur Verlaufskontrolle von Weichteilläsionen einen wichtigen Beitrag zu liefern.

Für die Frühdiagnostik von synovitischen Veränderungen wurde in den letzten Jahren die Ultraschalluntersuchung weiterentwickelt, wobei vor allem die Power-Doppler-Technik zu erwähnen ist (siehe auch Einleitung). Dazu zeigten Hau et al. in einer Studie [63] sonographisch das Ausmaß der intraartikulären Vaskularisation und Pannusbildung bei Patienten mit RA in MCP- und PIP-Gelenken (n=153) im Vergleich zu gesunden Probanden (n=120). Die RA-Patienten wurden nach dem Ausmaß ihrer klinischen Aktivität in 3 Subgruppen eingeteilt (aktiv: n=21, moderat aktiv: n=39 und inaktiv: n=93). Bei den Gesunden konnte keine Pannusbildung nachgewiesen werden. Signifikante Unterschiede in der Vaskularisation der Gelenke fanden sich zwischen Gesunden und RA-Patienten als auch zwischen den Subgruppen der RA-Patienten. Es wurde gefolgert, dass der Power-Doppler-Ultraschall nicht nur pathologische Befunde der Pannusbildung und Vaskularisation mit hoher Sensitivität erfassen kann, sondern auch in der Beurteilung der Krankheitsaktivität eine wichtige Untersuchungsmethode darstellt. Eine andere Arbeitsgruppe kam zu vergleichbaren Ergebnissen in der Bewertung des Power-Doppler-Ultraschall im qualitativen und quantitativen Monitoring des synovialen Entzündungsgeschehens [50].

Um die Effektivität des Power Doppler Ultraschall hinsichtlich des Erfassens entzündlicher Aktivität in Gelenken zu prüfen, wurde dazu in einer weiteren Studie die MRT-Untersuchung als Referenzmethode gewählt [64]. Bei 15 Patienten mit aktiver RA wurden 54 MCP-Gelenke sowie bei 3 Kontrollpersonen 12 MCP-Gelenke untersucht. Der Power Doppler Ultraschall zeigte Synovitiden mit einer Sensitivität von 88,8% und einer Spezifität von 97,9% im Vergleich zum MRT. Dieses Ergebnis verdeutlicht das erhebliche Potential des Power-Doppler-Ultraschalls hinsichtlich seiner Effektivität bei vergleichsweise geringem Kostenaufwand. Die Farbdoppler-Ultraschall-Bildgebung wurde weiter verbessert durch die zusätzliche Gabe von i.v.-Kontrastmittel. Hierzu haben Klauser et al. interessante Ergebnisse präsentiert [52]. Es wurden bei 46 Patienten mit RA (aktiv, moderat aktiv und inaktiv) 198 Fingergelenke (MCP und PIP) sowie bei 10 gesunden Probanden 80 Fingergelenke sonographisch nativ als auch

unter langsamer Kontrastmittel-Infusion untersucht. Die Vaskularisierung der Gelenke wurde mittels Flusssignalen eingeschätzt. Bei den Gesunden wurde keine Vaskularisierung gesehen. Durch die zusätzliche Gabe von KM konnte der Nachweis von Vaskularisationen in allen Subgruppen um ein Vielfaches gesteigert werden, beispielsweise bei der inaktiven RA von 8% nativ auf 49% mit KM. Die Unterschiede im Nachweis der Vaskularisationen zwischen den Subgruppen waren signifikant. Auch Magarelli et al. haben die Power-Doppler-Technik des Ultraschall in Kombination mit i.v. Kontrastmittel im Vergleich zum 3D-MRT mit Kontrastmittel untersucht und dabei eine extrem hohe Konkordanz gefunden [65].

Mit der Technik des Power-Doppler-Ultraschall kann – im Gegensatz zur konventionellen Sonographie – eine erhebliche Differenzierung der Weichteilgewebe erzielt werden, also insbesondere zwischen aktiver Entzündung und chronisch fibrotischem Gewebe. Weiterhin können Hämatome oder Detritus abgegrenzt werden [66-68]

Die signifikante Verbesserung des bildgebenden Nachweises von Pannusbildung und Vaskularisationen sollte dazu beitragen, Remissionskriterien der RA neu zu definieren. Die bisher am häufigsten insbesondere zur Beurteilung von Medikamentenstudien verwendeten Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology beinhalten klinische und laborchemische Parameter sowie die subjektive Einschätzung durch den Patienten. Die Möglichkeiten des Einsatzes der aktuell und zukünftig zur Verfügung stehenden – in der Entwicklung kostenintensiven - Pharmaka zur Therapie der RA verstärken die Forderung nach einer effektiveren Graduierung des Therapieerfolges durch modifizierte Remissionskriterien mit genaueren, objektiven Untersuchungsmethoden. Standardisierte Untersuchungstechniken und Scoring-Systeme des Power-Doppler-Ultraschall sind dazu erforderlich und hilfreich Wakefield, 2003 #77;Weidekamm, 2003 #76}.

Die ersten Ergebnisse bei Anwendungen des Power-Doppler-Ultraschall bei der Beurteilung von Therapieerfolgen wurden 2002 publiziert. Hau et al. haben eine Studie vorgestellt, in der eine Verminderung der Pannusvaskularisation unter der Behandlung mit dem löslichen TNF-alpha-Rezeptor Etanercept bei RA-Patienten gezeigt werden

konnte [69]. Es wurden 5 Patienten mit aktiver RA über einen Monat mit Etanercept behandelt. Vor, während und nach der Behandlung wurde neben einer klinischen und Laboruntersuchung der Power-Doppler-Ultraschall am MCP II der rechten Hand durchgeführt. Dabei war in allen Untersuchungsmethoden eine signifikante Besserung unter Therapie zu verzeichnen. Zudem konnte eine gute Korrelation zwischen den klinischen und den US-Ergebnissen nachgewiesen werden. Somit kann der Power-Doppler -Ultraschall für das Therapiemanagement bei arthritischen Erkrankungen sinnvoll sein.

Auch andere Arbeitsgruppen nutzen bereits diese Technik, um das Ansprechen einer Therapie durch die quantitative Beurteilung der Synovitis einzuschätzen [66-68, 70]. Studien mit größeren Patientenzahlen sollten diesen Aspekt weiter evaluieren. Auch von Therapiestudien unter Verwendung der Power-Doppler-Sonographie mit Kontrastmittel dürfen sicherlich zusätzliche Informationen erwartet werden.

Nicht zuletzt durch diese technischen Entwicklungen gewinnt die Sonographie mehr und mehr Aussagekraft und damit einen zunehmenden Stellenwert in der Diagnostik und Verlaufskontrolle bei entzündlichen Gelenkerkrankungen. Zudem sind insbesondere die fehlende Invasivität, kostengünstiger Einsatz und flexible Anwendung als entscheidende Vorteile dieser Methode hervorzuheben, die ihren Einsatz im klinischen Alltag attraktiv machen.

In unserer Studie zeigte sich bei den radiologischen Befunden - wie auch bei den anderen Untersuchungsmethoden – zum einen eine hochsignifikante Regredienz der „Weichteilzeichen“ und zum anderen ein Progreß in der Gesamtheit der knöchernen destruktiven Veränderungen, dabei waren lediglich die Veränderungen der arthritischen Direktzeichen nicht relevant (Abbildung 7).

Die Abnahme der Synovitiden und die Zunahme der Erosionen im Verlauf unter Therapie konnte mit beiden bildgebenden Methoden (Radiologie, Sonographie) übereinstimmend dokumentiert werden (Abbildung 29).

Diese Erkenntnisse konnten im Übrigen auch durch parallel an unseren Patienten durchgeführten MRT-Untersuchungen bestätigt werden, deren Ergebnisse allerdings nicht Gegenstand dieser Dissertation sind [57].

Die Zunahme von Erosionen im Krankheitsverlauf bei klinischer und laborchemischer Besserung der Entzündungszeichen wurde auch in einer anderen MRT-Studie an den Handgelenken von Patienten mit früher RA durch McQueen et al. dokumentiert [71].

Diese Ergebnisse von Verlaufsbeobachtungen, die so detailliert erst mit Hilfe der weiterentwickelten Bildgebung möglich gemacht wurde, werfen Fragen über den ursächlichen Zusammenhang zwischen Synovitis und Erosionen in der Pathogenese der RA auf. Bisher konnte dieser Zusammenhang nicht ausreichend geklärt werden beziehungsweise ist teilweise kontrovers diskutiert worden. In einer Analyse zeigte Kirwan 1997 [72] Ergebnisse, die gegen einen direkten Zusammenhang zwischen klinischen Entzündungszeichen und konventionell radiologischen Erosionen sprechen, wobei an 2064 Fingergelenken von 128 Patienten mit RA die Progression der radiologischen Erosionen nach 2 Jahren unter Therapie an anderen Gelenken zu finden war als die klinischen Synovitiszeichen initial oder im Verlauf. Auch McGonagle et al. haben zu diesem Aspekt interessante Befunde erhoben [73]. Mittels MRT wurden 31 Patienten mit früher, unbehandelter RA sowie 31 Kontrollpersonen ohne klinisch auffällige Arthritis an den MCP II-V der dominanten Hand auf Zeichen einer Synovitis oder Vorliegen von Knochenödemen untersucht. Bei 68% der RA-Patienten, aber nur 2% der Gesunden, zeigten sich Knochenödeme. Bei 97% der RA-Patienten fand sich eine Synovitis. Das gleichzeitige Auftreten von Synovitis und Knochenödem war bei 53% der Synovitis-Gelenke nachweisbar. Umgekehrt war ein Knochenödem nur bei 6% der Gelenke isoliert ohne begleitende Synovitis zu beobachten. Anhand dieser Ergebnisse schlossen die Autoren, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Synovitiden und knöchernen Veränderungen besteht. Hierzu muß kritisch angemerkt werden, dass ein Knochenödem nicht allgemein mit knöchernen Veränderungen gleichgesetzt werden kann. In der akuten Entzündungsphase können sehr wohl auch passagere Knochenveränderungen auftreten, die sogar im konventionellen Röntgenbild (als arthritisches Kollateralphänomen) zur Darstellung kommen. In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, daß der Nachweis von Erosionen im MRT und Ultraschall einer Knochendemineralisation und Kortikalisdestruktion entspricht, so dass diese tatsächlich als Knochenerosionen gewertet werden können [74].

Eine Progression radiologisch erfaßbarer knöcherner Veränderungen zeigt sich im Laufe der Jahre nahezu konstant, das heißt, sie ist nicht ausgeprägter im frühen Verlauf der RA oder weniger erheblich im weiteren Krankheitsgeschehen [75].

Für die Daten, die in unserer Studie zu den Handgelenken vorliegen, findet sich insgesamt eine mit den Fingergelenken vergleichbare Tendenz. Aufgrund der geringeren Fallzahl (n=98 versus n=1372 Gelenke) ist die Aussagekraft allerdings deutlich limitiert. Bei der initialen Untersuchung fällt auf, dass nur sehr wenig pathologische Befunde in der Röntgendiagnostik erhoben wurden, insbesondere Weichteilläsionen wurden gar nicht erfasst. Dies verdeutlicht nochmals eindrucksvoll den erheblichen Vorteil, den die Sonographie in der Diagnostik von Synovitiden und Tenosynovitiden an den Handgelenken bietet, zumal sie auch hier sensitiver als die klinische Untersuchung ist.

Zusammenfassend zeigt sich eine Überlegenheit des Ultraschalls für die Erfassung von entzündlichen Weichteilläsionen gegenüber der Röntgenuntersuchung. Die Sonographie ist diesbezüglich auch für Verlaufsbeurteilungen sehr gut geeignet. Knochenläsionen werden mittels Sonographie – auch aufgrund der multiplanaren Untersuchungsweise - frühzeitiger nachgewiesen als im Röntgen, so dass insbesondere in frühen Stadien von arthritischen Erkrankungen der Einsatz gerechtfertigt ist.

Insgesamt sollte die Sonographie als integrativer Bestandteil der rheumatologischen Routinediagnostik und des Krankheitsmanagements verstanden werden, da der Trend zum frühen Einsatz intensiver Therapieverfahren eine sichere und vor allem frühe Diagnosefindung und eine optimale Beurteilung der Krankheitsaktivität fordert.

5. Literaturverzeichnis

1. Lee, D. and M. Weinblatt, *Rheumatoid arthritis*. Lancet, 2001. **358**: p. 903-11.
2. Klippel, J.H. and P.A. Dieppe, *Rheumatology*. 2nd ed. 1998, St. Louis: Mosby.
3. Silman, A., A. MacGregor, and W. Thomson, *Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study*. Br J Rheumatol, 1993. **32**: p. 903-07.
4. Wordsworth, B., et al., *HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region*. Proc Natl Acad Sci USA, 1989. **86**: p. 10049-53.
5. Fava, R.A., et al., *Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue*. J Exp Med, 1994. **180**(1): p. 341-6.
6. Harada, M., et al., *Vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol, 1998. **27**(5): p. 377-80.
7. Riede, U.-N. and H.-E. Schaefer, *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 1993, Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag.
8. Goldring, S.R. and E.M. Gravallese, *Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications*. Arthritis Res, 2000. **2**(1): p. 33-7.
9. Lupia, E., et al., *Role of tumor necrosis factor-alpha and platelet-activating factor in neoangiogenesis induced by synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis*. Eur J Immunol, 1996. **26**(8): p. 1690-4.
10. Kraan, M.C., et al., *Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(8): p. 1820-30.

11. Posthumus, M.D., et al., *Serum matrix metalloproteinase 3 levels during treatment with sulfasalazine or combination of methotrexate and sulfasalazine in patients with early rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2002. **29**(5): p. 883-9.
12. Ribbens, C., et al., *Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(2): p. 161-6.
13. Arnett, F.C., et al., *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1988. **31**(3): p. 315-24.
14. Fehr, K. and A. Böni, *Chronische Polyarthritiden*, in *Rheumatologie in Praxis und Klinik*, K. Fehr, et al., Editors. 1989: Stuttgart, New York.
15. Lingg, G., et al., *Rheumatoide Arthritis*, in *Klinikleitfaden Rheumatologie*. 1997: Jena.
16. Nielen, M.M., et al., *Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(2): p. 380-6.
17. Lee, D.M. and P.H. Schur, *Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(9): p. 870-4.
18. Girelli, F., et al., *Is Anti Cyclic citrullinated peptide a useful laboratory test for the diagnosis of rheumatoid arthritis?* Allerg Immunol (Paris), 2004. **36**(4): p. 127-30.
19. Herold, G., *Rheumatoide Arthritis*, in *Innere Medizin*, G. Herold, Editor. 2002: Köln. p. 541-3.
20. van der Heide, A., et al., *The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 1996. **124**(8): p. 699-707.
21. Tsakonas, E., et al., *Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study*. J Rheumatol, 2000. **27**(3): p. 623-9.

22. Gromnica-Ihle, E., *[Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis]*. Z Rheumatol, 2002. **61 Suppl 2**: p. II35-II38.
23. Kirwan, J.R., *The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 1995. **333**: p. 142-146.
24. Hickling, P., R.K. Jacoby, and J.R. Kirwan, *Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group*. Br J Rheumatol, 1998. **37**(9): p. 930-6.
25. Rau, R., S. Wassenberg, and H. Zeidler, *Low dose prednisolone therapy (LDPT) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis--preliminary results of a multicenter, randomized, parallel, double blind study*. Z Rheumatol, 2000. **59 Suppl 2**: p. II/90-6.
26. Bathon, J., et al., *A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 2000. **343**: p. 1586-1593.
27. Cohen, S., et al., *Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate*. Arthritis Rheum, 2002. **46**: p. 614-624.
28. Lipsky, P., D. van der Heijde, and E. St Clair, *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 2000. **343**: p. 1594-1602.
29. Moreland, L., M. Schiff, and S. Baumgartner, *Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial*. Ann Intern Med, 1999. **130**: p. 478-486.
30. Muller-Ladner, U., W. Ruther, and G.R. Burmester, *[Diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis]*. Dtsch Med Wochenschr, 2004. **129**(23): p. 1318-21.
31. Antoni, C.E. and B. Manger, *[Biologicals: a new therapeutic approach for inflammatory diseases]*. Internist (Berl), 2004. **45 Suppl 1**: p. S31-7.
32. Genovese, M.C., et al., *Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(5): p. 1412-9.

33. Klareskog, L., et al., *Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **363**(9410): p. 675-81.
34. Hochberg, M.C., et al., *Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2003. **62 Suppl 2**: p. ii13-6.
35. Weinblatt, M.E., et al., *Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(1): p. 35-45.
36. Yamamoto, Y. and R.B. Gaynor, *Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer*. J Clin Invest, 2001. **107**(2): p. 135-42.
37. Yamamura, M., et al., *Interferon-gamma-inducing activity of interleukin-18 in the joint with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(2): p. 275-85.
38. Lorenz, H.M. and J.R. Kalden, *[New therapy developments in rheumatoid arthritis]*. Z Rheumatol, 2001. **60**(5): p. 326-32.
39. Lingg, G. and E. Keller, *Gelenkerkrankungen*, in *Radiologische Differenzialdiagnose der Skeletterkrankungen*, M. Reiser and P. Peters, Editors. 1995, Thieme: Stuttgart, New York. p. 325-428.
40. Dihlmann, W. and J. Bandick, *Die Gelenksilhouette*. 1995, Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
41. Freyschmidt, J., *Skeletterkrankungen. Klinisch-Radiologische Diagnose und Differenzialdiagnose*. Vol. 2. 1997, Berlin, Heidelberg, New York: Springer.

42. Larsen, A., K. Dale, and M. Eek, *Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films*. Acta Radiol Diagn Stockh, 1977. **18**: p. 481-491.
43. Rau, R. and G. Herborn, *A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1995. **22**(10): p. 1976-82.
44. Backhaus, M., et al., *Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**: p. 641-649.
45. Backhaus, M., et al., *Technik und Stellenwert der Arthrosonographie in der rheumatologischen Diagnostik*. Z Rheumatol, 2002. **61**: p. 674-687.
46. Sattler, H. and S. Rehart, *Arthrosonographie und klinischer Befund*. 1997, Köln: Deutscher Ärzteverlag.
47. Gruber, G. and W. Konermann, *Sonographie der Stütz- und Bewegungsorgane: Standardschnittebenen nach den Richtlinien der DEGUM*. 1997, Weinheim: Chapman & Hall.
48. Scheel, A.K., et al., *A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(3): p. 733-43.
49. Kainberger, F., et al., *Sonographische Gelenk-und Weichteildiagnostik bei Rheumatoider Arthritis*. Akt Rheumatol, 2002. **27**: p. 317-22.
50. Qvistgaard, E., et al., *Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(7): p. 690-3.
51. Terslev, L., et al., *Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(9): p. 2434-41.

52. Klauser, A., et al., *The value of contrast-enhanced color doppler ultrasound in the detection of vascularization of finger joints in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis and Rheumatism, 2002. **46**(3): p. 647-653.
53. Terslev, L., et al., *Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints before and after use of two different contrast agents*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(6): p. 824-7.
54. Klauser, A., et al., *Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema of the hands: ultrasound, color doppler ultrasound, and magnetic resonance imaging findings*. Arthritis Rheum, 2005. **53**(2): p. 226-33.
55. Backhaus, M., et al., *A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. Arthritis Rheum, 1999. **42**: p. 1232-45.
56. Scheel, A.K., et al., *Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the trainers" course*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(7): p. 1043-9.
57. Backhaus, M., et al., *Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2002. **61**: p. 895-904.
58. Naredo, E., et al., *Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation*. Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(6): p. 881-4.
59. Ostergaard, M., et al., *Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in Early Rheumatoid Arthritis: Recent Advances*. Curr Rheumatol Rep, 2006. **8**(5): p. 378-85.
60. Scheel, A.K., et al., *Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(5): p. 595-600.

61. Wakefield, R., et al., *The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2000. **43**: p. 2762-2770.
62. Grassi, W., et al., *Ultrasonography in the evaluation of bone erosions*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**: p. 98-103.
63. Hau, M., et al., *Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array)*. Arthritis and Rheumatism, 1999. **42**(11): p. 2303-2308.
64. Szkudlarek, M., et al., *Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(9): p. 2018-23.
65. Magarelli, N., et al., *Diagnostic utility of an echo-contrast agent in patients with synovitis using power Doppler ultrasound: a preliminary study with comparison to contrast-enhanced MRI*. Eur Radiol, 2001. **11**(6): p. 1039-46.
66. Rees, J.D., et al., *A comparison of clinical vs ultrasound determined synovitis in rheumatoid arthritis utilizing gray-scale, power Doppler and the intravenous microbubble contrast agent 'Sono-Vue'(R)*. Rheumatology (Oxford), 2006.
67. Filippucci, E., et al., *Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at wrist joint in rheumatoid patients treated with adalimumab*. Ann Rheum Dis, 2006.
68. Kiris, A., et al., *Power Doppler assessment of overall disease activity in patients with rheumatoid arthritis*. J Clin Ultrasound, 2006. **34**(1): p. 5-11.
69. Hau, M., et al., *High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumor necrosis factor alpha receptor (etanercept)*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**: p. 55-58.

70. Stone, M., et al., *Power Doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis*. J Rheumatol, 2001. **28**(9): p. 1979-82.
71. McQueen, F.M., et al., *Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement*. Ann Rheum Dis, 1999. **58**(3): p. 156-63.
72. Kirwan, J.R., *The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis*. British Journal of Rheumatology, 1997. **36**: p. 225-228.
73. McGonagle, D., et al., *The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(8): p. 1706-11.
74. Dohn, U.M., et al., *Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(4): p. R110.
75. Wolfe, F. and J.T. Sharp, *Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(9): p. 1571-82.

6. Anhang

6.1. *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1 - 5: Radiologische und sonographische Bildbeispiele	22 - 25
Abbildung 6: Diagnosen	27
Abbildung 7: Klinische Parameter (Handgelenke); initiale Untersuchung.....	30
Abbildung 8: Klinische Parameter (alle Fingergelenke).....	31
Abbildung 9: Klinische Parameter (MCP-Gelenke).....	32
Abbildung 10: Klinische Parameter (PIP-Gelenke).....	32
Abbildung 11: Klinische Parameter (DIP-Gelenke).....	33
Abbildung 12: Übersicht sonographischer Parameter (Handgelenke).....	34
Abbildung 13: 2. Übersicht sonographischer Parameter (Handgelenke).....	35
Abbildung 14: Sonographische Parameter (alle Fingergelenke).	36
Abbildung 15: Sonographische Parameter (MCP-Gelenke).	37
Abbildung 16: Sonographische Parameter (PIP-Gelenke).	37
Abbildung 17: Sonographische Parameter (DIP-Gelenke).	38
Abbildung 18: Radiologische Parameter (alle Fingergelenke).....	39
Abbildung 19: Radiologische Parameter (MCP-Gelenke).	40
Abbildung 20: Radiologische Parameter (PIP-Gelenke).....	40
Abbildung 21: Radiologische Parameter (DIP-Gelenke).	41
Abbildung 22: Vergleich pathologischer Ultraschallbefunde (Synovitis palmar oder dorsal) mit klinischen Parametern (alle Fingergelenke).....	43
Abbildung 23: Vergleich pathologischer Ultraschallbefunde (Synovitis palmar) mit klinischen Parametern (alle Fingergelenke)..	43
Abbildung 24: Vergleich pathologischer Ultraschallbefunde (Synovitis dorsal) mit klinischen Parametern (alle Fingergelenke)..	44
Abbildung 25: Vergleich pathologischer radiologischer und klinischer Befunde (alle Fingergelenke).....	45
Abbildung 26: Anteil pathologischer Befunde – Vergleich zwischen Sonographie und konventioneller Radiologie (alle Fingergelenke).....	47

Abbildung 27: Ausgewählte radiologische, sonographische und klinische Parameter (Weichteilzeichen; alle Fingergelenke).....	48
Abbildung 28: Ausgewählte radiologische, sonographische und klinische Parameter (Knochenläsionen; alle Fingergelenke).	49
Abbildung 29: Weichteil- und Knochenzeichen im Vergleich (alle Fingergelenke).....	50

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikationskriterien des ACR für die Rheumatoide Arthritis.	9
Tabelle 2: Larsen-Klassifikation bei Rheumatoider Arthritis, modifiziert nach Rau	15
Tabelle 3: Patientenalter und Krankheitsdauer	28
Tabelle 4: Medikation	28
Tabelle 5: HLA-Status	28
Tabelle 6: Entzündungsparameter und Rheumafaktor initial und im Verlauf	29
Tabelle 7: Methodenvergleich (Fingergelenke)	49

6.3. Danksagung

Frau Privatdozentin Dr. med. Marina Backhaus danke ich außerordentlich für die Möglichkeit, an dieser Studie mitarbeiten zu dürfen sowie für die sehr gute Unterstützung mit wertvollen Hinweisen und Ratschlägen bei der Bearbeitung des Themas. Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. med. Gerd-Rüdiger Burmester. Nicht zuletzt durch seine hervorragenden klinischen und wissenschaftlichen Leistungen wurde die Etablierung neuer Untersuchungsmethoden unterstützt. Danken möchte ich außerdem Herrn Privatdozent Dr. med. Dieter Loreck für die fachliche Beratung bei der Beurteilung der Röntgenbilder.

6.4. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Anke Scholz, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema *„Evaluation der Arthrosonographie im Vergleich zur konventionellen Röntgendiagnostik und zum klinischen Untersuchungsbefund bei Patienten mit arthritischen Beschwerden der Hand- und Fingergelenke im Verlauf“* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift