

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

DISSERTATION

Arthrosonographie bei Patient\*innen mit rheumatoider Arthritis:  
Synovitis- und Tenosynovitisdetektion in Korrelation mit  
laborchemischen und klinischen Parametern der  
Krankheitsaktivität

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Vogler

aus Potsdam

Datum der Promotion: 26.06.2022

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	III
Liste der Abkürzungen .....	IV
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	VIII
Abstract.....	XI
I. Einleitung .....	1
I. 1. Rheumatoide Arthritis .....	1
1. 1. Definition der rheumatoiden Arthritis .....	1
I. 1. 2. Epidemiologie und volkswirtschaftliche Bedeutung .....	1
I. 1. 3. Pathogenese .....	1
I. 1. 4. Klinik und Verlauf .....	4
I. 1. 5. Therapie .....	5
I. 2. Diagnostik .....	7
I. 2. 1. Labordiagnostik .....	7
I. 2. 2. Klassifikationskriterien .....	8
I. 2. 3. Krankheitsaktivität und Verlaufsbeurteilung .....	10
I. 2. 4. Rheumatologische Bildgebung .....	11
I. 3. Arthrosonographie.....	13
I. 3. 1. Anwendung.....	13
I. 3. 2. Funktionsweise und Verfahren der Sonographie .....	13
I. 3. 3. Befunderhebung und Scoring .....	14
I. 3. 4. Validierung.....	17
I. 4. Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	19
II. Patient*innen und Methoden .....	20
II. 1. Patient*innen .....	20
II. 2. Methoden .....	21

II. 2. 1. Anamnese und Stuserhebung.....	21
II. 2. 2. Laboruntersuchungen .....	22
II. 2. 3. Arthrosonographie .....	22
II. 3. Statistische Analyse .....	28
III. Ergebnisse .....	29
III. 1. Stichprobenbeschreibung.....	29
III. 1. 1. Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer .....	29
III. 1. 2. Serologie und Krankheitsaktivität .....	29
III. 1. 3. Therapieformen .....	31
III. 2. Einzelgelenkanalysen.....	32
III. 2. 1. Synovitisverteilung am Handgelenk .....	32
III. 2. 2. Synovitisverteilung an den Fingergelenken .....	36
III. 2. 3. Synovitisverteilung an den Zehengelenken .....	40
III. 2. 4. Tenosynovitis/Paratenonitis .....	44
III. 2. 5. Zusammenfassung der Einzelgelenkanalysen .....	49
III. 3. Ultraschall-Summenscores und Korrelationen mit serologischem Status und mit Parametern der Krankheitsaktivität.....	51
III. 3. 1. Palmare/plantare und dorsale Ultraschall-Summenscores.....	51
III. 3. 2. Gemischte Ultraschall-Summenscores: Anwendung des US7-Scores und Vorschlag für eine Score-Reduzierung.....	60
IV. Diskussion .....	66
A. Literaturverzeichnis.....	80
B. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....	94
C. Lebenslauf .....	96
D. Publikationsliste.....	97
E. Danksagung.....	98

## **Vorwort**

Teile der vorliegenden Arbeit wurden in folgender Publikation verwendet:

Laura Vogler, Sarah Ohrndorf, Janin Messerschmidt, Britta Reiche, Gerd Burmester, Marina Backhaus. Vergleich von palmarem und dorsalem Gelenkulttraschall in der Detektion von Synovialitis bei Rheumatoider Arthritis. **Posterpräsentation.** Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2012.

## Liste der Abkürzungen

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
Abb.	Abbildung
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptid-Antigene
Ak	Antikörper
Anti-CCP	Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptid-Antigene
Anti-MCV	Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin
ACR	American College of Rheumatology
BM	B-Mode
BUS	B-Mode-Ultraschall, brightness mode Ultraschall
boDMARDs	biological originator DMARDs
bsDMARDs	biosimilar DMARDs
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CD	zytoplasmatische Domäne
CD20	B-Lymphozytenantigen CD20
CDAI	Clinical Disease Activity Score
CI	Konfidenzintervall
CR	konventionelle Röntgenuntersuchung
CrP	C-reaktives Protein
csDMARDs	konventionelle synthetische DMARDs
CTLA-4	Antigen 4 der zytotoxischen T-Lymphozyten
CQ	Chloroquin
d	dorsal
dm	dorso-median
dr	dorso-radial
du	dorso-ulnar
DAS	Disease Activity Score
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.

DIP	distales Interphalangeal
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
ECRB-Sehne	Sehne des Musculus extensor carpi radialis brevis
ECRL-Sehne	Sehne des Musculus extensor carpi radialis longus
ECU-Sehne	Sehne des Musculus extensor carpi ulnaris
ED-Sehne	Sehne des Musculus extensor digitorum
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EULAR	European League Against Rheumatism
Ext.	Extensor
F	Fuß
FCR-Sehne	Sehne des Musculus flexor carpi radialis
FCU-Sehne	Sehne des Musculus flexor carpi ulnaris
FDP-Sehne	Sehne des Musculus flexor digitorum profundus
FDS-Sehne	Sehne des Musculus flexor digitorum superficialis
Flex.	Flexor
GSUS	Grey-scale-Ultraschall (deutsch B-Mode-Ultraschall)
Gelenk-US	Gelenk-ultraschall
H	Hand
HG	Handgelenk
HLA	humanes Leukozytenantigen
HCQ	Hydroxychloroquin
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
i. B.	im Bereich
IQR	Interquartilsabstand
KK	Korrelationskoeffizient
M.	Musculus
Max.	Maximum

MCP	Metacarpophalangeal
Min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
MSUS	Muskuloskeletal Ultrasound (deutsch Arthrosonographie)
MTP	Metatarsophalangeal
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
p	palmar
pm	palmo-median
pr	palmo-radial
pu	palmo-ulnar
p-Wert	Signifikanzwert; Überschreitungswahrscheinlichkeit
Pat.	Patient*in
Path.	Pathologie
PD	Power Doppler
PDUS	Power Doppler-Ultraschall
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIP	proximales Interphalangeal
PT	Paratenonitis
qual.	qualitative
quant.	quantitative
RA	Rheumatoide Arthritis
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System
resp.	respective
RF	Rheumafaktor
SDAI	Simple Disease Activity Score
SNPs	englisch: single nucleotide polymorphisms

SRM	Standardized Response Mean
Syn.	Synovitis
Tab.	Tabelle
TJC	Tender Joint Count
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAF1-C5	Tumornekrosefaktor-Rezeptor assoziierter Faktor 1/Komplement 5
TS	Tenosynovitis
tsDMARDs	zielgerichtete synthetische DMARDs
T2T	Treat-to-Target
u. a.	unter anderem
US	Ultraschall
VAS	visuelle Analogskala
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## **Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

### **Tabellen**

Tab. 1	ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA (2010)	9
Tab. 2	Semiquantitative Synovitis-Scores für BUS und PDUS (1-3)	24
Tab. 3	Tenosynovitis-/Paratenonitis-Scores für BUS (qualitativ) und PDUS (semiquantitativ)	25
Tab. 4	Medikamentöse antirheumatische Therapie zum Untersuchungszeitpunkt.	31
Tab. 5	Palmarer und dorsaler BUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitisscores (1, 2) am Handgelenk	33
Tab. 6	Palmarer und dorsaler PDUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitisscores (3) am Handgelenk	35
Tab. 7	Palmarer und dorsaler BUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitisscores (1, 2) an ausgewählten Fingergelenken	37
Tab. 8	Palmarer und dorsaler PDUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitisscores (3) an ausgewählten Fingergelenken	39
Tab. 9	Plantarer und dorsaler BUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitisscores (1, 2) an den Metatarsophalangealgelenken II bis V	41
Tab. 10	Plantarer und dorsaler PDUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitisscores (3) an den Metatarsophalangealgelenken II bis V	43

Tab. 11	Palmarer und dorsaler BUS im Vergleich: Tenosynovitis/Paratenonitis mittels qualitativer Befundung an der Hand	45
Tab. 12	Palmarer und dorsaler PDUS im Vergleich: Tenosynovitis/Paratenonitis mittels qualitativer und semiquantitativer Befundung an der Hand	48
Tab. 13	Vergleich der volaren und dorsalen Summenscores, die sich an anatomischen Regionen orientieren	52
Tab. 14	Korrelationen zwischen volaren und dorsalen Synovitis- und Tenosynovitis-Scores (BUS) und RF, ACPA und Symptombdauer	54
Tab. 15	Korrelationen zwischen volaren und dorsalen Synovitis- und Tenosynovitis-Scores (PDUS) und ACPA, RF und Symptombdauer	55
Tab. 16	Korrelationen zwischen volaren und dorsalen Synovitis- und Tenosynovitis-Scores (BUS) und DAS28, CrP und BSG	58
Tab. 17	Korrelationen zwischen volaren und dorsalen Synovitis- und Tenosynovitis-Scores (PDUS) und DAS28, CrP und BSG	59
Tab. 18	Zusammensetzung der US7-Scores und der reduzierten US7-Scores	61
Tab. 19	Korrelationen zwischen US7-Scores und ihren reduzierten US7-Scores sowie deren Spannweite und Anwendung auf die Stichprobe	62
Tab. 20	Korrelationen zwischen US7-Scores, reduzierten US7- Scores und ACPA, RF und Symptombdauer	63
Tab. 21	Korrelationen zwischen US7-Scores, reduzierten US7- Scores und DAS28, CrP und BSG	65

## **Abbildungen**

Abb. 1	Synovitis- in der palmaren Untersuchung im BUS und PDUS: Beispiele mit semiquantitativem Synovitis-Score (1-3)	24
Abb. 2	Tenosynovitis in der palmaren Untersuchung im BUS	25
Abb. 3	Krankheitsaktivität und Serologie der Stichprobe	30
Abb. 4	Synovitis: Palmarer und dorsaler BUS am Handgelenk im Vergleich	32
Abb. 5	Synovitis: Palmarer und dorsaler PDUS am Handgelenk im Vergleich	34
Abb. 6	Synovitis: Palmarer und dorsaler BUS an den Fingergelenken im Vergleich	36
Abb. 7	Synovitis: Palmarer und dorsaler PDUS an den Fingergelenken im Vergleich	38
Abb. 8	Synovitis: Plantarer und dorsaler BUS an den Zehengrundgelenken im Vergleich	40
Abb. 9	Synovitis: Plantarer und dorsaler PDUS an den Zehengrundgelenken im Vergleich	42
Abb. 10	Palmarer und dorsaler BUS an der Hand im Vergleich: Tenosynovitis/Paratenonitis an der Hand mittels qualitativer Befundung	44
Abb. 11	Palmarer und dorsaler PDUS an der Hand im Vergleich: Tenosynovitis/Paratenonitis an der Hand mittels qualitativer und semiquantitativer Befundung	47
Abb. 12	Die am häufigsten von Synovitis resp. TS/PT betroffenen Fingergelenke, Zehengelenke und Gelenkregionen des Handgelenks: Vergleich von volarem und dorsalem Gelenk- US	48

## **Abstract**

### **Deutsche Version**

Die Arthrosonographie ist ein wichtiges bildgebendes Verfahren in der Diagnostik, Aktivitätsbeurteilung und Therapiesteuerung von Patient\*innen mit Rheumatoider Arthritis (RA). Entzündliche Gelenkveränderungen, wie Synovitis und Tenosynovitis/Paratenonitis (TS/PT) können damit zügig und nicht-invasiv diagnostiziert werden. Derzeit gilt die dorsale Schallkopfposition als der Standard in der Beurteilung kleiner Gelenke an Hand und Fuß. Nur wenige sonographische Scores, wie der US7 Score, nutzen sowohl die dorsale als auch die palmare Schallkopfposition an der Hand. Eine Reduktion der notwendigen Anzahl der zu untersuchenden Gelenke könnte die arthrosonographische Untersuchung vereinfachen. Eine solche Entscheidung erfordert vergleichende Einzelgelenkanalysen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Unterschiede in der Detektionsrate von Synovitis und TS/PT zwischen volarer (d. h. palmarer bzw. plantarer) und dorsaler Gelenkuschalluntersuchung (Gelenk-US) bei RA-Patient\*innen zu identifizieren und mit Parametern der Krankheitsaktivität zu korrelieren. Hierzu wurden sonographische Untersuchungen der beschwerdeführenden Hand von 76 RA-Patient\*innen retrospektiv ausgewertet, in einer Subgruppe von 61 Patient\*innen lagen zusätzliche Untersuchungen des beschwerdeführenden Fußes vor. Mittels B-Mode-Ultraschall (BUS) und Power Doppler-Ultraschall (PDUS) wurden insgesamt 1040 Einzelgelenkebenen auf Synovitis und 427 Sehnen hinsichtlich TS/PT von volar und dorsal untersucht. Die Befundung erfolgte qualitativ und semiquantitativ über etablierte Synovitis- und TS-Scores. Um die Korrelation mit der Krankheitsaktivität zu untersuchen, wurden der DAS28, CrP, BSG, der serologische Status, die Symptombdauer und die Medikation ermittelt.

Die Stichprobe war im Median 56 Jahre alt, überwiegend weiblich (82,9 %) und im Median seit 7,5 Jahren erkrankt. 71,2 % waren RF und 61,7 % der Patient\*innen ACPA-positiv. An den Fingergrund bzw. -mittelgelenken (MCP-/PIP-Gelenken) II bis V detektierte der palmare BUS signifikant mehr Synovitis und TS als der dorsale. Im PDUS war an den Fingern die dorsale Schallkopfposition der palmaren hinsichtlich der aktiven Synovitisdetektion überlegen. Der dorsale US detektierte in beiden Modi auch am Handgelenk und an den Metatarsophalangealgelenken (MTP-Gelenken) häufiger eine Synovitis. Die TS am Handgelenk wurde ebenfalls von dorsal in beiden Modi signifikant

häufiger als von palmar detektiert. Fast alle BUS-Synovitis-Summscores korrelierten von palmar stärker mit dem DAS28 als von dorsal. Am Handgelenk und am Fuß galt dies ebenso für den volaren PDUS. Die insgesamt beste Korrelation zum DAS28 zeigte der reduzierte US7-TS-PDUS-Score des Handgelenks (Spearman's  $r = 0,527$ ;  $p = 0,000$ ).

Die vorliegende Arbeit betont die Bedeutung sowohl der volaren Schallkopfposition, als auch der Untersuchung der Tenosynovitis und zeigt außerdem, wie der Messumfang des etablierten US7-Scores reduziert werden könnte.

## Englische Version

Musculoskeletal ultrasound (MSUS) is an important imaging technique in the diagnosis, measurement of disease activity and therapy monitoring in patients with rheumatoid arthritis (RA). Disease characteristics such as synovitis, tenosynovitis and paratenonitis (TS/PT) can be diagnosed quickly and non-invasively. Currently, the dorsal transducer position is considered the standard in assessing small joints of the hand and foot. Only a few MSUS scores, such as the US7 Score, use the dorsal *and* volar position. A reduction of the required set of small joint examinations with similar or improved correlation to disease activity is desirable, but requires comparative analyses.

The aim of this work is to identify differences in the detection rate of synovitis and TS/PT in MSUS between the volar (i. e. palmar or plantar) and dorsal transducer position in RA patients and to test for correlations with disease activity and laboratory parameters. For this purpose, MSUS examinations of 76 RA patients on the more severely affected hand were evaluated retrospectively including a subgroup of 61 patients with additional MSUS exams of the more severely affected foot. Using greyscale ultrasound (GSUS) and Power Doppler ultrasound (PDUS) and established scores, a total of 1040 individual joints were examined for synovitis and 427 joints for TS/PT. For correlation with disease activity, DAS28, CrP, ESR, serological status, symptom duration and medication were used.

The median age was 56 years, patients were predominantly female (82.9 %) and largely had established RA (87.3 %). 71.2 % of the patients were positive for RF, 61.7 % for ACPA. Palmar GSUS detected significantly more synovitis and TS/PT on the fingers II-V than dorsal. For active synovitis detection using PDUS on the fingers, the dorsal transducer position was superior to the palmar. On the wrist and metatarsophalangeal joints, the dorsal position detected synovitis more frequently in both US modes. TS on the wrist was detected significantly more often from dorsal than from palmar in both modes. Almost all palmar GSUS synovitis sum scores correlated more strongly with DAS28 than the dorsal ones, as did the volar PDUS of wrist and foot. Overall, the best correlation with DAS28 was shown for a reduced US7-TS-PDUS score of the wrist (Spearman's  $r = 0.527$ ;  $p = 0.000$ ).

This work emphasizes the importance of tenosynovitis and of the volar transducer position in small joint MSUS of RA patients and demonstrates how the established US7 score might be reduced.

## **I. Einleitung**

### **I. 1. Rheumatoide Arthritis**

#### **1. 1. Definition der rheumatoiden Arthritis**

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die in der Regel zur symmetrischen Gelenkentzündung führt und durch Systembeteiligung mit einer verminderten Lebenserwartung einhergeht (4). Die chronische Entzündung verursacht unbehandelt eine Zerstörung von Knorpel und Knochen. Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und Gelenkdeformitäten sind die Folge.

Ein fortschreitendes Verständnis der Pathogenese führt zu immer neuen, gezielten Therapieansätzen. Eine möglichst frühzeitige intensive Therapie gilt als essentiell, um langfristige Behinderung und systemische Komplikationen abzuwenden (5). Eine Schlüsselrolle spielt dabei die zuverlässige, frühe Diagnosestellung der RA.

#### **I. 1. 2. Epidemiologie und volkswirtschaftliche Bedeutung**

Die Prävalenz der RA liegt weltweit bei einem Prozent der Bevölkerung (4), in Deutschland bei 0,5 bis 0,8 Prozent (6). Jährlich erkranken in Deutschland 25–30 Männer pro 100.000 und 50–60 Frauen pro 100.000 (7). Vor allem in jungen Jahren weisen Frauen ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko auf, an einer RA zu erkranken(8). Am häufigsten wird die RA zwischen dem 40. und 79. Lebensjahr diagnostiziert, im Durchschnitt im Alter zwischen 55 und 65 Jahren (6).

#### **I. 1. 3. Pathogenese**

Die Entwicklung der RA ist multifaktoriell bedingt. Zu Beginn führen verschiedene Faktoren in der präartikulären oder lymphoiden Phase zur Autoimmunität, einhergehend mit dem Verlust der B- und T-Zell-Toleranz gegenüber citrullinierten Proteinen. Dieser Toleranzverlust wird durch die Produktion von Autoantikörpern apparent. Im weiteren Verlauf kann es in der Phase der Transition durch auslösende Faktoren zur Manifestation der RA, zur sogenannten artikulären Phase kommen.

Präartikulär spielen sowohl Umweltfaktoren als auch die Genetik eine entscheidende Rolle. Zwillingsstudien zeigten eine Konkordanz von 15 bis 30 Prozent unter monozygoten und von 5 Prozent unter zweieiigen Zwillingen (9). Eine Assoziation der seropositiven RA mit dem Genlocus des humanen Leukozytenantigens HLA-DRB1 ist schon länger bekannt. Genomweite Assoziationsstudien ergaben eine Häufung bestimmter „shared epitopes“, einer bestimmten Aminosäurefolge, in verschiedenen Genloci (10). Diese „shared epitopes“ erhöhen scheinbar die Anfälligkeit für die Entwicklung einer RA (11, 12). Diese Veränderungen lassen vermuten, dass eine veränderte T-Zell-Antigenpräsentation im adaptiven Immunsystem an der Ausbildung einer Autoimmunität beteiligt ist (5). Weitere Risikoallele für die seropositive RA, wie z.B. Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiierter Faktor 1/Komplement 5 (TRAF1-C5) oder Proteintyrosinphosphatase-Nichtrezeptor Typ 22 (PTPN22), betreffen den Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer der aktivierten B-Zellen (NF-κB)-Signalweg und die T-Zell-Stimulation, -Aktivierung und -Differenzierung (13-16). Bei seronegativen RA-Patient\*innen zeigen andere Allele eine größere Häufigkeit: Allele anderer HLAs, Allele für interferonregulierende Faktoren und für lectinbindende Proteine (17).

Allein durch die genetische Prädisposition lässt sich die Krankheitsentwicklung einer RA jedoch nicht erklären. Weitere Umwelteinflüsse sind möglicherweise notwendig und können dann abhängig von vorliegenden Risikoallelen wirken. Stressoren der natürlichen Barrieren, wie die Schleimhaut der Atemwege, erhöhen zusammen mit dem Vorhandensein bestimmter single nucleotide polymorphisms (SNPs) das Risiko der Entwicklung einer RA. Umwelteinflüsse, wie das Rauchen, führen posttranslational zur veränderten Citrullinierung von verschiedenen Mukosaproteinen (18). Auch eine bakterielle Gingivitis durch *Porphyromonas gingivalis* trägt zur Citrullinierung von Proteinen bei (19). Bei einer herabgesetzten Toleranz gegenüber diesen Epitopen kommt es zur Bildung von Autoantikörpern (20, 21). Diese lassen sich je nach Zielantigen differenzieren und sind mit Risikoallelen, wie PTPN22 oder HLA-DRB1\*04, assoziiert (22). Auch der Darm als wichtiges immunologisches Organ scheint eine Rolle in der Pathogenese der RA zu spielen. Vermutet wird auch ein Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der Standortflora des Darmes, dem Mikrobiom, und der Autoimmunitätsentwicklung im Rahmen der RA (23, 24). Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer RA sind weibliches Geschlecht und Stress, vermutlich über die Interaktion zwischen sympathischem Nervensystem und Immunsystem durch Wirkung

von Katecholaminen, Neurotransmittern und Zytokinen (25). Die Entstehung einer RA kann auch durch Infektionen mit *Escherichia coli*, dem Epstein-Barr- oder dem Zytomegalievirus begünstigt werden (5). Während einer Infektion mit diesen Mikroorganismen kommt es zur Immunkomplexbildung. Gegen den Fc-Teil des Immunglobulins kann sich nun ein IgA-Autoantikörper, der Rheumafaktor, bilden. Nachweisbare Autoantikörper wie Rheumafaktor (RF) oder Antikörper gegen citrullinierte Peptid-Antigene (ACPA) lassen sich häufig schon vor der Manifestation des Krankheitsbildes, in der präartikulären oder auch lymphoiden Phase der RA nachweisen (26). Im Lymphknoten sind unter anderem Th1-, Th17-Helferzellen, B-Zellen und dendritische Zellen in die Ausbildung der Autoimmunität involviert.

Als auslösende Faktoren für die Arthritis in der Phase der Transition werden Mikrotraumata, vaskuläre Veränderungen im Gelenk, eine Veränderung der Gelenkmechanik oder auch Infektionen diskutiert. Voraussetzung für die Manifestation der Arthritis in der artikulären Phase sind komplexe Zellinteraktionen innerhalb der Synovia. Sie selbst ist beteiligt an der Unterhaltung der chronischen Entzündung (27). Die Synovia besteht aus einer Deckschicht mit fibroblastenartigen Synoviozyten und Makrophagen sowie aus einer lockeren Bindegewebsschicht. Vor allem die Synoviozyten mit ihrer Zellvernetzung durch Cadherin-11 spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung der Synovitis (27-29). Nach der Ausbildung einer Autoimmunität gegen körpereigene citrullinierte Proteine bewirken Autoantikörper eine Hyperplasie der Deckschicht und eine Infiltration des Stromas mit B- und T-Lymphozyten, Makrophagen, Granulozyten und Mastzellen (30). Die Leukozytenmigration wird durch Endothelveränderungen der synovialen Gefäße ermöglicht. Es kommt zudem zur zytokinvermittelten Angiogenese (31). Parallel dazu trägt eine unzureichende Lymphangiogenese zur Aufrechterhaltung des Entzündungsgeschehens bei (32). Die infiltrierenden und auch die ortsansässigen Zellen fördern durch Zytokine, wie Interleukin-1, -6, -17 (IL-1, -6, -17) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), sowie durch die lokale Bildung von Autoantikörpern die akute und chronische Entzündung (29). So kann TNF- $\alpha$  einerseits die Bildung funktionsfähiger regulatorischer T-Zellen hemmen, andererseits die Differenzierung von Th17-Helferzellen fördern (33, 34). Doch Zytokine sind auch in der Ausbildung systemischer Beteiligungen involviert. So konnte ein Zusammenhang zwischen Interleukin-6 (IL-6) und Anämie, Störungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und Fettstoffwechselstörungen gezeigt werden (35, 36).

Im Gelenk folgt nun auf Autoimmunität und lokale Entzündung ein Gewebeumbau mit konsekutiver Gelenkzerstörung. Hierbei kommt es auf spezifische Weise zur Schädigung von Knorpel und periartikulärem Knochen. Letzterer wird durch Osteoklasten, die Matrixenzyme synthetisieren, resorbiert (30). Hierbei führen Zytokine, wie IL-1, -6 und TNF- $\alpha$  zu einer Osteoklastenvermehrung und -aktivierung (37). Prädisponiert für Erosionen sind die Metacarpophalangealgelenke (MCP-Gelenke) (38). Eine Ausbreitung von inflammatorischen Synoviozyten und B-Zellen in die Resorptionszonen bis ins Knochenmark hinein wurde beobachtet (39). Pannusbildung oder auch Osteitis sind die Folge (39, 40). Auch an den Knorpelläsionen sind die fibroblastenartigen Synoviozyten maßgeblich beteiligt (28). Sie schütten Proteasen aus, die das Kollagen vom Typ II des Knorpels zerstören (41). Auch gehen Chondrozyten zytokinvermittelt zugrunde (5). Insgesamt wird die Funktionalität des Gelenks dadurch erheblich vermindert.

#### **I. 1. 4. Klinik und Verlauf**

Das klinische Erscheinungsbild der RA ist vielfältig. Zu den oftmals ersten, unspezifischen Symptomen zählen Krankheitsgefühl, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und eine Morgensteifigkeit der Gelenke von mehr als dreißigminütiger Dauer (30). Im Verlauf entstehen druckschmerzhaft und geschwollene Gelenke als Zeichen der Synovitis und Tenosynovitis bzw. Paratenonitis (TS/PT). Es bestehen Schmerzen in Ruhe und bei Bewegung. Zumeist sind die kleinen Gelenke betroffen, z. B. die Handgelenke, die MCP- und proximalen Interphalangealgelenke (PIP-Gelenke) sowie die Metatarsophalangealgelenke (MTP-Gelenke). Bei fortgeschrittenem Krankheitsgeschehen zeigt sich in der Regel eine symmetrische Gelenkbeteiligung. Initial schmerzbedingte Bewegungseinschränkungen können sich durch oben beschriebene Mechanismen zu mechanischen Funktionseinschränkungen bis zum -verlust der betroffenen Gelenke entwickeln. Gelenkdeformitäten sind die Folge. Weiterhin können sich Rheumaknoten bilden. Sehnenrupturen treten seltener auf, sind jedoch als Folge einer chronischen TS/PT mit einem großen Funktionsverlust verbunden.

Neben Arthritis und knöchernen Erosionen kann außerdem eine Osteoporose auftreten. Eine effektive antientzündliche Therapie vermag die Progredienz des Knochenabbaus zu verlangsamen (42, 43).

Die RA ist eine entzündliche Systemerkrankung. Organmanifestationen sind möglich. RA-Patient\*innen zeigen vor allem aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen eine erhöhte Mortalität. Bestimmend sind hierbei Schwere und Dauer der Erkrankung (44, 45). Das relative Risiko (RR) von RA-Patient\*innen im Vergleich zu Nichterkrankten wird hiernach mit 1,6–3,1 für Myokardinfarkte und mit 1,48 für cerebrale Insulte angegeben (44-46). Dabei scheint die Atherosklerose, Ergebnis der zirkulierenden Zytokine, wie Interleukin-6, TNF- $\alpha$ , Immunkomplexe und Akute-Phase-Proteine zu sein, die nicht nur im Gelenk proinflammatorisch wirken, sondern auch im Gefäßsystem zu endothelialer Dysfunktion und Plaquewachstum führen (36, 47, 48). Durch eine adäquate Therapie der RA und durch den Einsatz von Statinen mit ihren pleiotropen Effekten kann das kardiovaskuläre Risiko von RA-Patient\*innen reduziert werden (49-51). RA-Patient\*innen weisen außerdem durch ein metabolisches Syndrom als Folge einer IL-1- und TNF- $\alpha$ -vermittelten muskulären Insulinresistenz ein erhöhtes Risiko für zerebrale und kardiale Ischämien auf (36). Die Krankheitsaktivität der RA beeinflusst ebenfalls das Risiko für die Entwicklung eines Lymphoms. Dieses Risiko ist allgemein etwa doppelt so hoch ist wie bei Nichterkrankten (52, 53). Andere systemische Beteiligungen sind eine Anämie, sowie die Lungenfibrose. Smitten et al. ermittelten für RA-Patient\*innen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms (52).

Des Weiteren weisen RA-Patient\*innen höhere Infektionsraten aufgrund verminderter Immunkompetenz sowohl im Rahmen der Grunderkrankung und als auch als Folge der immunsuppressiven Therapie auf (54). Neben der verkürzten Lebenserwartung leiden viele RA-Patient\*innen unter Einbußen ihrer Lebensqualität. Diese resultieren aus Bewegungseinschränkungen, Schmerzen, Fatigue und einer verminderten Stresstoleranz. Depressionen treten mit einer Prävalenz von 15 bis 39 Prozent auf (55).

## **I. 1. 5. Therapie**

Die Behandlung der RA erlebte in den vergangenen zwanzig Jahren einen Paradigmenwechsel (56), nicht zuletzt aufgrund neuer medikamentöser Möglichkeiten. Das heutige Ziel sollte gemäß aktueller S2e1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für

Rheumatologie (DGRh) von 2018 und der überarbeiteten Empfehlung der European League Against Rheumatism (EULAR) zur Behandlung der RA von 2013 und 2019 die Remission oder bei langjähriger RA die deutliche Verminderung der Krankheitsaktivität sein (57-59). So verbessert durch das sog. *Treat-to-Target (T2T)*-Konzept eine möglichst engmaschige Therapieanpassung den Therapieerfolg (60, 61). Dies geschieht unter Zuhilfenahme klinischer Aktivitätsscores.

Während man vor dreißig Jahren noch dem Leitsatz „go low, go slow“ folgte, präferiert man heute einen möglichst schnellen Therapiebeginn mit Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) und frühzeitiger medikamentöser Eskalation. Die Behandlung sollte interdisziplinär erfolgen, jedoch federführend in der Hand eines internistischen und eines orthopädischen Rheumatologen liegen (57). In dieser fachärztlichen Betreuung beginnen RA-Patient\*innen beinahe doppelt so häufig und deutlich früher eine Therapie mit DMARDs (62). Wichtige Bausteine in der RA-Behandlung sind zum einen nichtmedikamentöse Therapien, wie körperliche Aktivität, zum anderen Glukokortikoide, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs), zielgerichtete synthetische DMARDs (tsDMARDs), biological originator DMARDs (boDMARDs) bzw. biosimilar DMARDs (bsDMARDs). Zu den csDMARDs zählen zum Beispiel Methotrexat (MTX), Sulfasalazin, Hydroxychloroquin und Leflunomid. Die Gruppe der tsDMARDs besteht aus den Januskinase-Inhibitoren, wie Baricitinib, Tofacitinib und Upadacitinib. Die biologischen DMARDs werden auch Biologika genannt und bezeichnen TNF $\alpha$ -Inhibitoren, IL-6-Inhibitoren, Anti-CD20-Antikörper und Anti-CTLA-4-Antikörper.

## **I. 2. Diagnostik**

Die RA wird auf der Grundlage der Befunde folgender Untersuchungen diagnostiziert: Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung, serologische und laborchemische Tests sowie bildgebende Verfahren. Die Klassifikationskriterien von 2010 können bei der Diagnosestellung helfen (63).

### **I. 2. 1. Labordiagnostik**

Serologische Untersuchungen ermöglichen den Nachweis von Rheumafaktoren (RF) und Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene (ACPA). Rheumafaktoren werden mittels verschiedener Methoden, wie zum Beispiel Agglutinationsassay, Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), Nephelometrie oder Radioimmunoassay nachgewiesen. Es können sowohl Immunglobulin-M-Antikörper (IgM-RF), Immunglobulin-A-Antikörper (IgA-RF) als auch Immunglobulin-G-Antikörper (IgG-RF) detektiert werden. Je nach Studie liegt die Sensitivität der RF für eine RA bei 50–90 %, die Spezifität bei 50–95 % (64). RF sind bei 1–4 % der gesunden Bevölkerung nachweisbar (65, 66). Falsch-positive Ergebnisse sind auch bei Patient\*innen mit Neoplasien möglich. Zudem können sowohl RF als auch ACPA bei chronischen Infektionen und anderen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis nachgewiesen werden (64, 67).

Zu den ACPA zählen unter anderem Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptid-Antigene (Anti-CCP-Ak) und Antikörper gegen mutiertes citrulliertes Vimentin (Anti-MCV-Ak). Es gibt weitere teilweise noch nicht standardisierte Antikörperassays. ACPA sind im Vergleich zu RF weniger sensitiv, jedoch spezifischer für RA. Nishimura et al. ermittelten in einer Metaanalyse eine Sensitivität der Anti-CCP-Assays für RA von 67 % und eine Spezifität von 95 % (68). Anti-MCV-Ak korrelieren zudem bei vergleichbarer Sensitivität (70–82 %) und Spezifität (91–98 %) mit der Krankheitsaktivität (69, 70). Der Nachweis von ACPA kann einem Symptombeginn vorausgehen und ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer RA (71). Anti-CCP-Ak sind zudem positive Prädiktoren für einen erosiven Krankheitsverlauf (68). Sie besitzen daher auch in der Diagnostik der frühen RA einen großen Stellenwert.

Das Blutbild der RA-Patient\*innen weist oft unspezifische Veränderungen, wie eine normochrome, normozytäre Anämie aber auch Thrombozytose, Leukozytose oder -penie auf. Laborchemisch zeigt sich je nach Aktivität der RA die systemische Inflammationsreaktion in einer Erhöhung der Akute-Phase-Proteine C-reaktives Protein (CrP) und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) (30).

## **I. 2. 2. Klassifikationskriterien**

Die aktuell gültigen Kriterien wurden 2010 vom American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) herausgegeben (63). Sie sollten bei Patient\*innen zur Anwendung kommen, bei denen mindestens ein Gelenk eindeutige Synovitis-Zeichen aufweist und bei denen eine andere Differentialdiagnose hierfür nicht wahrscheinlicher als eine RA ist. Eine Ausnahme stellen Patient\*innen mit langem Krankheitsverlauf dar. Bei ihnen können die Kriterien rückwirkend angewandt werden, auch wenn aktuell keine Synovitis vorliegt, diese jedoch in der Vergangenheit dokumentiert wurde. Die RA gilt nach den aktuellen Kriterien als gesichert, wenn mindestens 6 Punkte aus dem unten dargestellten Scoring hervorgehen (siehe Tabelle 1).

Eine RA kann auch unabhängig von oben genannten Kriterien als gesichert diagnostiziert werden. Dies trifft z. B. auf Patient\*innen mit eindeutigen röntgenologischen Zeichen einer RA-typischen Gelenkmanifestation als Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs zu (63).

Die aktuell gültigen ACR-/EULAR-Kriterien lösen die Kriterien der American Rheumatism Association von 1987 ab. Diese dienten einer möglichst sicheren Abgrenzung der RA von anderen Arthritiden (72, 73). So beinhalteten die ARA-Kriterien von 1987 viele klinische Zeichen der RA wie Rheumaknoten, symmetrische Gelenkbeteiligung und röntgenologische RA-Zeichen, die unter Umständen erst nach längerem oder aber aggressiverem Krankheitsverlauf entstehen. Die neuen Kriterien haben nun hingegen eine frühe Selektion der Patient\*innen mit einem hohen Risiko für eine erosive oder dauerhafte RA zum Ziel (63). So soll potentiell aggressiven Verläufen mit rechtzeitiger, adäquater Therapie begegnet werden.

Kategorie	Punktwert
<b>A. Gelenkbeteiligung</b>	
• 1 großes* Gelenk	0
• 2–10 große Gelenke	1
• 1–3 kleine** Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	2
• 4–10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	3
• mehr als 10 Gelenke, hiervon mindestens 1 kleines Gelenk	5
<b>B. Serologie (mindestens 1 Testdurchführung erforderlich)</b>	
• Rheumafaktor (RF) und Antikörper gegen citrullinierte Peptid-Antigene (ACPA) negativ (gleich oder unterhalb des jeweiligen Normwertes)	0
• RF oder ACPA gering positiv (Erhöhung bis einschließlich des Dreifachen des jeweiligen Normwertes)	2
• RF oder ACPA hoch positiv (Werte oberhalb des Dreifachen des jeweiligen Normwertes)	3
<b>C. Akute-Phase-Proteine (mindestens 1 Testdurchführung erforderlich)</b>	
• C-reaktives Protein (CrP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) normal	0
• Erhöhung von CrP oder BSG	1
<b>D. Symptombdauer</b>	
• weniger als 6 Wochen	0
• 6 Wochen oder mehr	1

**Tab. 1. ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien für die RA (2010).** \*Große Gelenke sind Schulter-, Ellbogen-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke. \*\*Zu den relevanten kleinen Gelenken zählen Daumengrund-, Fingergrund- oder auch Metacarpophalangealgelenke I-V (MCP-Gelenke I-V), Fingermittel- oder auch proximale Interphalangealgelenke II bis V (PIP-Gelenke II-V), Daumenend- oder auch Interphalangealgelenke der Daumen (IP), Zehengrund- oder auch Metatarsophalangealgelenke II-V (MTP-Gelenke II-V) und Handgelenke. Nicht betrachtet werden hingegen die Fingerendgelenke oder auch proximalen Interphalangealgelenke, die Daumensattel- oder auch Carpometacarpalgelenke I und die Großzehengrund- oder auch Metatarsophalangealgelenke I (MTP-Gelenk I).

Daher sind in den neuen Kriterien auch die oben genannten Symptome der fortgeschrittenen RA nicht mehr enthalten. Zudem spiegelt sich die Entwicklung der serologischen Diagnostik in den neuen Kriterien wider. So wurden die Rheumafaktoren als Biomarker durch Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA, u.a. anti-CCP) ergänzt. Außerdem zählen nun Akute-Phase-Proteine bzw. -Reaktionen, wie CrP und BSG, zu den Kriterien. Die neuen Kriterien weisen im Vergleich zu den vorherigen eine höhere Sensitivität bei einer gleichzeitig verringerten Spezifität auf (74). Radner et al. publizierten in ihrer Meta-Analyse von Validierungsstudien zwischen 2010 und 2014 eine

Sensitivität der ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien von 85 % (95 % Konfidenzintervall (CI) 83–86 %) und eine Spezifität von 52 % (95 % CI 49–54 %), bezogen auf den Goldstandard Therapiebeginn mit MTX (74). Ein häufig angeführter Kritikpunkt an den Änderungen von 2010 ist, dass diese mehr falsch-positive RA-Diagnosen erbringen (75). Zur Vermeidung dessen ist zum einen eine gute Kenntnis möglicher Differentialdiagnosen undifferenzierter Arthritiden auf Untersucherseite wichtig. Zum anderen ist zur Minimierung falsch-positiver RA-Diagnosen eine gute klinische Beurteilung des Gelenkstatus durch einen Kliniker mit Erfahrungen in der Diagnostik von Arthritiden essentiell, da die Anzahl der Gelenke mit Synovitis eine große Wichtung im Scoring innehat. Hier kann der Gelenkulterschall helfen, den klinischen Untersuchungsbefund zu kontrollieren (76).

### **I. 2. 3. Krankheitsaktivität und Verlaufsbeurteilung**

Eine engmaschige standardisierte Beurteilung der Krankheitsaktivität ermöglicht eine schnellere Verwirklichung von Therapiezielen im T2T-Konzept durch eine befundgerechte Anpassung der Medikation (61). Ein Anhalt zur Einschätzung der Krankheitsaktivität geben Befunde, wie zum Beispiel die Anzahl druckschmerzhafter oder geschwollener Gelenke, die Höhe der Akute-Phase-Proteine, die ACPA-Titerhöhe, Einschätzungen des Patienten oder der Patientin oder auch bildgebende Befunde. Da einzelne Untersuchungsergebnisse die Krankheitsaktivität jedoch nicht ausreichend abzubilden vermögen, wurde hierfür zu Beginn der 1990er Jahren ein Scoringsystem, der Disease Activity Score (DAS), entwickelt (77). Dieser wurde später zum DAS28 vereinfacht (78). Er beinhaltet BSG bzw. CrP, die Anzahl druckschmerzhafter und die Anzahl geschwollener Gelenke von 28 definierten Gelenken sowie die Einschätzung der Patientin oder des Patienten zur Krankheitsaktivität mittels einer visuellen Analogskala von 1 bis 100 mm (VAS). Bildgebende Befunde gehen in den DAS28 nicht ein. Sowohl DAS als auch DAS28 fanden 1996 Eingang in die Kriterien der EULAR zur Beurteilung des Therapieansprechens bei RA-Patient\*innen (79). Die Remissionskriterien wurden 2011 von der ACR und der EULAR mit der Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)-Gruppe aktualisiert (80). Nach erfolgreicher Validierung (81) fanden sie Eingang in die aktuelle S2e-Leitlinie. Bis dahin galt ein DAS28 von  $< 2,6$  als valides Remissionskriterium. Da sich herausstellte, dass sich bei Patient\*innen mit DAS28  $< 2,6$

trotzdem radiologische Progressse ereignen (82), wurde Remission nun neu definiert: als Simplified Disease Activity Index (SDAI) von  $\leq 3,3$ ; SJC, TJC, CrP oder Patientenurteil  $\leq 1$  (57, 80, 82). Der DAS28 bleibt jedoch weiterhin ein Composite Score zur Beurteilung der niedrigen, mittleren oder hohen Krankheitsaktivität. Weitere Scores sind der Clinical Disease Activity Index (CDAI) und der bereits genannte SDAI. Insgesamt bleibt bei Patient\*innen, die sich in Remission befinden, eine engmaschige klinische und bildgebende Kontrolle erforderlich.

## **I. 2. 4. Rheumatologische Bildgebung**

Verschiedene bildgebende Verfahren stehen für unterschiedliche Fragestellungen in der RA-Diagnostik zur Verfügung. Die EULAR empfiehlt seit 2013 die Hinzunahme bildgebender Verfahren bei schwieriger Diagnosestellung der RA (83). Zur Anwendung kommen unter anderem konventionelle Röntgenuntersuchung, Arthrosonographie (Gelenkulterschall, Gelenk-US), Magnetresonanztomografie (MRT), seltener Computertomografie, Positronen-Emissions-Tomografie (PET), Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und auch die Knochenszintigrafie. Im Folgenden soll der Stellenwert der konventionellen Röntgenuntersuchung, der MRT und der Arthrosonographie näher vorgestellt werden, da diese die am häufigsten in der Rheumatologie verwendeten bildgebenden Verfahren darstellen.

Die *konventionelle Röntgenuntersuchung* (CR) der Hände und Vorfüße gilt als Basisuntersuchung in der bildgebenden Diagnostik der RA. Besondere Beachtung finden die PIP-, MCP- und MTP-Gelenke sowie die distale Ulna (84). Die CR ist gut reproduzierbar, verfügbar und validiert. Sie ist eine Summationstechnik, die auf der unterschiedlichen Absorption ionisierender Strahlung durch die Gewebe beruht. Es können Zeichen der arthritischen Gelenkdestruktion zur Darstellung kommen. Zu diesen gehören gelenknahe Demineralisationen (indirektes Arthritis-Zeichen), Knochendefekte an der Grenze von Knorpel und Knochen (sogenannte Erosionen), Gelenkspaltverschmälerungen, Luxationen und Ankylosen. Zur radiologischen Stadieneinteilung der RA wurden verschiedene Scores, wie der Steinbrocker- (85), später der Larsen-Score (86), der Ratingen-Score (87), der Sharp-Score (88) und seine Weiterentwicklungen Sharp-van der Heijde-Score (89) sowie der vereinfachten Form

Simple Erosion Narrowing Score (SENS) (90) entwickelt. Für die frühe Detektion einer RA ist die CR nicht geeignet. Sie wird jedoch nach wie vor zur Detektion bereits eingetretener Gelenkschäden, wie Erosionen (83) sowie zur Beurteilung der radiologischen Progression (91) empfohlen. Außerdem ermöglicht die CR eine schnelle Befunderhebung bei Verdacht auf eine Beteiligung der Halswirbelsäule mit möglicher atlantoaxialer Dislokation (30). Eine MRT der HWS erlaubt die Beurteilung einer etwaigen Myelonschädigung (83).

Die MRT ist ein Schnittbildverfahren, das ohne Röntgenstrahlung auskommt. Die MRT gilt aufgrund ihrer dreidimensionalen Darstellung als aussagekräftigstes, reproduzierbares Verfahren mit hoher Sensitivität für Inflammation, Knochen- und Knorpelläsionen. Sie dient daher in vielen Validierungsstudien als Referenzmethode, u.a. im Vergleich zur Arthrosonographie. Es stehen verschiedene Sequenztypen und eine Kontrastmittelgabe (Gadalinium-DTPA) zur Verfügung. Die MRT ermöglicht die Darstellung sowohl knöcherner Veränderungen, wie Erosionen, Knochenmarksödem, Osteopenie, Gelenkspaltverschmälerungen, Gelenkdeformitäten, als auch von Weichteilveränderungen, wie Synovitis, Tenosynovitis, Erguss, Synovialhypertrophie (92). Durch den Nachweis früher Veränderungen durch RA kann die MRT einen wichtigen Beitrag zur frühen Diagnosestellung leisten (83). Ohrndorf et al. zeigten 2019, dass die MRT in der frühen Diagnostik bei entzündlicher Arthritis bzw. bei entzündlichen Arthralgien („clinically suspect arthralgia“) sensitiver als der Gelenk-US ist (93). Besondere Relevanz hat der Nachweis eines Knochenmarködems als Prädiktor für das spätere Auftreten von Erosionen (94). Die systematische Befundung des Magnetresonanztomogramms erfolgt mit Hilfe des 2003 von der internationalen OMERACT-Gruppe publizierten Scores RA MRI Scoring System (RAMRIS) (95). Orientierung hierzu bietet der EULAR OMERACT RAMRIS-Atlas (96, 97).

Die MRT weist im Vergleich zu konventioneller Röntgenuntersuchung und Gelenk-US einen höheren apparativen, zeitlichen und personellen Aufwand, somit höhere Kosten und schlechtere Verfügbarkeit auf. Kontraindikationen für eine MRT sind u. a. frisch implantierte Metallteile, Frühschwangerschaft und Klaustrophobie (98).

## **I. 3. Arthrosonographie**

### **I. 3. 1. Anwendung**

Die Arthrosonographie ist eine schnell durchführbare, kostengünstige, dynamische und flexible Untersuchungsmethode. Sie ist daher im klinisch-rheumatologischen Alltag der EULAR-Mitgliedsländer weit verbreitet (99). Es können mittels Gelenk-US je nach Gelenkgröße und Zugänglichkeit des Gelenks Gelenkergüsse, Synovitis, Tenosynovitis, Paratenonitis und Tendinitis, Sehnenalterationen, Rheumaknoten, Zysten, Subluxationen, Knorpelschäden, Erosionen oder auch Osteophyten dargestellt werden (100-102). Nicht erfassbar sind intraossäre Krankheitsprozesse, wie das Knochenmarködem, welches sich mittels MRT nachweisen lässt (83).

Die Arthrosonographie hat so in der Rheumatologie durch ihre vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten einen großen Stellenwert, beispielsweise bei der RA-Diagnostik (103), bei der Risikoeinschätzung zukünftiger gelenkdestruktiver Verläufe, bei der Evaluation bereits eingetretener Gelenkdestruktionen oder bei der Ermittlung subklinischer Synovitis (104, 105). Zudem kann die Arthrosonographie durch die Beurteilung der Krankheitsaktivität einen wichtigen Beitrag zur Therapiesteuerung leisten. Auch als Bildgebungsinstrument für Interventionen wie Gelenkinjektionen, Infiltration von Sehnencheiden oder diagnostisch-therapeutische Punktionen von Gelenk- und Pleuraergüssen oder Baker-Zysten ist der Gelenk-US aus dem klinischen Alltag des Rheumatologen nicht mehr wegzudenken (106, 107).

### **I. 3. 2. Funktionsweise und Verfahren der Sonographie**

Die Sonographie ist ein Schnittbildverfahren, das auf von Piezokristallen ausgesendeten Ultraschallwellen und deren Echos beruht. Der Ultraschallkopf ist gleichzeitig Sender und Empfänger der Ultraschallwellen (Puls-Echo-Prinzip). Letztere werden in verschiedenen Geweben unterschiedlich stark absorbiert, gebrochen, gestreut und an Grenzflächen reflektiert. Die entstehenden Echos erzeugen Spannung und werden anschließend als Helligkeitspunkte auf dem Bildschirm dargestellt. Die Absorption einer dargestellten Struktur wird durch ihre Dichte und durch die Schallfrequenz bestimmt. Besonders hell, d. h. echoreich, erscheint dichtes, stark schallabsorbierendes Gewebe wie Knochen;

schwarz hingegen, d. h. echofrei, Wasser bzw. Flüssigkeit. Niedrige Frequenzen werden weniger absorbiert und können tiefer eindringen. Daher erfordern tiefliegende Organstrukturen Schallköpfe mit niedrigen Frequenzen. Für oberflächliche Untersuchungsziele werden hingegen hochfrequente Schallköpfe verwendet, da diese eine höhere Ortsauflösung ermöglichen (98, 102).

Zur Verfügung stehen in der Arthrosonographie drei verschiedene Verfahren: der Graustufenultraschall (B-Mode-Ultraschall = brightness mode, BUS; englisch Grey-scale-Ultraschall, GSUS), der Power Doppler-Ultraschall (PDUS; Farb-Doppler-Ultraschall) und der Kontrastverstärker-Ultraschall. Der A-Mode (englisch amplitude modulation) und der M-Mode (englisch motion mode) finden in der Rheumatologie keine Anwendung. Im BUS werden den einzelnen Verläufen der Echoamplituden Linien mit Grauwerten zugeordnet, welche auf dem Bildschirm ein Helligkeitsschnittbild bilden. Der BUS ist gut geeignet, um Synovitis, Erosionen und Tenosynovitis/Paratenonitis zu zeigen (83), wobei eine sichere Unterscheidung aktiver entzündlicher Gelenkveränderungen und chronischen Veränderungen mittels BUS schwierig ist (101). Der PDUS zeigt durch eine Farbkodierung Flussbewegungen in Blutgefäßen, genauer gesagt die Reflexion bewegter Blutkörperchen an (98). Bei einer aktiven RA sind in der proliferierten Synovialis Flüsse farbig darstellbar, welche die entzündungsbedingte Hyperämie repräsentieren (108). Dies wird als Power Doppler-Aktivität bezeichnet. So kann zwischen fibrösem Pannus als Zeichen einer chronischen RA, Arthrose-bedingter Synovialhyperplasie und aktiver Synovitis bei aktiver RA differenziert werden (109). Der Einsatz von speziellen Ultraschall-Kontrastmitteln kann die Sensitivität im Nachweis aktiver Synovitis und ihrer Ausprägung erhöhen (110, 111). Anwendung findet er in der Rheumatologie vorrangig in klinischen Studien.

### **I. 3. 3. Befunderhebung und Scoring**

Die standardisierte Untersuchung soll eine komplette Erfassung des untersuchten Gelenks gewährleisten. So wird eine statische und eine dynamische Untersuchung empfohlen. Ergänzend zum BUS wird der PDUS eingesetzt. Dies dient vor allem der Aktivitätsbeurteilung. Die Grundlage einer vergleichbaren sonographischen Untersuchung der Gelenke bilden die 2001 von Backhaus et al. publizierten „Leitlinien

zum muskuloskelettalen Ultraschall in der Rheumatologie“, die Publikation der Interessengruppe Ultraschall der OMERACT von 2005 sowie die „standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology“ der EULAR (102, 112, 113). In der Publikation der OMERACT wurden folgende, für die vorliegende Arbeit relevante Definitionen der erheblichen Pathologien bei RA definiert:

**Synovialer Erguss:** Echoarme oder –freie intraartikuläre Flüssigkeit, die verschieblich und komprimierbar ist, jedoch keine Doppleraktivität aufweist.

**Synovialhyperplasie:** Abnormales, echoarmes intraartikuläres Gewebe, das nicht verschieblich und nur wenig komprimierbar ist und Doppleraktivität aufzeigen kann.

**Tenosynovitis:** In zwei zueinander senkrechten Schnittebenen darstellbare, echoarme oder –freie Gewebsverdickung mit oder ohne umgebende Flüssigkeit innerhalb der Sehnenscheide, mit möglicher Power Doppler-Aktivität.

**Paratenonitis** wurde nach Grassi et al. als echoarmer Saum um die Sehne ohne Sehnenscheide definiert (114). Die **Synovitis** wurde im BUS in den kleinen Gelenken als synovialer Erguss und/oder Synovialhyperplasie zusammengefasst (2, 93). Zur weiteren Differenzierung empfiehlt sich der PDUS. Eine Beschreibung kann sowohl nominal (dichotom als ja bzw. nein), ordinal (d. h. qualitativ als gering, mäßig oder stark) als auch quantitativ (Angabe in mm) erfolgen. Bis 2017 fanden für den BUS die semiquantitativen Synovitis-Scores nach Backhaus et al. und Scheel et al. zur Befundbeschreibung Anwendung (1, 2). Maßgeblich war hierbei das Ausmaß der Kapseldistension. Der Befund der Untersuchung im PDUS wurde nach Szkudlarek et al. dokumentiert und richtete sich nach der Anzahl der Power Doppler-Signale (3). Die genannten Synovitis-Scores können Tabelle 2 unter III.2.3. entnommen werden. Die genannten Scores wurden in den letzten Jahren weiterentwickelt und 2017 durch den EULAR-OMERACT combined score abgelöst (115). Dieser basiert auf einer anderen Synovitis-Definition, als sie im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Synovitis wird dort definiert als hypoechogene Synovialhypertrophie im BUS. Im combined score wird die Ausprägung der Synovitis semiquantitativ (Grad 0–3)

dokumentiert. Der stärker ausgeprägte Befund aus BUS und PDUS ist bestimmend für den Score-Wert. Der Score zeigte im Validierungsverfahren eine moderate bis gute Reliabilität (116).

**Tenosynovitis bzw. Paratenonitis** kann langfristig zu Sehnenrupturen und Behinderung führen. Am häufigsten von Sehnenrupturen betroffen sind die *Extensor-pollicis-longus*-Sehne und die *Extensor-digit-minimi*-Sehne (117). Von besonderem Interesse ist zudem die *Extensor-carpi-ulnaris*-Sehne. Diese ist zum einen ebenfalls häufig entzündlich verändert, zum anderen scheint eine Tenosynovitis der ECU-Sehne zugleich die zukünftige Entstehung von Erosionen vorhersagen zu können (118). Die valide Erfassung und Dokumentation der Tenosynovitis mittels Ultraschall wurde durch die OMERACT-US-Gruppe vorangebracht. So gibt es einen viergradigen, semiquantitativen Tenosynovitis-Score für BUS und PDUS (119). Die OMERACT-US-Gruppe publizierte zudem einen semiquantitativen Score mit drei Graden für Sehenschäden, ebenfalls mit sehr guter bis guter Inter- und Intra-reader Reliabilität (Grad 0 = normale Sehne, Grad 1 = partieller Sehenschaden, Grad 2 = komplette Sehnenruptur; jeweils in zwei senkrecht zueinander stehenden Schnittebenen darstellbar) (120).

### **Ultraschall-Summscores mit reduziertem Gelenke-Set**

Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Ultraschall-Summscores entwickelt. Je nach Score finden die verschiedenen Pathologien Eingang in das Scoring. Ziel ist es, mit den Summscores unter anderem Aussagen zur Krankheitsaktivität, zum Therapieansprechen und zum Risiko für zukünftige Erosionen treffen zu können. Gleichzeitig sollte ein Score, der sich in der Praxis bewähren soll, nur einen überschaubaren zeitlichen Aufwand mit sich bringen.

Ein Score, der sich nicht nur in klinischen Studien bewährt hat, sondern auch den Weg in die Praxis fand, ist der US7-Score. Es gibt ihn für Synovitis, Tenosynovitis und Erosionen, jeweils im BUS und im PDUS (1). Er beinhaltet dorsale und volare Schallkopfpositionen. In weiteren Scores, wie dem USRA9-Score von Aga et al. von 2016 (121), dem 78-Gelenke-Score von Hammer et al. von 2011 (122), den 20-, 28- und 38-Gelenke-Scores von Dougados et al. von 2010 (123) oder dem 1-Gelenke-Score mit 3 Schnittebenen des Handgelenks von Ellegard et al. von 2009 (124) werden

ausschließlich dorsale Aspekte evaluiert. Wechselnde Schallkopfpositionen finden sich neben dem bereits erwähnten US7-Score von Backhaus et al. von 2009, beim Schweizer SONAR-Score aus 22 Gelenken von Zufferey et al. von 2013 (125) und auch beim 12-Gelenke-Score von Naredo et al. von 2008 (126). Im 6-Gelenke-Score „sum of 3“ von Scheel et al. von 2005 erfolgen hingegen ausschließlich palmare Arthrosonographien (2). Die genannten Scores unterscheiden sich bezüglich der Anzahl der Gelenke und auch der untersuchten Pathologien. Synovitis-Scores sind jedoch am häufigsten vertreten. Seltener wurde die TS in einer Scoring-Methode erfasst. Zu nennen sind hier der US7-Score, der SONAR-Score, der USRA9-Score und der 78-Gelenke-Score von Hammer et al.. Die Suche nach dem optimalen Gelenke-Set für verschiedene Pathologien ist nach wie vor Gegenstand der Diskussion.

### **I. 3. 4. Validierung**

Die Arthrosonographie ist ein inzwischen gut validiertes Verfahren. Arthrosonographiekurse, zum Beispiel von der EULAR oder der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) angeboten, sollen die erarbeiteten Standards in die Praxis überführen. Sie sind eine wichtige Voraussetzung, um die oft kritisierte Untersucherabhängigkeit zu minimieren und die Vorteile der Arthrosonographie zum Patientenvorteil nutzen zu können.

Gelenk-US und MRT sind der klinischen Untersuchung hinsichtlich Detektion von Synovitis überlegen. Szkudlarek et al. ermittelten anhand von 40 Fall- und 20 Kontrollpatient\*innen eine höhere Sensitivität bei unveränderter Spezifität des Gelenk-US hinsichtlich Synovitis- und Erosionsdetektion an den Fingergelenken gegenüber konventioneller Röntgenuntersuchung und klinischer Untersuchung. Als Referenzmethode diente die MRT(127).

Auch die aktuellen ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 beinhalten zur Bildgebung bei RA-Patient\*innen bei schwieriger Diagnosesicherung die Arthrosonographie zur Evaluation der Anzahl von Gelenken mit Synovitis (73).

Die Arthrosonographie gibt auch Aufschluss über bereits eingetretene Gelenkschäden. Hierfür kann eine Untersuchung insbesondere bei unauffälliger

konventioneller Röntgenuntersuchung sinnvoll sein, da die Arthrosonographie dieser hinsichtlich Sensitivität im Erosionsnachweis überlegen ist (83). Der Gelenk-US hilft zudem, prognostische Einschätzungen zu treffen. Der sonographische Synovitisnachweis besitzt einen positiven prädiktiven Wert für die Entwicklung einer undifferenzierten Arthritis zu einer RA (128). Synovitis, PD-Aktivität und Tenosynovitis der *Extensor-carpi-ulnaris*-Sehne in der Arthrosonographie stellen zudem einen Risikofaktor für das Auftreten zukünftiger struktureller Gelenkschäden, wie Erosionen, dar (100, 104, 118, 129). Mehrere Studien zeigen, dass der Gelenk-US auch bei Patient\*innen mit klinischer Remission Zeichen der aktiven Gelenkbeteiligung zu detektieren vermag (130, 131). Diese subklinische Synovitis ist häufig und stellt ebenfalls einen Risikofaktor für zukünftige Gelenkdestruktionen und für einen Krankheitsschub dar (132, 133).

Zur Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität ist die Arthrosonographie durch ihre hohe Sensitivität bei der Synovitisedetekion ebenfalls gut geeignet (83). Auch die Differenzierung von aktiver und chronischer Synovitis mittels PDUS dient der Beurteilung der Krankheitsaktivität (134). Somit kann eine Untersuchung im PDUS an den MCP-Gelenken II und III und am Handgelenk ergänzend zur körperlichen Untersuchung Entscheidungen über die Medikamentenauswahl sinnvoll unterstützen (135).

## **I. 4. Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

Verschiedene Gelenk-US-Summscores wurden in den letzten Jahren publiziert. Ein Interessenschwerpunkt der Arthrosonographie-Forschung lag in der optimalen Auswahl der zu untersuchenden Gelenke und in der aussagekräftigsten Kombination der verschiedenen US-Befunde in den verschiedenen Modalitäten. Dies wurde auch in den EULAR Empfehlungen von 2013 formuliert (83). Bislang fand jedoch hauptsächlich die dorsale Untersuchung an der Hand und am Fuß Eingang in die Scores. Es bedarf vergleichender Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen der dorsalen und der volaren Arthrosonographie und klinischen und laborchemischen Parametern der Krankheitsaktivität. Hierzu liegen nur sehr wenige Untersuchungen vor.

Die vorliegende Arbeit soll eine umfassende, nach volar und dorsal differenzierende Einzelgelenkanalyse bei RA-Patient\*innen liefern.

- Auf Gelenkebene sollen die volare und dorsale Arthrosonographie hinsichtlich der Detektion von Synovitis bzw. TS/PT verglichen werden.
- Außerdem soll untersucht werden, ob durch Einzelgelenkanalysen eine Reduktion des etablierten US7-Scores möglich sein könnte. Eine Reduktion der zu untersuchenden Gelenke würde die Anwenderfreundlichkeit verbessern.
- Die volare und die dorsale Arthrosonographie sowie die US7-Scores und ihre reduzierten Scores sollen hinsichtlich ihrer Korrelation mit serologischen Markern und Parametern der Krankheitsaktivität verglichen werden.

## **II. Patient\*innen und Methoden**

### **II. 1. Patient\*innen**

Zwischen 2005 und 2010 wurden in der Rheumatologischen Fachambulanz (Dispensaire) sowie der Studienabteilung der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité–Universitätsmedizin Berlin 76 Patient\*innen mit nach den ACR-/EULAR-Kriterien gesicherter RA in Arthrosonographie-Studien eingeschlossen. Zugehörige Studien sind bei der Ethikkommission der Charité mit den Nummern: EA1/59/04, EA1/179/09 sowie in Tübingen mit der Nummer 199/2007BO2 registriert. Die Patient\*innen stellten sich zur Therapieumstellung oder -neueinstellung vor. Es erfolgte eine Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und zur Aufbereitung der erhobenen Daten für weitere wissenschaftliche Fragestellungen.

Die Patient\*innen mussten volljährig sein und wenigstens eine sechsmonatige Krankheitsdauer aufweisen. Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren schwere Erkrankungen der Leber oder der Lunge, Herzinsuffizienz ab NYHA II, Malignome, Schwangerschaft oder Kinderwunsch und Infektionserkrankungen. Für die vorliegende Arbeit wurden die Untersuchungsdaten bei Erstvorstellung verwendet.

## II. 2. Methoden

### II. 2. 1. Anamnese und Statuserhebung

Die Patient\*innen wurden zur Dauer der Morgensteifigkeit sowie zur subjektiven Krankheitsaktivität befragt. Letztere wurde mittels visueller Analogskala (VAS 0–100 mm) dokumentiert. Untersucht und erfasst wurden neben dem allgemeinen körperlichen Status 28 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und Schwellung. Diese sind im Einzelnen: beide Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, alle MCP-, alle PIP-Gelenke und beide Kniegelenke. Es wurde eine qualitative Erfassung vorgenommen (0 = ohne pathologischen Befund, 1 = pathologischer Befund). Die Befunderfassung erfolgte auf einheitlichen Dokumentationsbögen. Nach Vorliegen der BSG wurde so der Aktivitätsscore Disease Activity Score 28 (DAS28) ermittelt.

#### Disease Activity Score 28

Der DAS28 ist ein validierter Score der Auskunft über die Krankheitsaktivität der RA gibt. Hierfür werden alle oben genannten Gelenke auf Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit hin untersucht. Allgemein fließen die BSG nach einer Stunde bzw. das CrP und die Patient\*innen-Einschätzung zur Krankheitsaktivität in Form der VAS mit ein. Die Formel zur Errechnung des DAS28 lautet:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \text{Wurzel aus der Anzahl der geschwollenen Gelenke der 28 vorgegebenen} + 0,28 \times \text{Wurzel aus der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke der 28 vorgegebenen} + 0,7 \times \text{natürlicher Logarithmus der BSG nach einer Stunde bzw. CrP} + 0,014 \times \text{Patient*innen-Einschätzung als VAS in mm (78)}.$$

In der vorliegenden Arbeit wurde die BSG zur Berechnung verwendet. Die Krankheitsaktivität anhand des DAS28 (BSG) wurde wie folgt beurteilt:

- < 2,6                      Remission
- ≥ 2,6 bis ≤ 3,2            milde Krankheitsaktivität
- > 3,2 bis < 5,2            mäßige Krankheitsaktivität
- ≥ 5,2                        hohe Krankheitsaktivität.

## II. 2. 2. Laboruntersuchungen

Folgende laborchemische und immunologische Analysen wurden durchgeführt: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG; Referenzbereich:  $\leq 20$  mm/1. Stunde), C-reaktives Protein (CrP; Referenzbereich:  $< 0,5$  mg/dl), Rheumafaktoren (IgM-RF; Referenzbereich:  $< 20$  IE/ml) und Anti-citrullinierte Antikörper (ACPA; Referenzbereich:  $< 20$  IE/ml). Die erforderliche Blutentnahme wurde entweder am selben Tag vorgenommen oder es wurden bei Vorliegen aktueller Werte (BSG und CrP maximal 14 Tage alt; Serologie maximal 3 Monate alt) und gleicher Therapie jene Ergebnisse übertragen. Alle Laboranalysen wurden im Labor der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

## II. 2. 3. Arthrosonographie

Der Gelenk-US erfolgte durch zwei erfahrene Untersucher, durch Frau Prof. Marina Backhaus und durch Frau PD Dr. Sarah Ohrndorf, nach standardisiertem Vorgehen, gemäß Empfehlungen der EULAR (102). Anwendung fanden die Definitionen der Synovitis nach Scheel et al. (136), die Definition der Paratenonitis nach Grassi et al. (114) sowie die OMERACT-Definitionen von Wakefield et al. (112), in denen unter anderem die Tenosynovitis definiert ist. Einzelheiten hierzu sind im Kapitel I. 3. 3. Befunderhebung beschrieben.

Im Untersuchungszeitraum kamen zwei Ultraschallgeräte der Firma Esaote, Genua, Italien: das Technos MPX und das MyLab 70. Geschallt wurde mittels Linearschallkopf mit 6–18 MHz, im B-Mode und im PD-Mode.

An der klinisch dominanten Hand wurde das Handgelenk auf Synovitis im Längsschnitt radialseitig, von median sowie ulnarseitig geschallt. Dabei verhalfen verschiedene anatomische Strukturen den Untersuchern zum Auffinden der geeigneten Schnittebene: In der Untersuchung des Handgelenks von dorso-median dienten die Sehnen des *M. extensor digitorum* (4. Strecksehnenfach) als Leitstruktur. Der Schallkopf wurde parallel zu ihnen ausgerichtet. Auf der palmaren Gegenseite orientierte man sich am *Nervus medianus*. Ulnar orientierte man sich an der Sehne des *M. extensor carpi ulnaris* (6. Strecksehnenfach).

Außerdem wurden im Längsschnitt die MCP- und PIP-Gelenke II-V von 76 Patient\*innen sowie die MTP-Gelenke II-V des klinisch dominanten Fußes von 61 (der 76) Patient\*innen untersucht.

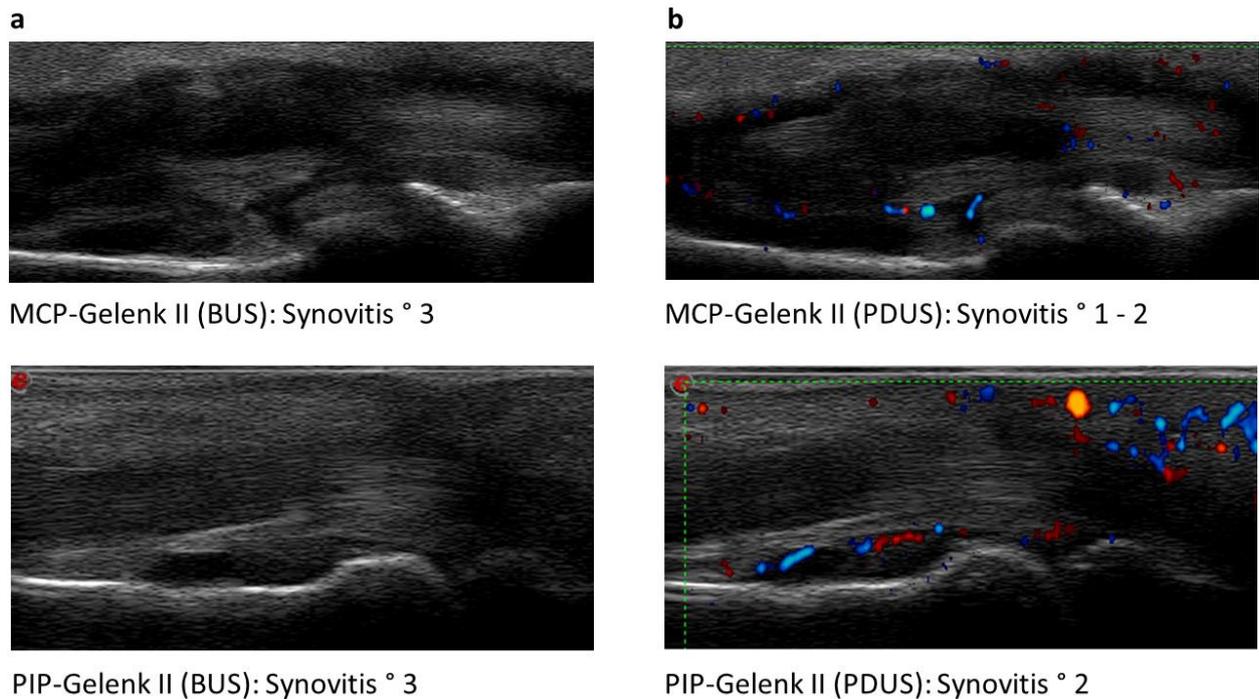
Dieselben 61 Patient\*innen wurden auf TS/PT der folgenden Sehnen untersucht, wobei sich pathologische Befunde immer in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen, also im Longitudinal- und im Transversalschnitt, darstellen mussten:

1) am Handgelenk von dorso-radial *Extensor (Ext.) carpi radialis longus et brevis (ECRL-/ECRB-Sehne)* im 2. Strecksehnenfach, von dorso-median *Ext. digitorum (ED-Sehnen)* im 4. Strecksehnenfach, von dorso-ulnar *Ext. carpi ulnaris (ECU-Sehne)* im 6. Strecksehnenfach, von palmo-radial *Flexor (Flex.) carpi radialis (FCR-Sehne)*, von palmo-median *Flex. digitorum profundus et superficialis (FDP-/FDS-Sehnen)*, von palmo-ulnar *Flex. carpi ulnaris (FCU-Sehne)*,

2) auf Höhe der MCP-Gelenke II–V und der PIP-Gelenke II–V von dorsal *Ext. digitorum (ED-Sehnen)* sowie von palmar *Flex. digitorum profundus et superficialis (FDP-/FDS-Sehnen)*.

Geschallt wurde jeweils von volar (d. h. palmar bzw. plantar) und dorsal, im B-Mode (BUS) und im Power Doppler-Mode (PDUS). Insgesamt umfasste der Untersuchungsrahmen für die TS/PT-Befundung 427 Sehnen sowie für die Synovitisbefundung 836 Gelenkregionen der beschwerdeführenden Hand und 244 Gelenkregionen des klinisch dominanten Fußes.

Die Synovitisbefundung im BUS erfolgte qualitativ bzw. dichotom (1 = ja, 0 = nein) nach Messung der Anhebung der Gelenkkapsel und zusätzlich mit Hilfe eines semiquantitativen Scores nach Scheel et al. (2) und Backhaus et al. (1). Die Synovitisbefundung im PDUS geschah via eines semiquantitativen Scores nach Szkudlarek et al. (3). Grundlage sind hier die intraartikulären Flusssignale als Zeichen der Vaskularisierung bei aktiver Synovitis. Exemplarische Bilder aus der Studienpopulation sind der Abbildung 1 zu entnehmen.

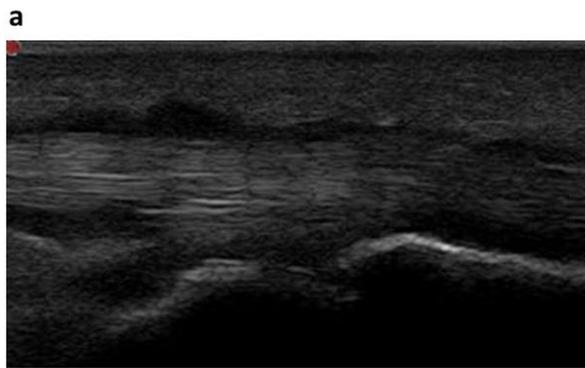


**Abb. 1. Synovitis in der palmaren Untersuchung im BUS und PDUS: Beispiele mit semiquantitativem Synovitis-Score (1-3).** **a)** Die Bilder zeigen Synovitis im MCP-Gelenk II und im PIP-Gelenk II, im palmaren BUS, im Longitudinalschnitt. **b)** Die Bilder zeigen Synovitis im MCP-Gelenk II und im PIP-Gelenk II, im palmaren PDUS, im Longitudinalschnitt. BUS, B-Mode-Ultraschall; MCP, Metacarpophalangealgelenk; PDUS, Power Doppler-Ultraschall; PIP-Gelenk, proximales Interphalangealgelenk. Beispielbilder bereitgestellt von Frau PD Dr. med. Sarah Ohrndorf.

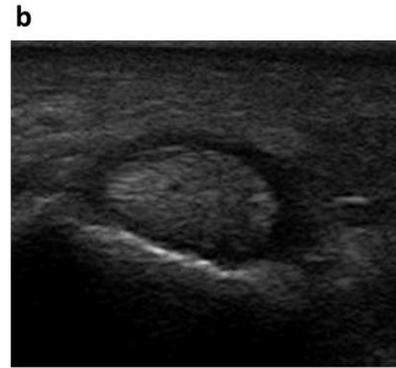
US-Modus	Befund	Score
BUS	• Normalbefund	Grad 0
	• Gelenkkapsel gering angehoben	Grad 1
	• Gelenkkapsel mäßig angehoben	Grad 2
	• Gelenkkapsel ausgeprägt angehoben	Grad 3
PDUS	• Kein intraartikuläres PD-Signal	Grad 0
	• Intraartikulär 1–3 PD-Signale	Grad 1
	• PD-Signale in < 50 % der intraartikulären Fläche	Grad 2
	• PD-Signal in ≥ 50 % der intraartikulären Fläche	Grad 3

**Tab. 2. Semiquantitative Synovitis-Scores für BUS und PDUS (1-3).** US-Modus, Ultraschall-Modus ; BUS, B-Mode-Ultraschall ; PDUS, Power Doppler-Ultraschall ; PD-Signal = Signal im Power Doppler-Ultraschall.

Die Beurteilung der Tenosynovitis/Paratenonitis erfolgte qualitativ im BUS und semiquantitativ im PDUS. Die Befunddokumentation wurde analog zum oben erläuterten Synovitis-Score nach Szkudlarek et al. vorgenommen.



Tenosynovitis der Flexorensehne im Longitudinalschnitt (BUS) auf Höhe des MCP-Gelenks II



Tenosynovitis der Flexorensehne im Transversalschnitt (BUS) auf Höhe des MCP-Gelenks II

**Abb. 2. Tenosynovitis in der palmaren Untersuchung im BUS.** a) Die Bilder zeigen Tenosynovitis der Flexorensehne auf Höhe des MCP-Gelenks II, im palmaren BUS, im Longitudinalschnitt. b) Die Bilder zeigen Tensynovitis der Flexorensehnen auf Höhe des MCP-Gelenks II, im palmaren BUS, im Transversalschnitt. BUS, B-Mode-Ultraschall; MCP, Metacarpophalangealgelenk. Beispielbilder bereitgestellt von Frau Prof. Dr. med. Marina Backhaus.

US-Modus	Befund	Score
BUS	• Normalbefund	0
	• Tenosynovitis: echoarme oder -freie Gewebsverdickung mit oder ohne Flüssigkeit innerhalb der Sehnenscheide	1
	• Paratenonitis: echoarmer Saum um die Sehne ohne Sehnenscheide	1
PDUS	• kein PD-Signal	Grad 0
	• 1–3 PD-Signale i. B. der peri- bzw. tendinösen Fläche	Grad 1
	• PD-Signale in < 50 % i. B. der peri- bzw. tendinösen Fläche	Grad 2
	• PD-Signal in ≥ 50 % i. B. der peri- bzw. tendinösen Fläche	Grad 3

**Tab. 3. Tenosynovitis-/Paratenonitis-Scores für BUS (qualitativ) und PDUS (semiquantitativ) (3, 112, 114).** US-Modus, Ultraschall-Modus ; BUS, B-Mode-Ultraschall ; PDUS, Power Doppler-Ultraschall ; PD-Signal = Signal im Power Doppler-Ultraschall ; i. B., im Bereich.

### Summenscores

Neben der vergleichenden Einzelgelenkanalyse sollen Aussagen zur Korrelation der Ultraschallbefunde mit anderen Parametern der Krankheitsaktivität formuliert werden. Hierzu wurden orientierend an anatomischen Regionen verschiedene Summenscores

gebildet. Diese umfassen jeweils ein unterschiedliches Gelenke-Set und differenzieren zwischen BUS und PDUS sowie andererseits zwischen dorsal und palmar bzw. volar:

- 1) Dorsale und palmare *Synovitis-Finger-Summscores* (*Sum4*, *Sum3*, *Sum2*) durch Aufsummierung der semiquantitativen Werte aus
  - *Sum4*: MCP-, PIP-Gelenke II–V (BUS/PDUS; palmar (p)/dorsal (d))  
= *Sum4dBM* resp. *Sum4pBM* und *Sum4dPD* resp. *Sum4pPD*
  - *Sum3*: MCP-, PIP-Gelenke II–IV (BUS/PDUS; palmar/dorsal)  
= *Sum3dBM* resp. *Sum3pBM* und *Sum3dPD* resp. *Sum3pPD*
  - *Sum2*: MCP-, PIP-Gelenke II–III (BUS/PDUS; palmar/dorsal)  
= *Sum2dBM* resp. *Sum2pBM* und *Sum2dPD* resp. *Sum2pPD*
- 2) Dorsale und palmare *Synovitis-Handgelenk-Summscores* (*SumHG*) durch Aufsummierung der semiquantitativen Werte der drei Schnittebenen des Handgelenks (median, ulnar und radial) im BUS/PDUS von palmar/dorsal = *SumHGpBM* resp. *SumHGdBM* und *SumHGpPD* resp. *SumHGdPD*
- 3) Dorsale und palmare *Synovitis-Hand-Summscores* (*SumH*) durch Aufsummierung der Werte von *Sum4* und *SumHG* im BUS/PDUS, von palmar/dorsal = *SumHpBM* resp. *SumHdBM* und *SumHpPD* resp. *SumHdPD*
- 4) Dorsale und plantare *Synovitis-Fuß-Summscores* (*SumF*) durch Aufsummierung der semiquantitativen Werte der MTP-Gelenke II–V im BUS/PDUS, von plantar (p)/dorsal = *SumFpBM* resp. *SumFdBM* und *SumFpPD* resp. *SumFdPD*
- 5) Dorsale und palmare *Tenosynovitis/Paratenonitis-Finger-Summscores* (*SumTS4*) durch Aufsummierung der semiquantitativen Werte der ED-Sehnen, d. h. von dorsal, oder der FDP-/FDS-Sehnen, d. h. von palmar, auf Höhe der MCP-Gelenke II–V im PDUS = *SumTS4pPD* resp. *SumTS4dPD*
- 6) Dorsale und palmare *Tenosynovitis-Handgelenk-Summscores* (*SumTSHG*) durch Aufsummierung der semiquantitativen Werte von FCR-, FCU-Sehne, FDP-/FDS-Sehnen, d. h. von palmar, resp. der ECRL-/ECRB-, der ECU-Sehne und der ED-Sehnen, d. h. von dorsal, im PDUS = *SumTSHGpPD* resp. *SumTSHGdPD*

Des Weiteren wurde nach Betrachtung der Einzelgelenkanalysen ein Summenscore erstellt, der pro anatomischer Region (Finger, Handgelenk, Fuß) lediglich die am häufigsten betroffenen Gelenke und Schnittebenen berücksichtigt (siehe Abbildung 12). Ziel sollte es sein, zu überprüfen, ob die am häufigsten betroffenen Gelenke auch klinisch relevant die Krankheitsaktivität widerspiegeln. Diese „Top5“-Summenscores könnten dann eventuell mit weniger Zeitaufwand einerseits eine hohe Detektionsrate bieten und gleichzeitig eine gute Assoziation mit Parametern der Krankheitsaktivität aufweisen.

7) dorsaler *Sum-top5-BUS-Score* durch Aufsummierung der semiquantitativen Synovitis-BUS-Werte des Handgelenks von median, des MCP-Gelenks II, des MTP-Gelenks II, je von dorsal, sowie der dichotomen TS-BUS-Werte der ECU-Sehne und der ED-Sehne auf Höhe des MCP-Gelenks III;

volarer *Sum-top5-BUS-Score* durch Aufsummierung der semiquantitativen Synovitis-BUS-Werte des radialseitigen Handgelenks, des MCP-Gelenks II von palmar, des MTP-Gelenks II von plantar sowie der dichotomen TS-BUS-Werte der FCR-Sehne und der FDP-/FDS-Sehne auf Höhe des MCP-Gelenks II;

dorsaler *Sum-top5-PDUS-Score* durch Aufsummierung der semiquantitativen Synovitis-PDUS-Werte des Handgelenks von median, des MCP-Gelenks II, des MTP-Gelenks II, je von dorsal, sowie der semiquantitativen TS-PDUS-Werte der ECU-Sehne und der ED-Sehne auf Höhe des MCP-Gelenks III;

volarer *Sum-top5-PDUS-Score* durch Aufsummierung der semiquantitativen Synovitis-PDUS-Werte des radialseitigen Handgelenks, des MCP-Gelenks II von palmar, des MTP-Gelenks V, von plantar, sowie der semiquantitativen TS-PDUS-Werte der FCR-Sehne und der FDP-/FDS-Sehne auf Höhe des MCP-Gelenks II.

## II. 3. Statistische Analyse

Die Daten wurden mit Microsoft Excel aufbereitet. Es erfolgte eine statistische Beratung am Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Im Rahmen einer explorativen Analyse der metrischen Daten, wie Alter, RF, ACPA, BSG, CrP, Symptombdauer und DAS28, wurden Tests auf Normalverteilung durchgeführt und geeignete Lage- und Streuungsmaße berechnet. Für die Betrachtung der ordinalen und nominalen Skalen, wie Geschlecht und medikamentöse Therapie, wurden absolute und relative Häufigkeiten ermittelt und tabellarisch veranschaulicht.

Im Anschluss erfolgte ebenfalls mittels Microsoft Excel die Ermittlung der Häufigkeitsverteilung einzelner Ultraschallbefunde und die vergleichende Darstellung dieser Einzelgelenkanalysen anhand von Diagrammen unter Benutzung von GraphPad Prism (Version 8.2.1.). Summenscores wurden mit Hilfe des Programms SPSS von IBM (Versionen 15.0 und 25.0) gebildet. Um signifikante Unterschiede zwischen volaren und dorsalen Ultraschallbefunden zu ermitteln, wurden zum einen der McNemar-Test für kategoriale Variablen (positiver oder negativer Synovitis- bzw. TS/PT-Befund) und verbundene Stichproben und zum anderen der nichtparametrische Wilcoxon's-Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben (Synovitis- bzw. TS/PT-Befund Grad 0–3) herangezogen.

Als letztes wurden Zusammenhänge zwischen den Summenscores und den quantitativen Skalen, wie Titerhöhen, CrP, BSG, Krankheitsdauer und DAS28, mittels Rangkorrelationsanalyse nach Spearman untersucht. Es wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  als Irrtumswahrscheinlichkeit gewählt.

## **III. Ergebnisse**

### **III. 1. Stichprobenbeschreibung**

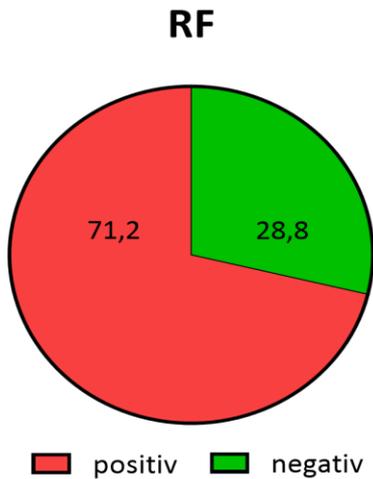
Es konnten n = 77 Patient\*innen mit nach den ACR-/EULAR-Kriterien gesicherter RA eingeschlossen werden. Eine Patientin musste auf Grund von ausgeprägten Deformitäten an den Fingergelenken wieder ausgeschlossen werden. Hieraus ergab sich eine Stichprobengröße von n = 76.

#### **III. 1. 1. Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer**

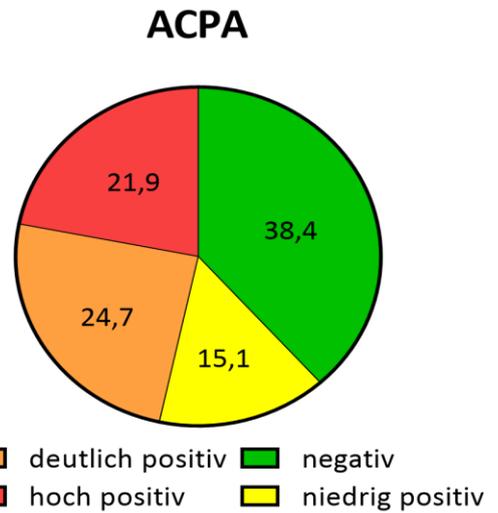
Die Stichprobe (n = 76) bestand überwiegend aus weiblichen Individuen. Sie waren mit n = 63 (82,9 %) vertreten. Das mediane Alter betrug 56 Jahre (Interquartilsabstand (IQR) 23; Min.–Max. 27–72). Die Patient\*innen zeigten eine mediane Symptombdauer von 7 Jahren und 6 Monaten mit einem Minimum von 4 Monaten und einem Maximum von 54 Jahren und 5 Monaten (IQR 12,7). 17,1 % der Patient\*innen (n = 13) wiesen eine Krankheitsdauer von bis zu 12 Monaten auf. 82,9 % der Patient\*innen (n = 63) hingegen hatten bereits eine etablierte RA mit einer Symptombdauer von mehr als einem Jahr.

#### **III. 1. 2. Serologie und Krankheitsaktivität**

71,2 % der Patient\*innen (n = 52) waren RF-positiv. Von drei Patient\*innen lagen dazu keine gültigen Daten vor. Einen positiven ACPA-Titer zeigten 61,7 % der Patient\*innen (n = 45). Das CrP betrug im Median 0,74 mg/dl (IQR 1,63; Min.–Max. 0–11,5 mg/dl). Es gab auch hier n = 3 fehlende Fälle. 57,5 % der Patient\*innen zeigten einen erhöhten CrP-Wert als Zeichen eines akuten Entzündungsgeschehens. Die mediane BSG belief sich auf 28 mm/Stunde (IQR 38; Min.–Max. 1–90). Von n = 5 Patient\*innen lagen keine Werte vor. Der mediane DAS28 betrug 5,07 (IQR 1,7; Min.–Max. 1,17–7,15); dazu lagen n = 73 gültige Angaben vor. Die mediane Krankheitsaktivität der Kohorte kann somit noch als mäßig (grenzwertig zur hohen Krankheitsaktivität) bezeichnet werden. Die weiteren Zuordnungen der Stichprobe in die DAS28- und ACPA-Kategorien sowie die Häufigkeitsverteilungen der anderen oben genannten Parameter können der folgenden Abbildung 3 entnommen werden.

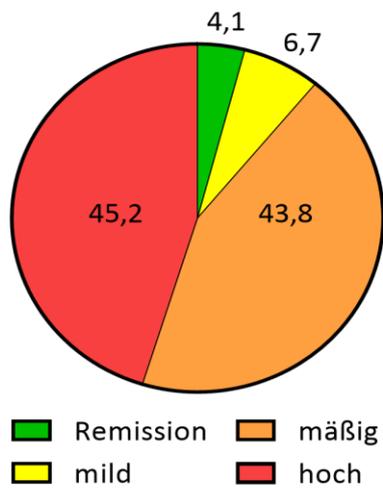


positiv negativ

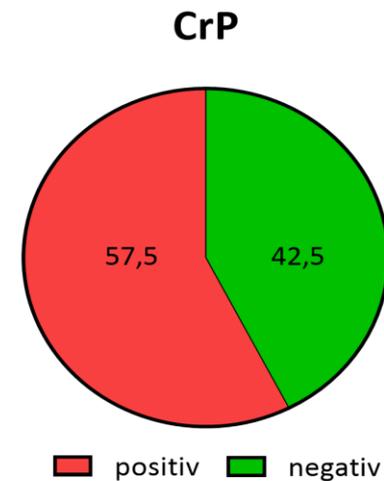


deutlich positiv negativ  
hoch positiv niedrig positiv

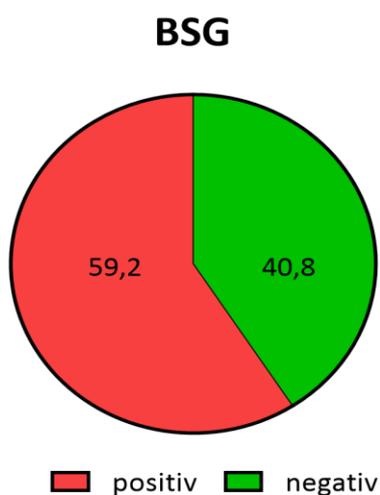
### Krankheitsaktivität- DAS 28



Remission mäßig  
mild hoch



positiv negativ



positiv negativ

**Abb. 3. Krankheitsaktivität und Serologie der Stichprobe.** Relative Häufigkeit auf gültige Werte bezogen. N = 73 (RF, ACPA und CrP) sowie n = 71 (BSG). RF: negativ = <20 IE/ml; positiv = ≥20 IE/ml. ACPA: negativ = <20 IE/ml; niedrig positiv = ≥20 bis <100 IE/ml; deutlich positiv = ≥100 IE/ml bis <1000 IE/ml; hoch positiv = ≥1000 IE/ml. Krankheitsaktivität nach DAS28: Remission = <2,6; mild = ≥2,6 bis ≤3,2; mäßig = >3,2 bis <5,2; hoch = ≥5,2. CrP: negativ = <0,5 mg/dl; positiv = ≥0,5 mg/dl. BSG: negativ ≤20 mm/1. h; positiv = >20 mm/1. h. RF, Rheumafaktor; ACPA, Antikörper gegen citrullinierte Proteine; BSG, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; DAS28, Disease Activity Score 28; CrP, C-reaktives Protein.

### III. 1. 3. Therapieformen

Daten zur Therapie konnten bei 75 der 76 Patient\*innen erhoben werden. Knapp die Hälfte der Patient\*innen (48,7 %) nahm regelmäßig ein NSAR ein.

Eine Therapie mit Prednisolon erhielten 75 % der Patient\*innen. Hierbei lag die mediane Dosis des Prednisolon-Äquivalents bei 5,0 mg (IQR 5; Min.–Max. 1–20) und somit unterhalb der sogenannten Cushingschwelle.

54,7 % der Patient\*innen waren zum Einschlusszeitpunkt ohne spezifische antirheumatische Therapie. 45,3 % erhielten bereits eine antirheumatische Basistherapie mit konventionellen DMARDs und/oder Biologika. Die Stichprobe teilte sich wie folgt auf: 44 % (n = 33) der Patient\*innen nahmen ein konventionelles DMARD ein. 37,3 % (n = 28) aller Patient\*innen erhielten es als Monotherapie, weitere 6,7 % erhielten es in Kombination mit einem biologischen DMARD. Nur eine Person (1,3 %) erhielt eine Biologika-Monotherapie. Die einzelnen Medikamente und ihre Verteilung in der Studienpopulation sind in Tabelle 4 aufgeführt.

<b>Medikament</b>	<b>Absolute Häufigkeit [n]</b>	<b>Relative Häufigkeit [%]</b>
Azathioprin	1	1,3
Ciclosporin A	1	1,3
Hydroxychloroquin	10	13,3
Leflunomid	18	24,0
MTX	31	41,3
Sulfasalazin	5	6,7
Adalimumab	2	2,7
Etanercept	2	2,7
Infliximab	1	1,3
Tocilizumab	1	1,3

**Tab. 4. Medikamentöse antirheumatische Therapie zum Untersuchungszeitpunkt.**

Bezogen auf n = 75 Patient\*innen mit gültigen Angaben zur Therapie, Mehrfachauswahl durch Kombinationstherapie möglich.

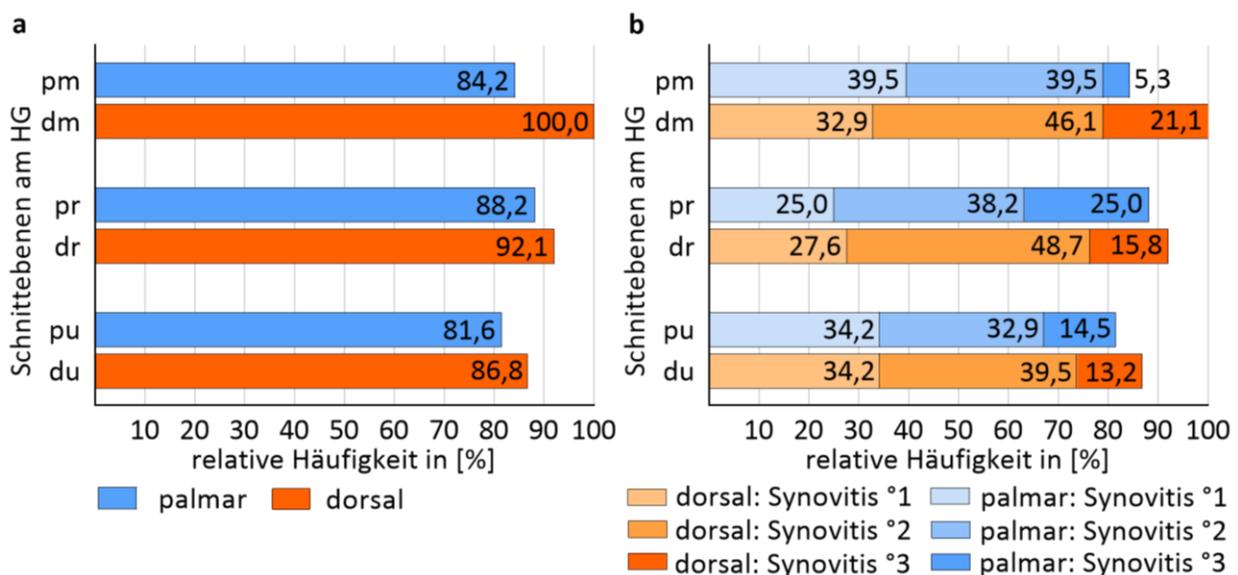
## III. 2. Einzelgelenkanalysen

### III. 2. 1. Synovitisverteilung am Handgelenk

#### Palmarer und dorsaler B-Mode-Ultraschall am Handgelenk

Von palmar ließ sich die Synovitis im BUS am häufigsten im radialen Längsschnitt darstellen (bei 88,2 % aller 76 Patient\*innen). Von dorsal wiesen im medianen Längsschnitt 100 % aller 76 Patient\*innen eine Synovitis auf. Die dorso-mediane Schallkopfposition dokumentierte somit am häufigsten Synovitsbefunde. Am seltensten konnte Synovitis in der palmo-ulnaren Handgelenksregion nachgewiesen werden.

Auffallend ist eine insgesamt hohe Synovitisrate in allen Schnittebenen des Handgelenks. Dabei ließ sich Synovitis insgesamt häufiger von dorsal als von palmar nachweisen. Die qualitativen Befunde der Schallkopfpositionen unterschieden sich im McNemar-Test jedoch nur im medianen Längsschnitt signifikant voneinander. Die relativen Häufigkeiten der Synovitisbefunde und die zugehörigen p-Werte können Tabelle 5 und Abbildung 4 entnommen werden.



**Abb. 4. Synovitis: Palmarer und dorsaler BUS am Handgelenk im Vergleich.** a) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitis (≥ Synovitisgrad 1) im BUS in 3 verschiedenen Schnittebenen (median, radial, ulnar), jeweils von palmar (blau) und dorsal (rot). Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. B) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitisgrade (° 1–° 3) am Handgelenk in 3 verschiedenen Schnittebenen (median, radial, ulnar). Synovitisgrade von palmar in blauen Farbabstufungen, von dorsal in orangefarbenen Farbabstufungen. Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. Pm, palmo-median; dm, dorso-median; pr, palmo-radial; dr, dorso-radial; pu, palmo-ulnar; du, dorso-ulnar; BUS, B-Mode-Ultraschall; HG, Handgelenk.

Auch bei den semiquantitativen Synovitisbefunden (Grad 0–3) gab nur in der medianen Handgelenksregion signifikante Unterschiede zwischen dorsalem und palmarem BUS. Die Signifikanzniveaus nach Wilcoxon’s Vorzeichenrangtest sowie die seitengetrennten Synovitisgrade der verschiedenen Handgelenksschnitte sind ebenfalls in Tabelle 5 aufgeführt.

Des Weiteren lässt sich in allen Handgelenksebenen die Synovitis als qualitativer Befund im B-Mode häufiger nachweisen als im dazugehörigen PDUS (siehe Tabelle 5 und 6).

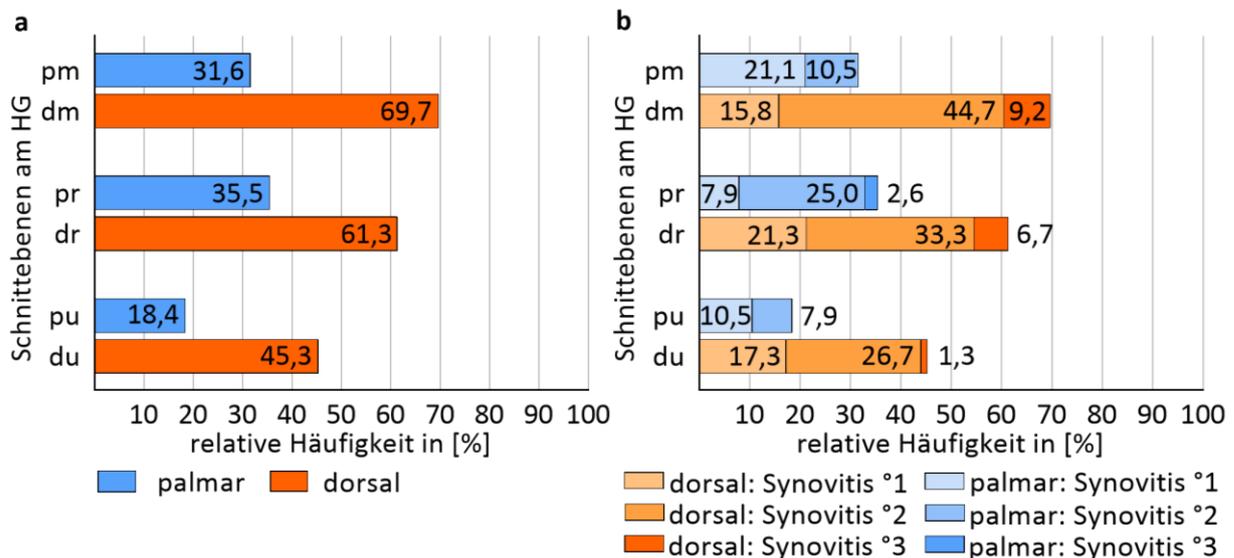
Seite	Position	°0	Synovitis (≥ °1)	p-Wert palmar vs. dorsal (qual.)	°1	°2	°3	p-Wert palmar vs. dorsal (semiquant.)
palmar	median	15,8	84,2	0,000*	39,5	39,5	5,3	0,000**
dorsal		0,0	100		32,9	46,1	21,1	
palmar	radial	11,8	88,2	0,508	25,0	38,2	25,0	0,615
dorsal		7,9	92,1		27,6	48,7	15,8	
palmar	ulnar	18,4	81,6	0,454	34,2	32,9	14,5	0,363
dorsal		13,2	86,8		34,2	39,5	13,2	

**Tab. 5. Palmarer und dorsaler BUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitisscores (1, 2) am Handgelenk.** Relative Häufigkeit [%] bei n = 76 Patient\*innen. Grad 0 entspricht einem Normalbefund. BUS; B-Mode-Ultraschall; qual., qualitative Beurteilung; semiquant., semiquantitative Befundung (Grad 0–3); vs., versus. \* p < 0,05 (McNemar-Test bei verbundenen Stichproben für die dichotome bzw. qualitative Befundung). \*\* p < 0,05 (zweiseitig, Wilcoxon’s Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben).

## Palmarer und dorsaler Power Doppler-Ultraschall am Handgelenk

Wie im BUS, wurde Synovitis im dorsalen PDUS signifikant häufiger dokumentiert als im palmaren.. Dies betraf sowohl die qualitative als auch die semiquantitative Beurteilung nach Szkudlarek et al.. Einzige Ausnahme stellte der Grad 1-Befund dar. Dieser wurde häufiger von palmo-medial als von dorso-medial erhoben. Die relativen Häufigkeiten und die dazugehörigen p-Werte sind in Abbildung 5 und Tabelle 6 ersichtlich.

Die im palmaren PDUS am häufigsten betroffene Handgelenksregion war, wie im BUS, die palmo-radiale (Synovitisnachweis bei 35,5 % der Patient\*innen). Von dorsal wurde eine PD-positive Synovitis am häufigsten in der medianen Handgelenksregion dokumentiert. 69,7 % zeigten hier intraartikuläre Power Doppler-Signale. Diese machten bei 54,1 % der 76 Patient\*innen eine zweit- bis drittgradige Synovitis aus. Im Vergleich dazu ließ sich hier von palmar nur bei 31,6 % der Patient\*innen überhaupt eine Synovitis nachweisen. Insgesamt am häufigsten gelang der Nachweis einer aktiven Synovitis im dorso-medianen, am seltensten im palmo-ulnaren Längsschnitt.



**Abb. 5. Synovitis: Palmarer und dorsaler PDUS am Handgelenk im Vergleich.** a) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitis (≥ Synovitisgrad 1) im PDUS in 3 verschiedenen Schnittebenen (median, radial, ulnar), jeweils von palmar (blau) und dorsal (rot). Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. b) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitisgrade (°1–°3) am Handgelenk in 3 verschiedenen Schnittebenen (median, radial, ulnar). Synovitisgrade von palmar in blauen Farbabstufungen, von dorsal in orangefarbenen Farbabstufungen. Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. pm, palmo-medial; dm, dorso-medial; pr, palmo-radial; dr, dorso-radial; pu, palmo-ulnar; du, dorso-ulnar; PDUS, Power Doppler-Ultraschall; HG, Handgelenk.

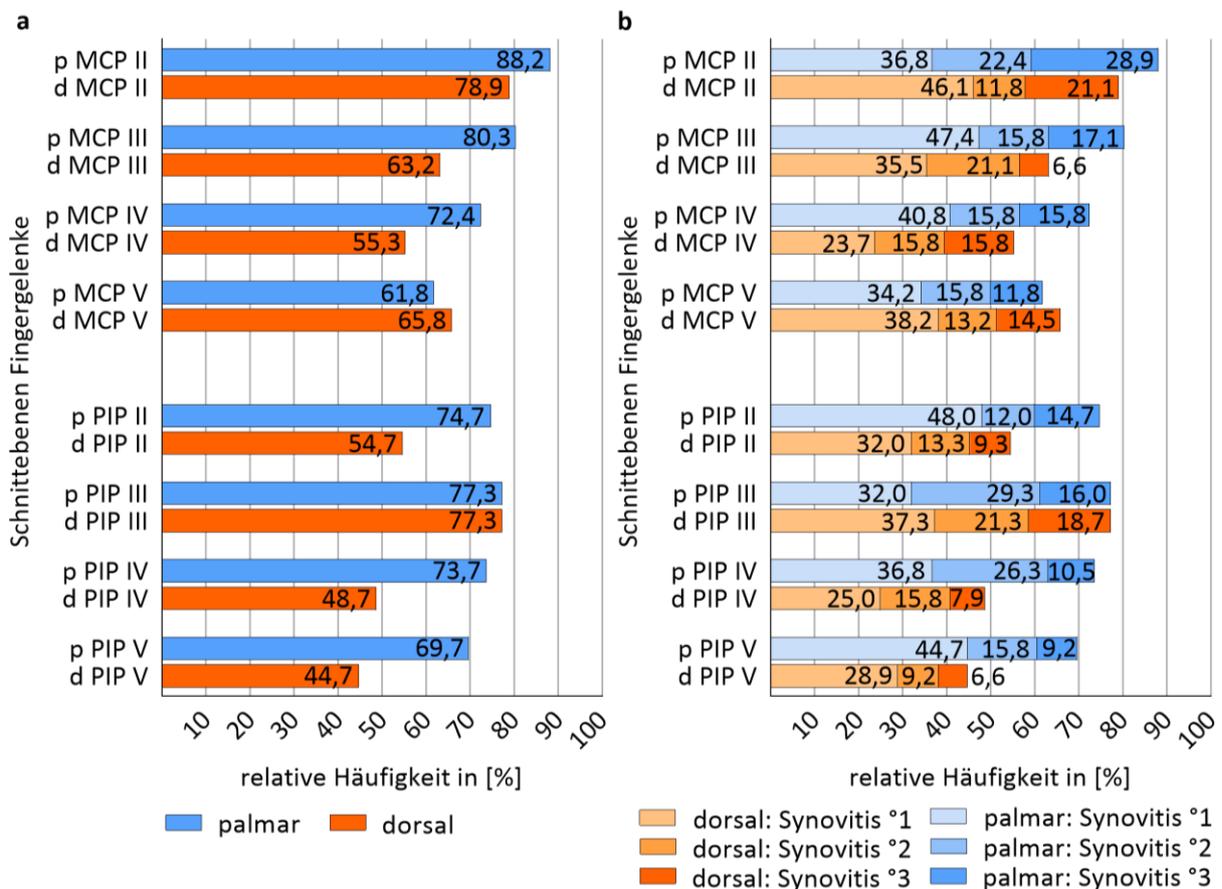
Seite	Position	°0	Synovitis (≥°1)	p-Wert palmar vs. dorsal (qual.)	°1	°2	°3	p-Wert palmar vs. dorsal (semiquant.)
palmar	median	68,4	31,6	0,000*	21,1	10,5	0,0	0,000**
dorsal		30,3	69,7		15,8	44,7	9,2	
palmar	radial	64,5	35,5	0,000*	7,9	25,0	2,6	0,001**
dorsal		38,7	61,3		21,3	33,3	6,7	
palmar	ulnar	81,6	18,4	0,000*	10,5	7,9	0,0	0,000**
dorsal		54,7	45,3		17,3	26,7	1,3	

**Tab. 6. Palmarer und dorsaler PDUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitiscores (3) am Handgelenk.** Relative Häufigkeit [%] bei n = 76 Patient\*innen. Grad 0 entspricht einem Normalbefund. Qual., qualitative Beurteilung; semiquant., semiquantitative Befundung (Grad 0–3); vs., versus. \* p < 0,05 (McNemar-Test bei verbundenen Stichproben für die dichotome bzw. qualitative Befundung). \*\* p < 0,05 (Wilcoxon's Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben, zweiseitig).

## III. 2. 2. Synovitisverteilung an den Fingergelenken

### Palmarer und dorsaler B-Mode-Ultraschall an den Fingergelenken

An beinahe allen Fingergelenken erfolgte ein Synovitisnachweis häufiger von palmar als von dorsal. Ausnahmen stellten das MCP-Gelenk V und das PIP-Gelenk III dar. Signifikante Unterschiede zwischen den qualitativen und semiquantitativen Befunden der dorsalen und palmaren Untersuchung gab es an den MCP-Gelenken III und an den PIP-Gelenken II, IV, V. Die relativen Häufigkeiten der Synovitisdetektion, der einzelnen Grade und zugehörige p-Werte können Abbildung 6 und Tabelle 7 entnommen werden.



**Abb. 6. Synovitis: Palmarer und dorsaler BUS an den Fingergelenken im Vergleich.** a) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitis ( $\geq$  Synovitisgrad 1) im BUS an den MCP-Gelenken II bis V und an den PIP-Gelenken II bis V, jeweils von palmar (blau) und dorsal (rot). Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. b) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitisgrade ( $^{\circ}$  1–3) im BUS an den MCP-Gelenken II bis V und an den PIP-Gelenken II bis V. Synovitisgrade von palmar in blauen Farbabstufungen, von dorsal in orangefarbenen Farbabstufungen. Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. MCP, Metacarpophalangealgelenk; PIP, proximales Interphalangealgelenk; p, palmar; d, dorsal; BUS, B-Mode-Ultraschall.

Insgesamt war das von palmar untersuchte MCP-Gelenk II von allen untersuchten Fingergelenken am häufigsten und das von dorsal untersuchte PIP-Gelenk V am seltensten von Synovitis betroffen.

Doch nicht nur im palmaren BUS wurde Synovitis am häufigsten am MCP-Gelenk II dokumentiert (88,2 % der 76 Patient\*innen), auch von dorsal war es am häufigsten betroffen (78,9 % der 76 Patient\*innen). Die geringsten relativen Häufigkeiten von Synovitis fanden sich im palmaren BUS am MCP-Gelenk V (61,8 %) und im dorsalen BUS am PIP-Gelenk V (44,7 %).

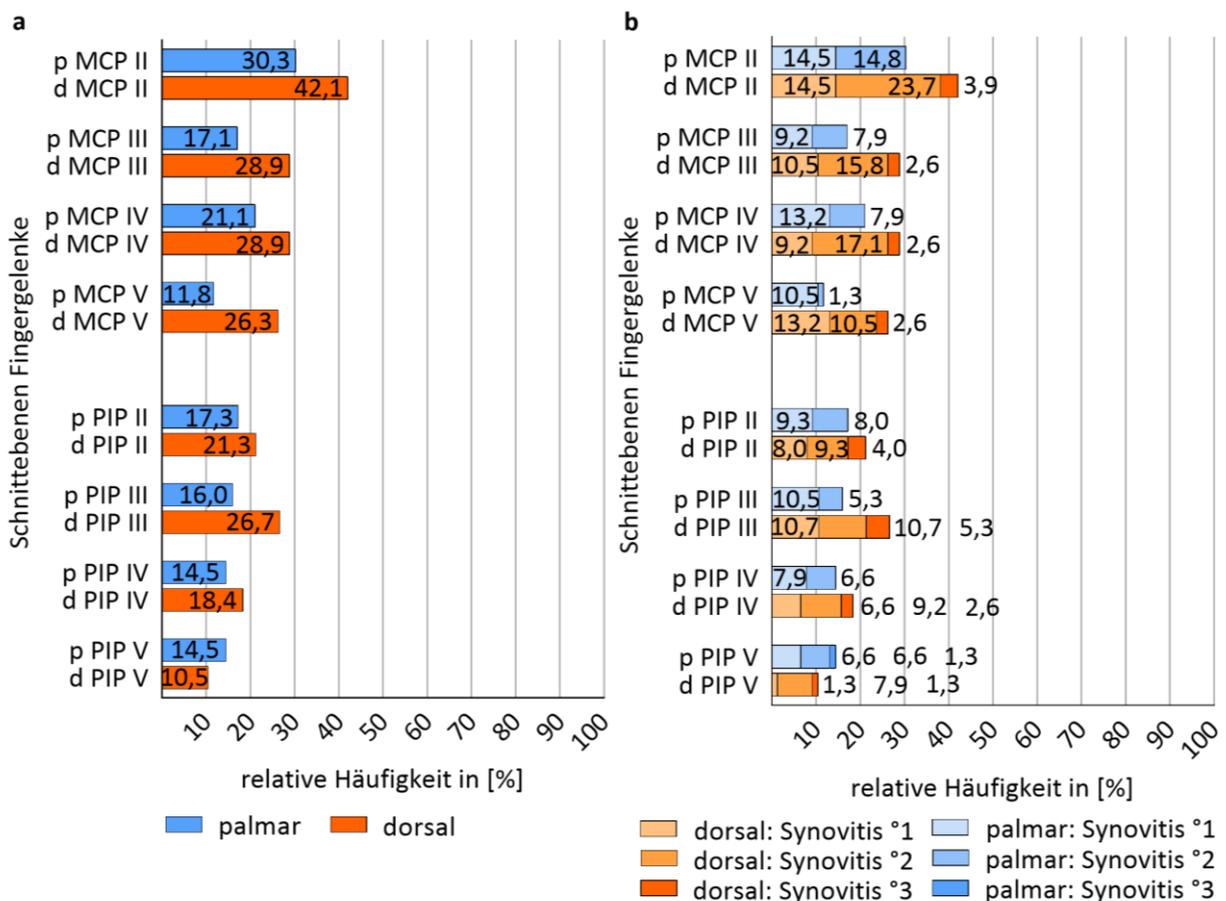
Seite	Position	°0	Synovitis (≥°1)	p-Wert palmar vs. dorsal (qual.)	°1	°2	°3	p-Wert palmar vs. dorsal (semiquant.)
palmar	MCP II	11,8	88,2	0,143	36,8	22,4	28,9	0,006**
dorsal		21,1	78,9		46,1	11,8	21,1	
palmar	MCP III	19,7	80,3	0,011*	47,4	15,8	17,1	0,006**
dorsal		36,8	63,2		35,5	21,1	6,6	
palmar	MCP IV	27,6	72,4	0,021*	40,8	15,8	15,8	0,113
dorsal		44,7	55,3		23,7	15,8	15,8	
palmar	MCP V	38,2	61,8	0,690	34,2	15,8	11,8	0,588
dorsal		34,2	65,8		38,2	13,2	14,5	
palmar	PIP II	25,3	74,7	0,004*	48,0	12,0	14,7	0,005**
dorsal		45,3	54,7		32,0	13,3	9,3	
palmar	PIP III	22,7	77,3	1,000	32,0	29,3	16,0	0,786
dorsal		22,7	77,3		37,3	21,3	18,7	
palmar	PIP IV	26,3	73,7	0,000*	36,8	26,3	10,5	0,000**
dorsal		51,3	48,7		25,0	15,8	7,9	
palmar	PIP V	30,3	69,7	0,001*	44,7	15,8	9,2	0,001**
dorsal		55,3	44,7		28,9	9,2	6,6	

**Tab. 7. Palmarer und dorsaler BUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitisscores (1, 2) an ausgewählten Fingergelenken.** Relative Häufigkeit [%] bei n = 76 Patient\*innen. Grad 0 entspricht einem Normalbefund. Qual., qualitative Beurteilung; semiquant., semiquantitative Befundung (Grad 0–3); MCP, Metacarpophalangealgelenk; PIP, proximales Interphalangealgelenk; vs., versus. \* p < 0,05 (McNemar-Test bei verbundenen Stichproben für die dichotome bzw. qualitative Befundung). \*\* p < 0,05 (Wilcoxon's Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben, zweiseitig).

## Palmarer und dorsaler Power Doppler-Ultraschall an den Fingergelenken

An allen untersuchten Fingergelenken wurde eine PD-positive, d. h. aktive Synovitis, häufiger von dorsal als von palmar detektiert. Einzige Ausnahme stellte das PIP-Gelenk V dar (siehe Abbildung 7).

Das von palmar im PDUS am häufigsten von einer aktiven Synovitis betroffene Fingergelenk war das MCP-Gelenk II (bei 30,3 % der Patient\*innen). Die geringste relative Häufigkeit im palmaren PDUS zeigte das MCP-Gelenk V (Synovitis bei 11,8 % der Patient\*innen). Von dorsal war ebenfalls das MCP-Gelenk II am häufigsten betroffen (bei 42,1 % der Patient\*innen), am seltensten das PIP-Gelenk V (10,5 %). Somit zeigte sich in beiden Modi und von beiden Seiten Synovitis am häufigsten am MCP-Gelenk II.



**Abb. 7. Synovitis: Palmarer und dorsaler PDUS an den Fingergelenken im Vergleich. a)** Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitis (≥ Synovitisgrad 1) im PDUS an den MCP-Gelenken II bis V und an den PIP-Gelenken II bis V, jeweils von palmar (blau) und dorsal (rot). Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. **b)** Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitisgrade (° 1–° 3) im PDUS an den MCP-Gelenken II bis V und an den PIP-Gelenken II bis V. Synovitisgrade von palmar in blauen Farbabstufungen, von dorsal in orangefarbenen Farbabstufungen. Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. MCP, Metacarpophalangealgelenk; PIP, proximales Interphalangealgelenk; p, palmar; d, dorsal; PDUS, Power Doppler-Ultraschall.

Die Unterschiede zwischen dorsalem und palmarem PDUS sind in der qualitativen Befunddokumentation jedoch nur am MCP-Gelenk V signifikant (siehe Tabelle 8). Die palmaren und dorsalen semiquantitativen Synovitiscores unterschieden sich hingegen am MCP-Gelenk II bis IV sowie am PIP-Gelenk III signifikant voneinander. Vor allem die Power Doppler-Grade 2 und 3 wurden in den genannten Gelenken häufiger von dorsal als von palmar dokumentiert. Es fällt auf, dass von palmar an den MCP-Gelenken II bis V und PIP-Gelenken II bis IV nur erst- und zweitgradige Synovitisbefunde erhoben wurden (siehe Abbildung 7). Drittgradige Power Doppler-positive Synovitis trat an den genannten Gelenken nur von dorsal auf.

Seite	Position	°0	Synovitis (≥°1)	p-Wert palmar vs. dorsal (qual.)	°1	°2	°3	p-Wert palmar vs. dorsal (semiquant.)
palmar	MCP II	69,7	30,3	0,064	14,5	15,8	0,0	0,012**
dorsal		57,9	42,1		14,5	23,7	3,9	
palmar	MCP III	82,9	17,1	0,115	9,2	7,9	0,0	0,024**
dorsal		71,1	28,9		10,5	15,8	2,6	
palmar	MCP IV	78,9	21,1	0,180	13,2	7,9	0,0	0,013**
dorsal		71,1	28,9		9,2	17,1	2,6	
palmar	MCP V	88,2	11,8	0,013*	10,5	1,3	0,0	0,001**
dorsal		73,7	26,3		13,2	10,5	2,6	
palmar	PIP II	82,7	17,3	0,648	9,3	8,0	0,0	0,156
dorsal		78,7	21,3		8,0	9,3	4,0	
palmar	PIP III	84,0	16,0	0,152	10,7	5,3	0,0	0,012**
dorsal		73,3	26,7		10,7	10,7	5,3	
palmar	PIP IV	85,5	14,5	0,549	7,9	6,6	0,0	0,116
dorsal		81,6	18,4		6,6	9,2	2,6	
palmar	PIP V	85,5	14,5	0,549	6,6	6,6	1,3	0,821
dorsal		89,5	10,5		1,3	7,9	1,3	

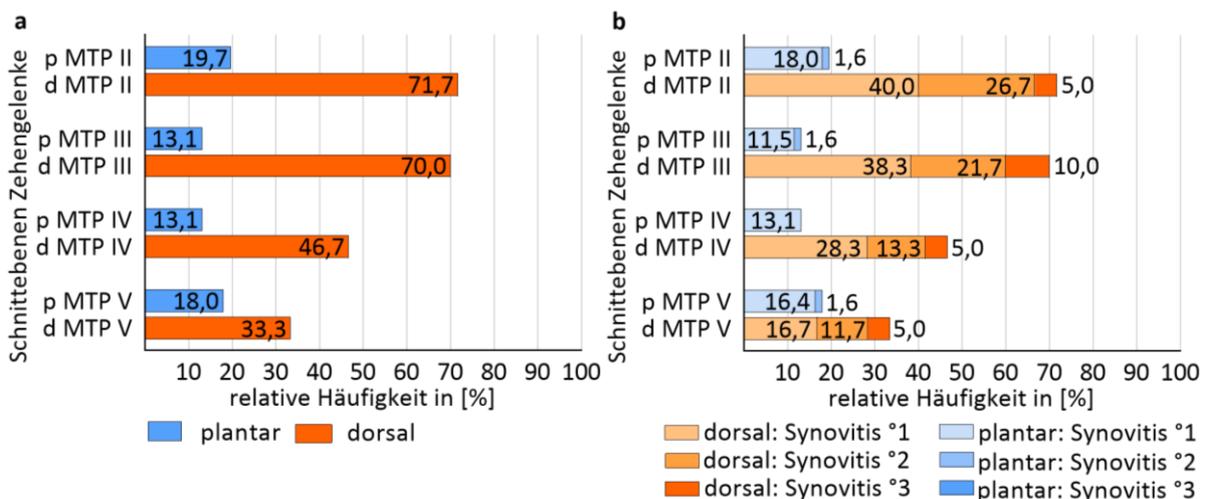
**Tab. 8. Palmarer und dorsaler PDUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitiscores (3) an ausgewählten Fingergelenken.** Relative Häufigkeit [%] bei n = 76 Patient\*innen. Grad 0 entspricht einem Normalbefund. Qual., qualitative Beurteilung; semiquant., semiquantitative Befundung (Grad 0–3); MCP, Metacarpophalangealgelenk; PIP, proximales Interphalangealgelenk; vs., versus \* p < 0,05 (McNemar-Test bei verbundenen Stichproben für die dichotome bzw. qualitative Befundung). \*\* p < 0,05 (Wilcoxon's Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben, zweiseitig).

### III. 2. 3. Synovitisverteilung an den Zehengelenken

#### Plantarer und dorsaler B-Mode-Ultraschall an den Zehengelenken

61 Patient\*innen wurden an den MTP-Gelenken II bis V sonographisch auf das Vorhandensein von Synovitis untersucht.

Im dorsalen BUS gab es die auch insgesamt häufigste Gelenkaffektion am MTP-Gelenk II. Hier wiesen 71,7 % der Patient\*innen eine Synovitis auf. Von dorsal am seltensten wurde diese am MTP-Gelenk V dokumentiert (33 % der Patient\*innen). Im plantaren BUS zeigten 19,7 % der Patient\*innen am MTP-Gelenk II eine Anhebung der Gelenkkapsel. Dieses war von plantar das am häufigsten betroffene Gelenk. Von plantar am seltensten betroffen waren die MTP-Gelenke III und IV, mit einem positiven Synovitisnachweis bei je 13,1 % der Patient\*innen. Die Verteilung wurde in Abbildung veranschaulicht.



**Abb. 8. Synovitis: Plantarer und dorsaler BUS an den Zehengrundgelenken im Vergleich.** a) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitis (≥ Synovitisgrad 1) im BUS an den Metatarsophalangealgelenken II bis V, jeweils von palmar (blau) und dorsal (rot). Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. b) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitisgrade (° 1–° 3) im BUS an den Metatarsophalangealgelenken II bis V. Synovitisgrade von palmar in blauen Farbabstufungen, von dorsal in orangefarbenen Farbabstufungen. Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. MTP, Metatarsophalangealgelenk; p, plantar; d, dorsal; BUS, B-Mode-Ultraschall.

An allen Zehengelenken waren die relativen Häufigkeiten der Synovitisgrade 1, 2 und 3 von dorsal größer als von plantar (siehe Tabelle 9). Die detektierte Synovitis war zudem von dorsal höhergradig ausgebildet; von plantar konnte überhaupt keine drittgradige Synovitis nachgewiesen werden. Insgesamt waren die Unterschiede

zwischen den dorsalen und plantaren qualitativen und semiquantitativen BUS-Befunde über alle Zehengelenke hinweg signifikant.

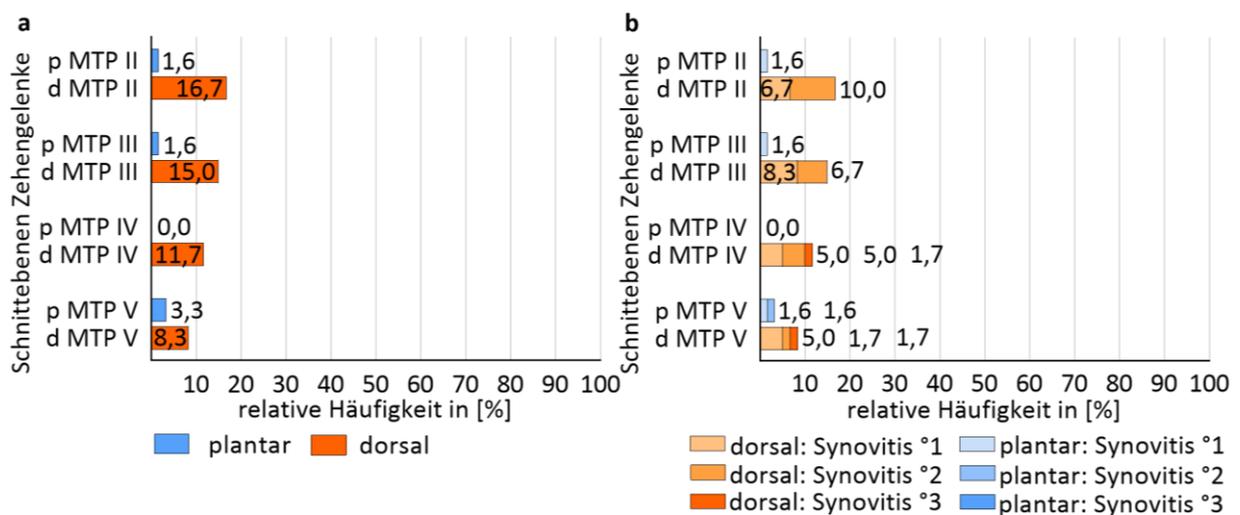
Seite	Position	°0	Synovitis (≥°1)	p-Wert palmar vs. dorsal (qual.)	°1	°2	°3	p-Wert palmar vs. dorsal (semiquant.)
plantar	MTP II	80,3	19,7	0,000*	18,0	1,6	0,0	0,000**
dorsal		28,3	71,7		40,0	26,7	5,0	
plantar	MTP III	86,9	13,1	0,000*	11,5	1,6	0,0	0,000**
dorsal		30,0	70,0		38,3	21,7	10,0	
plantar	MTP IV	86,9	13,1	0,000*	13,1	0,0	0,0	0,000**
dorsal		53,3	46,7		28,3	13,3	5,0	
plantar	MTP V	82,0	18,0	0,035*	16,4	1,6	0,0	0,005**
dorsal		66,7	33,3		16,7	11,7	5,0	

**Tab. 9. Plantarer und dorsaler BUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitiscores (1, 2) an den Metatarsophalangealgelenken II bis V.** Relative Häufigkeit [%] bei n = 61 Patient\*innen. Grad 0 entspricht einem Normalbefund. Qual., qualitative Beurteilung; semiquant., semiquantitative Befundung (Grad 0–3); MTP, Metatarsophalangealgelenk; vs., versus. \* p < 0,05 (McNemar-Test bei verbundenen Stichproben für die dichotome bzw. qualitative Befundung). \*\* p < 0,05 (Wilcoxon's Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben, zweiseitig).

## Plantarer und dorsaler Power Doppler-Ultraschall an den Zehengelenken

Insgesamt war an den Zehengelenken die Power Doppler-positive Synovitis deutlich seltener nachweisbar als die Synovitis im BUS. Demnach war von einem Großteil inaktiver Synovitis auszugehen. Dies galt für alle Gelenke und für alle Seiten (plantar/dorsal).

Eine Power Doppler-positive Synovitis wurde, wie beim BUS, an allen Zehengelenken häufiger von dorsal als von plantar detektiert. Die relativen Häufigkeiten der Synovitisbefunde können Abbildung 9 entnommen werden.



**Abb. 9. Synovitis: Plantarer und dorsaler PDUS an den Zehengrundgelenken im Vergleich.** a) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitis (≥ Synovitisgrad 1) im PDUS an den Metatarsophalangealgelenken II bis V, jeweils von palmar (blau) und dorsal (rot). Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. b) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Synovitisgrade (° 1–° 3) im PDUS an den Metatarsophalangealgelenken II bis V. Synovitisgrade von palmar in blauen Farbabstufungen, von dorsal in orangefarbenen Farbabstufungen. Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. MTP, Metatarsophalangealgelenk; p, plantar; d, dorsal; PDUS, Power Doppler-Ultraschall.

Von dorsal war abermals das MTP-Gelenk II am häufigsten betroffen (16,7 % der Patient\*innen). Die relativen Häufigkeiten der Synovitis auf der dorsalen Seite zeigten sich vom MTP-Gelenk II bis hin zum MTP-Gelenk V hin (8,3 % der Patient\*innen) abnehmend. Von plantar hingegen war das MTP-Gelenk V am häufigsten betroffen, wenn auch nur bei 3,3 % der Patient\*innen. Am MTP-Gelenk IV wiesen von plantar alle Patient\*innen einen Normalbefund hinsichtlich PD positiver Synovitis auf. Somit konnte

hier die im BUS bei 13,1 % der Patient\*innen dokumentierte Synovitis als inaktiv gewertet werden.

Im Hinblick auf die Ausprägung der Synovitis fiel auf, dass es von plantar an den MTP-Gelenken II und III lediglich erstgradige Befunde hinsichtlich PD-Aktivität gab. Von dorsal ließ sich hier ebenfalls kein drittgradiger Befund darstellen, zweitgradige Ausprägungen waren jedoch vorhanden. Mit Ausnahme des MTP-Gelenks V waren diese Unterschiede zwischen dorsaler und plantarer Untersuchung sowohl im qualitativen als auch im Synovitisscore signifikant (siehe Tabelle 10). Die aktive Synovitis war im PDUS, genauso wie im BUS, an allen Zehengelenken von dorsal höhergradiger.

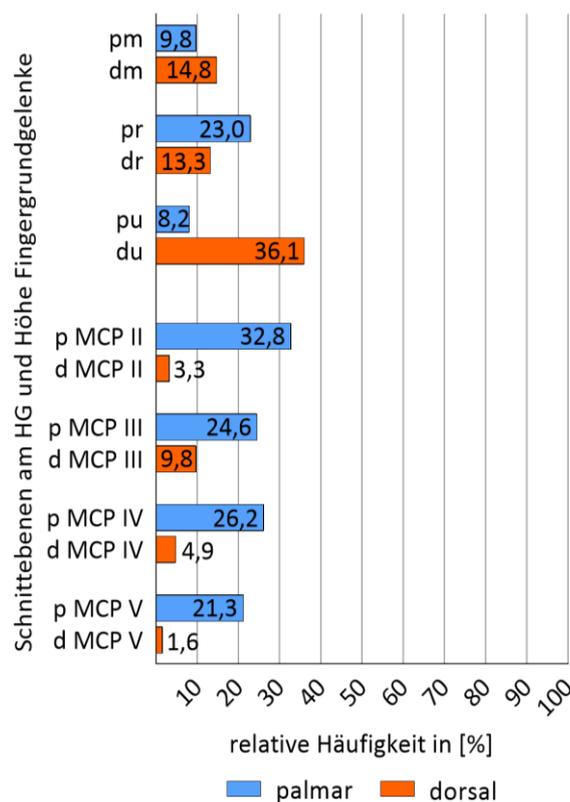
Seite	Position	°0	Synovitis (≥°1)	p-Wert plantar vs. dorsal (qual.)	°1	°2	°3	p-Wert plantar vs. dorsal (semiquant.)
plantar	MTP II	98,4	1,6	0,004*	1,6	0,0	0,0	0,004**
dorsal		83,3	16,7		6,7	10,0	0,0	
plantar	MTP III	98,4	1,6	0,004*	1,6	0,0	0,0	0,012**
dorsal		85,0	15,0		8,3	6,7	0,0	
plantar	MTP IV	100,0	0,0	0,016*	0,0	0,0	0,0	0,016**
dorsal		88,3	11,7		5,0	5,0	1,7	
plantar	MTP V	96,7	3,3	0,375	1,6	1,6	0,0	0,276
dorsal		91,7	8,3		5,0	1,7	1,7	

**Tab. 10. Plantarer und dorsaler PDUS im Vergleich: qualitativer Synovitisbefund und semiquantitative Synovitisscores (3) an den Metatarsophalangealgelenken II bis V.** Relative Häufigkeit [%] bei n = 61 Patient\*innen. Grad 0 entspricht einem Normalbefund. Qual., qualitative Beurteilung; semiquant., semiquantitative Befundung (Grad 0–3); MTP, Metatarsophalangealgelenk; vs., versus. \* p < 0,05 (McNemar-Test bei verbundenen Stichproben für die dichotome bzw. qualitative Befundung). \*\* p < 0,05 (Wilcoxon's Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben, zweiseitig).

### III. 2. 4. Tenosynovitis/Paratenonitis

#### Palmarer und dorsaler B-Mode-Ultraschall an der Hand

Insgesamt fand sich die TS am häufigsten an der ECU-Sehne, also am HG in der dorso-ulnaren Einstellung (relative Häufigkeit = 36,1 %). An der FCU-Sehne resp. von palmo-ulnar zeigten hier nur 8,2 % der Patient\*innen eine TS. An den untersuchten Fingergelenken ließ sich die TS am häufigsten an den Flexorensehnen, FDP-/FDS-Sehnen, auf Höhe des MCP-Gelenks II (32,8 %) nachweisen. Von dorsal i. B. der Extensorensehne, ED-Sehne, zeigten hier 3,3 % der Patient\*innen eine Paratenonitis.



**Abb. 10. Palmarer und dorsaler BUS an der Hand im Vergleich: Tenosynovitis/Paratenonitis an der Hand mittels qualitativer Befundung.** Balken zeigen die relative Häufigkeit der Tenosynovitis und Paratenonitis im BUS am Handgelenk in 3 Schnittebenen (median, radial, ulnar) und auf Höhe der MCP-Gelenke II bis V, jeweils von palmar (blau) und dorsal (rot). Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. N = 61 Patient\*innen. pm, Flexor digitorum superficialis-Sehnen und Flexor digitorum profundus-Sehnen am palmo-medianen Handgelenk; dm, Extensor digitorum-Sehnen am dorso-medianen Handgelenk; pr, Flexor carpi radialis-Sehne am palmo-radialen Handgelenk; dr, Extensor carpi radialis brevis-Sehne und Extensor carpi radialis longus-Sehne am dorso-radialen Handgelenk; pu, Flexor carpi ulnaris-Sehne am palmo-ulnaren Handgelenk; du, Extensor carpi ulnaris-Sehne am dorso-ulnaren Handgelenk; d MCP, Extensor digitorum-Sehne auf Höhe des dorsalen Metacarpophalangeal-gelenks; p MCP, Flexor digitorum superficialis-Sehne und Flexor digitorum profundus-Sehne auf Höhe des palmaren Metacarpophalangealgelenks; p, palmar; d, dorsal; BUS, B-Mode-Ultraschall.

Am Handgelenk ergab sich ein gemischtes Bild hinsichtlich der Detektion von TS: Radialseitig ergab die palmare Schallkopfposition häufiger TS als die dorsale: Die FCR-Sehne war häufiger betroffen als die ECRL-/ECRB-Sehne. Von median und ulnarseitig waren hingegen die ED-Sehnen bzw. die ECU-Sehne häufiger betroffen als die palmar verlaufenden FDP-/FDS-Sehnen bzw. FCU-Sehne. Signifikant waren diese Unterschiede nur ulnarseitig, zwischen ECU- und FCU-Sehne (siehe Tabelle 11).

Auf Höhe der MCP-Gelenke fiel hingegen auf, dass eine TS bzw. PT durchgehend häufiger von palmar als von dorsal befundet wurde, die Flexorensehnen also häufiger betroffen waren als die Extensorensehnen. Hier stellten sich die Unterschiede zwischen dem palmaren und dem dorsalen qualitativen Befund auf Höhe aller untersuchten MCP-Gelenke als signifikant heraus (McNemar-Test, siehe Tabelle 11).

Seite	Position	Normalbefund	TS/PT	p-Wert palmar vs. dorsal (qual.)
palmar	HG median	90,2	9,8	0,549
dorsal		85,2	14,8	
palmar	HG radial	77,0	23,0	0,109
dorsal		86,7	13,3	
palmar	HG ulnar	91,8	8,2	0,000*
dorsal		63,9	36,1	
palmar	MCP II	67,2	32,8	0,000*
dorsal		96,7	3,3	
palmar	MCP III	75,4	24,6	0,049*
dorsal		89,2	9,8	
palmar	MCP IV	73,8	26,2	0,000*
dorsal		95,1	4,9	
palmar	MCP V	88,7	21,3	0,002*
dorsal		98,4	1,6	

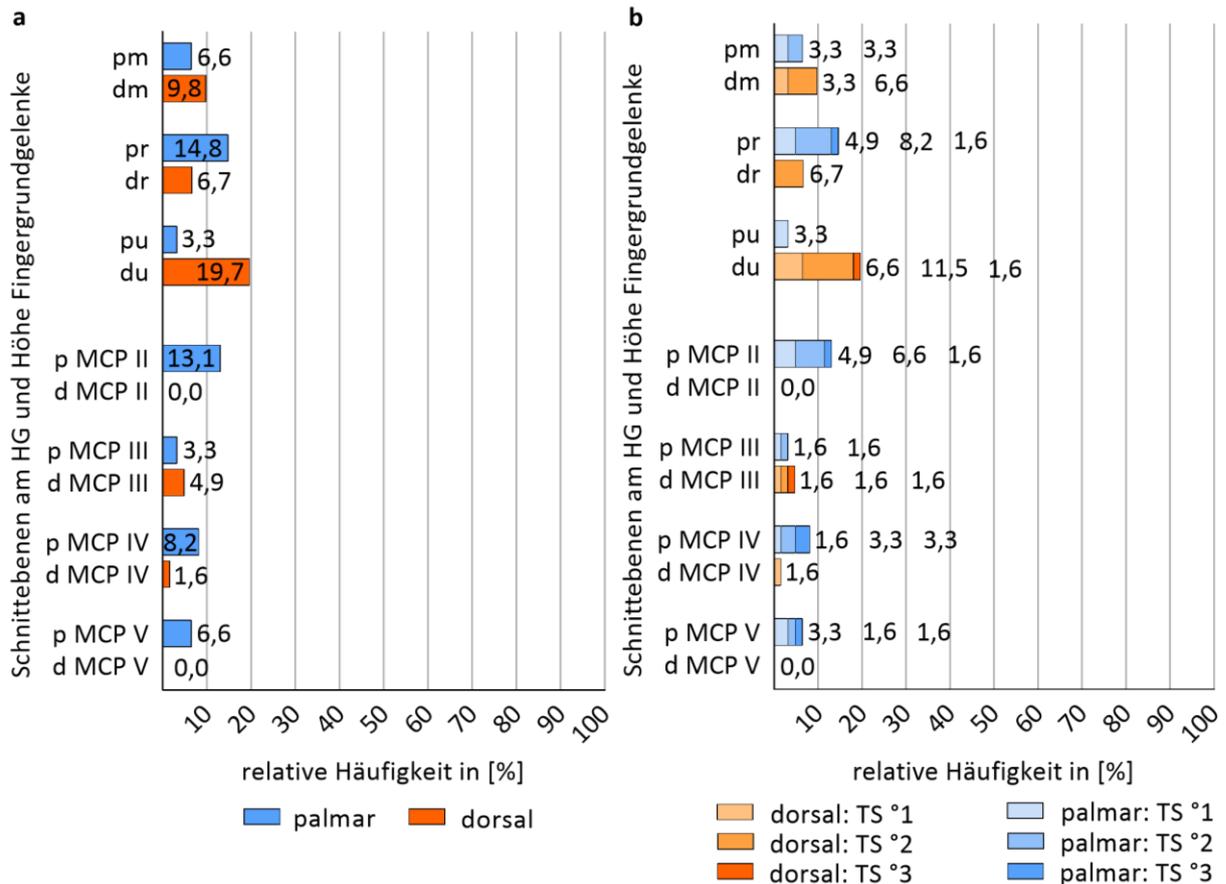
**Tab. 11. Palmarer und dorsaler BUS im Vergleich: Tenosynovitis/Paratenonitis an der Hand mittels qualitativer Befundung.** Relative Häufigkeit [%] bei n = 61 Patient\*innen. TS, Tenosynovitis; PT, Paratenonitis; qual., qualitative Beurteilung; BUS, B-Mode-Ultraschall; HG median, von palmar: Flexor digitorum superficialis-Sehnen und Flexor digitorum profundus-Sehnen, von dorsal: Extensor digitorum-Sehnen; HG radial, von palmar: Flexor carpi radialis-Sehne, von dorsal: Extensor carpi radialis brevis-Sehne und Extensor carpi radialis longus-Sehne; HG ulnar, von palmar: Flexor carpi ulnaris-Sehne, von dorsal: Extensor carpi ulnaris-Sehne; MCP, von dorsal: Extensor digitorum-Sehne auf Höhe eines Metacarpophalangealgelenks; von palmar: Flexor digitorum superficialis-Sehne und Flexor digitorum profundus-Sehne auf Höhe eines Metacarpophalangealgelenks; HG, Handgelenk; MCP, Metacarpophalangealgelenk; vs., versus. \* p < 0,05 (McNemar-Test bei verbundenen Stichproben für die dichotome bzw. qualitative Befundung).

## **Palmarer und dorsaler Power Doppler-Ultraschall an der Hand**

Im PDUS trat die TS, wie im BUS, am häufigsten am HG an der ECU-Sehne bzw. in der dorso-ulnaren Einstellung auf (19,7 % der Patient\*innen). Von palmar zeigten hier an der FCU-Sehne nur 3,3 % der Patient\*innen eine TS. Von allen Sehnen der vier untersuchten Finger waren die Flexorensehnen auf Höhe von MCP-Gelenk II mit 32,8 % am häufigsten von einer Power Doppler-positiven TS betroffen. Die FDP-/FDS-Sehnen waren hier auch im BUS am häufigsten betroffen. Dorsalseitig ergaben sich im PDUS hier nur Normalbefunde. Abbildung 11 soll die Häufigkeiten der qualitativen und quantitativen PDUS-Befunde für die TS/PT vergleichend veranschaulichen.

Am Handgelenk kann kein einheitliches Bild hinsichtlich des Vorteils des palmaren oder des dorsalen PDUS gezeichnet werden. Radialseitig wurde eine aktive TS der FCR-Sehne häufiger dokumentiert als eine Power Doppler-positive TS der ECRL-/ECRB-Sehnen, jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im qualitativen PDUS-Befund. Von median und ulnarseitig detektierte der dorsale PDUS häufiger eine TS als der palmare PDUS. Hierbei waren nur die Befunde der ECU- und der FCU-Sehne signifikant verschieden (siehe Tabelle 12).

Im Bereich der Fingergelenke zeigten von allen Sehnen die Flexorensehnen auf Höhe von MCP-Gelenk II am häufigsten eine aktive TS (Power Doppler-positive TS bei 13,1 % der Patient\*innen). Eine aktive PT der ED-Sehne gab es auf Höhe von MCP II in der Studienpopulation nicht. Diese Unterschiede zwischen palmarer und dorsaler Schallkopfposition waren im qualitativen und im semiquantitativen PDUS-Befund signifikant. Im Bereich der Finger am seltensten von TS/PT betroffen waren die Sehnen auf Höhe des MCP-Gelenks V. Hier, genauso wie am MCP-Gelenk IV, waren die Flexorensehnen häufiger betroffen als die Extensorensehnen. Diese Unterschiede waren jedoch auf Höhe der MCP-Gelenke IV und V, anders als am MCP-Gelenk II, im qualitativen PDUS-Befund nicht signifikant.



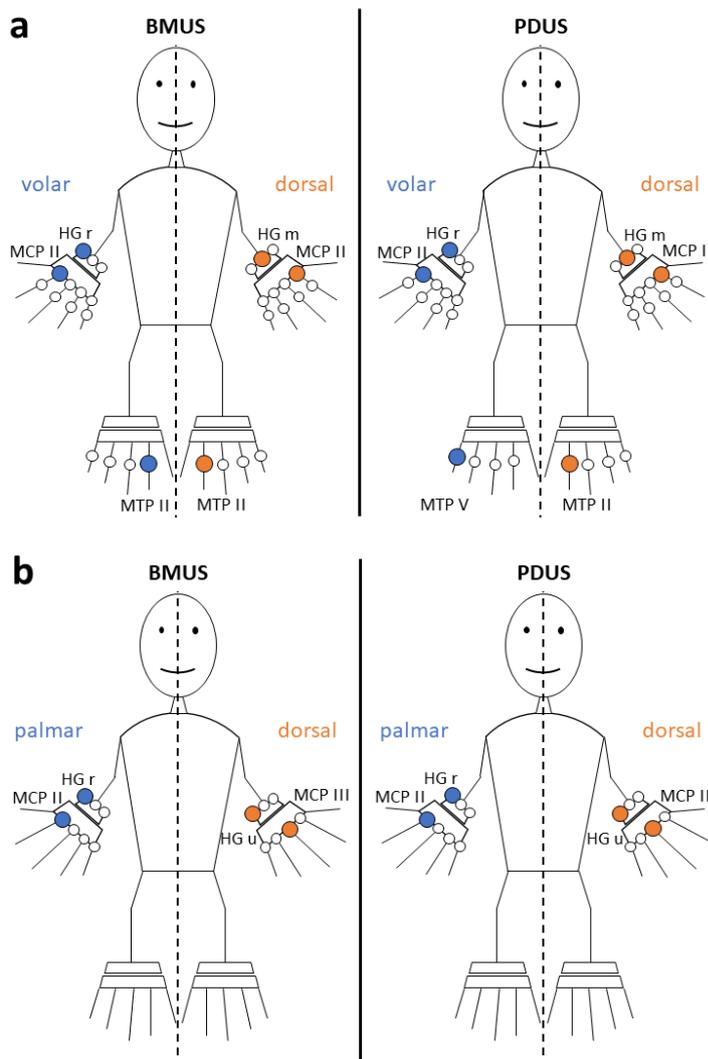
**Abb. 11. Palmarer und dorsaler PDUS an der Hand im Vergleich: Tenosynovitis/Paratenonitis an der Hand mittels qualitativer und semiquantitativer Befundung.** a) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Tenosynovitis/Paratenonitis im PDUS am Handgelenk in 3 Schnittebenen (median, ulnar, radial) und auf Höhe der MCP-Gelenke II bis V, jeweils von palmar (blau) und dorsal (rot). Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. b) Balken zeigen die relative Häufigkeit der Tenosynovitis-/Paratenonitisgrade (° 1–° 3) im PDUS am Handgelenk in 3 Schnittebenen (median, ulnar, radial) und auf Höhe der MCP-Gelenke II bis V. Tenosynovitis-/Paratenonitisgrade von palmar in blauen Farbabstufungen, von dorsal in orangefarbenen Farbabstufungen. Werte entsprechen % aller untersuchten Patient\*innen. N = 61 Patient\*innen. pm, Flexor digitorum superficialis-Sehnen und Flexor digitorum profundus-Sehnen am palmo-medianen Handgelenk; dm, Extensor digitorum-Sehnen am dorso-medianen Handgelenk; pr, Flexor carpi radialis-Sehne am palmo-radialen Handgelenk; dr, Extensor carpi radialis brevis-Sehne und Extensor carpi radialis longus-Sehne am dorso-radialen Handgelenk; pu, Flexor carpi ulnaris-Sehne am palmo-ulnaren Handgelenk; du, Extensor carpi ulnaris-Sehne am dorso-ulnaren Handgelenk; d MCP, Extensor digitorum-Sehne auf Höhe des dorsalen Metacarpophalangealgelenks; p MCP, Flexor digitorum superficialis-Sehne und Flexor digitorum profundus-Sehne auf Höhe des palmaren Metacarpophalangealgelenks; pm, palmo-median; dm, dorso-median; pr, palmo-radial; dr, dorso-radial; pu, palmo-ulnar; du, dorso-ulnar; MCP, Metacarpophalangealgelenk; p, palmar; d, dorsal; PDUS, Power Doppler Ultraschall.

Seite	Position	°0	TS (≥°1)	p-Wert palmar vs. dorsal (qual.)	°1	°2	°3	p-Wert palmar vs. dorsal (semiquant.)
palmar	HG median	93,4	6,6	0,754	3,3	3,3	0,0	0,431
dorsal		90,2	9,8		3,3	6,6	0,0	
palmar	HG radial	85,2	14,8	0,125	4,9	8,2	1,6	0,135
dorsal		93,3	6,7		0,0	6,7	0,0	
palmar	HG ulnar	96,7	3,3	0,006*	3,3	0,0	0,0	0,003**
dorsal		80,3	19,7		6,6	11,5	1,6	
palmar	MCP II	86,9	13,1	0,008*	4,9	6,6	1,6	0,010**
dorsal		100,0	0,0		0,0	0,0	0,0	
palmar	MCP III	96,7	3,3	1,000	1,6	1,6	0,0	0,496
dorsal		95,1	4,9		1,6	1,6	1,6	
palmar	MCP IV	91,8	8,2	0,125	1,6	3,3	3,3	0,041**
dorsal		98,4	1,6		1,6	0,0	0,0	
palmar	MCP V	93,4	6,6	0,125	3,3	1,6	1,6	0,066
dorsal		100,0	0,0		0,0	0,0	0,0	

**Tab. 12. Palmarer und dorsaler PDUS im Vergleich: Tenosynovitis/Paratenonitis mittels qualitativer und semiquantitativer Befundung an der Hand.** Relative Häufigkeit [%] bei n = 61 Patient\*innen. Grad 0 entspricht einem Normalbefund. Qual., qualitative Beurteilung; semiquant., semiquantitative Befundung (Grad 0–3); PDUS, Power Doppler-Ultraschall; MCP, Metacarpophalangealgelenk; HG, Handgelenk; HG median, von palmar: Flexor digitorum superficialis-Sehnen und Flexor digitorum profundus-Sehnen, von dorsal: Extensor digitorum-Sehnen; HG radial, von palmar: Flexor carpi radialis-Sehne, von dorsal: Extensor carpi radialis brevis-Sehne und Extensor carpi radialis longus-Sehne; HG ulnar, von palmar: Flexor carpi ulnaris-Sehne, von dorsal: Extensor carpi ulnaris-Sehne; MCP, von dorsal: Extensor digitorum-Sehne auf Höhe eines Metacarpophalangealgelenks; von palmar: Flexor digitorum superficialis-Sehne und Flexor digitorum profundus-Sehne auf Höhe eines Metacarpophalangealgelenks; vs., versus. \* p < 0,05 (McNemar-Test bei verbundenen Stichproben für die dichotome bzw. qualitative Befundung). \*\* p < 0,05 (Wilcoxon's Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben, zweiseitig).

### III. 2. 5. Zusammenfassung der Einzelgelenkanalysen

Die am häufigsten betroffenen Gelenke stimmten in beiden Modi fast immer überein: Von dorsal zeigten im PDUS und im BUS die gleichen Gelenkregionen der Fingergelenke, Zehengelenke und des Handgelenks Synovitis oder TS/PT. Von volar gilt dies mit Ausnahme der Zehengelenke. Abbildung 12 soll die Unterschiede zwischen den beiden Modi und zwischen volar und dorsal illustrieren.



**Abb. 12. Die am häufigsten von Synovitis resp. TS/PT betroffenen Fingergelenke, Zehengelenke und Gelenkregionen des Handgelenks: Vergleich von volarem und dorsalem Gelenk-US.**

**a)** Synovitis im BUS und im PDUS. Gegenüberstellung der drei am häufigsten von Synovitis betroffenen Fingergelenke (MCP- und PIP-Gelenke II-V), Zehengrundgelenke (MTP-Gelenke II-V) und Gelenkregionen des Handgelenks (mediane, radiale, ulnare), detektiert von volar (blaue Markierung) und von dorsal (orangefarbene Markierung).

**b)** Tenosynovitis/Paratenonitis im BUS und im PDUS. Gegenüberstellung der Gelenkregionen des Handgelenks (mediane, radiale, ulnare) und der Fingergrundgelenke (II-V), über denen sich eine Tenosynovitis/Paratenonitis am häufigsten darstellen ließ, detektiert von palmar (blaue Markierung) und von dorsal (orangefarbene Markierung). Für b) gilt: HG r, Flexor carpi radialis-Sehne; HG u, Flexor carpi ulnaris-Sehne; MCP von palmar, Flexor digitorum profundus et superficialis-Sehnen auf Höhe des angegebenen MCPs; MCP von dorsal, Extensor digitorum-Sehne auf Höhe des angegebenen MCPs TS, Tenosynovitis; PT, Paratenonitis.

Gelenk-US, Gelenk-ultraschall; BUS, B-Mode-Ultraschall; PDUS, Power Doppler-Ultraschall; MCP, Metacarpophalangealgelenk; PIP, proximales Interphalangealgelenk; MTP, Metatarsophalangealgelenk; HG, Handgelenk; r, radial; m, median; u, ulnar.

Für den Volar-dorsal-Vergleich zeigte sich: Bei Betrachtung der Einzelgelenke ergaben sich je nach Gelenkregion hinsichtlich der Detektion von Synovitis oftmals signifikante Unterschiede. Die am häufigsten betroffene Gelenkregion stimmte nur an den

Zehengelenken im BUS und an den Fingergelenken überein. An den Zehengrundgelenken im BUS war dies das MTP-Gelenk II, an den Fingergelenken modus- und seitenunabhängig das MCP-Gelenk II. Am Handgelenk gab es von dorsal und palmar eine differente Befunddokumentation. Hier zeigte von dorsal in beiden Modi die mediane Schnittebene die höchste Synovitishäufigkeit. Von palmar traf dies in beiden Modi auf den radialseitigen Längsschnitt zu.

Bei der TS zeigten die von dorsal und palmar am häufigsten betroffenen Sehnen resp. Gelenkregionen keine Übereinstimmung. Am Handgelenk war dies in beiden Modi von dorsal die ECU-Sehne, von palmar die FCR-Sehne. An den Fingergrundgelenken zeigte sich in beiden Modi, dass die dorsale Untersuchung die PT am häufigsten an der Extensorsehne auf Höhe des MCP-Gelenks III detektierte. Im palmaren BUS und PDUS wurde die TS am häufigsten an den Flexorsehnen des MCP-Gelenks II dokumentiert.

Die „Hotspots“ der Synovitis ( $\geq 1$ ) waren zusammengefasst:

- Handgelenk von *dorso-median*, im BUS (bei 100 %),
- an den Fingergelenken das MCP-Gelenk II von *palmar*, im BUS (bei 88,2 %),
- an den Zehengelenken das MTP-Gelenk II von *dorsal*, im BUS (bei 71,7 %).

Die „Hotspots“ der TS waren:

- am Handgelenk die ECU-Sehne, im *dorsalen* BUS (bei 36,1 %),
- an den Fingergrundgelenken die Flexorsehnen auf Höhe des MCP-Gelenks II im *palmaren* BUS (bei 32,8 %).

### **III. 3. Ultraschall-Summscores und Korrelationen mit serologischem Status und mit Parametern der Krankheitsaktivität**

#### **III. 3. 1. Palmare/plantare und dorsale Ultraschall-Summscores**

##### **Vergleich**

Zunächst erfolgte eine Auswertung der streng seitengetrenten Summscores. Diese werden in II. 2. 3. Arthrosonographie erläutert. In Tabelle 13 werden diese volaren und dorsalen Synovitis- und Tenosynovitis-Summscores mit ihren medianen Ausprägungen gegenübergestellt und mittels Wilcoxon's Vorzeichenrangtest miteinander verglichen.

Die Mediane der Synovitis-Finger-Summscores aus 4, 3 und 2 Fingern (Sum4, Sum3, Sum2) waren im BUS von palmar signifikant höher als von dorsal. Im PDUS war es umgekehrt. Am Handgelenk zeigte sich, dass die Mediane der dorsalen Synovitis-Summscores sowohl im BUS als auch im PDUS signifikant höher waren als die palmaren. An der gesamten Hand lag der mediane Synovitis-Hand-Summscores im BUS von palmar signifikant höher als von dorsal. Im PDUS war es hier der dorsale Synovitis-Hand-Summscore, der im Median signifikant höhere Score-Werte lieferte. Am Fuß zeigten sich sowohl im BUS als auch im PDUS von dorsal signifikant höhere Synovitis-Fuß-Summscores als von plantar.

Für die Tenosynovitis/Paratenonitis ließen sich an den MCP-Gelenken II–V in beiden Modi von palmar signifikant höhere Summscore-Werte ermitteln als von dorsal. Am Handgelenk war dies umgekehrt, wobei sich die Lage- und Streuungsmaße nur gering voneinander unterscheiden. Eine Signifikanz ließ sich nur im BUS nachweisen. Als letztes wurden die Summscores verglichen, die Synovitis und TS/PT vereinen (Sum-top5). Die am häufigsten betroffenen Gelenkregionen der Finger, des Handgelenks und der Zehengelenke wurden zusammengefasst. Die dorsalen Sum-top5-Scores waren signifikant höher als die volaren.

Position	Summenscore (Spannweite)	BUS Median (IQR; Min.–Max.)	p-Wert volar vs. dorsal	PDUS Median (IQR; Min.–Max.)	p-Wert volar vs. dorsal
palmar	Sum4	9 (8; 1–24)	0,000*	1 (4; 0–13)	0,000*
dorsal	(0–24)	7 (8; 0–24)		2,5 (6; 0–21)	
palmar	Sum3	7 (5; 0–18)	0,000*	1 (3; 0–10)	0,000*
dorsal	(0–18)	5,5 (6; 0–18)		2 (5; 0–16)	
palmar	Sum2	5 (4; 0–12)	0,001*	1 (2; 0–6)	0,000*
dorsal	(0–12)	4 (4; 0–12)		1,5 (3; 0–10)	
palmar	SumHG	5 (3; 0–9)	0,007*	0 (2; 0–6)	0,000*
dorsal	(0–9)	5 (4; 1–9)		3 (4; 0–8)	
palmar	SumH	14 (11; 3–31)	0,027*	2 (4; 0–17)	0,000*
dorsal	(0–33)	12 (9; 3–30)		6 (6; 0–26)	
plantar	SumF	0 (1; 0–5)	0,000*	0 (0; 0–2)	0,001*
dorsal	(0–12)	3 (2; 0–12)		0 (1; 0–7)	
palmar	SumTS4	1 (2; 0–4)	0,000*	0 (0; 0–9)	0,018*
dorsal	(0–4) BUS (0–12) PDUS	0 (0; 0–2)		0 (0; 0–4)	
palmar	SumTSHG	0 (1; 0–3)	0,028*	0 (0; 0–5)	0,145
dorsal	(0–3) BUS (0–9) PDUS	0 (1; 0–3)		0 (1; 0–6)	
volar	Sum-top5	4 (3; 0–9)	0,000*	1 (2,75; 0–7)	0,000*
dorsal	(0–11) BUS (0–15) PDUS	4 (3; 1–9)		2 (3; 0–9)	

**Tab. 13. Vergleich der volaren und dorsalen Summenscores, die sich an anatomischen Regionen orientieren.** N = 76 Patient\*innen bei Sum4, Sum3, Sum2, SumHG, SumH. N = 61 Patient\*innen bei SumF, SumTS4, SumTSHG, Sum-top5. Sum4, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–V und PIP-Gelenken II–V; Sum3, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–IV und PIP-Gelenken II–IV; Sum2, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–III und PIP-Gelenken II–III; SumHG, Synovitis-Handgelenk-Summenscore mit medianer, radialer und ulnarer Schnittebene des HGs; SumH, Synovitis-Handsummenscore aus Sum4 und SumHG; SumF, Synovitis-Fuß-Summenscore mit MTP-Gelenken II–V; SumTS4, Tenosynovitis-Finger-Summenscore auf Höhe der MCP-Gelenke II–V, von palmar Flexor digitorum profundus et superficialis-Sehnen, von dorsal Extensor digitorum-Sehnen. SumTSHG, Tenosynovitis-Handgelenk-Summenscore, von palmar: Flexor carpi radialis-Sehne, Flexor digitorum profundus et superficialis-Sehnen und Flexor carpi ulnaris-Sehne, von dorsal: Extensor carpi radialis brevis et longus-Sehnen, Extensor digitorum-Sehnen und Extensor carpi ulnaris-Sehne; dorsaler Sum-top5 BUS, je von dorsal: Synovitis in der medianen Schnittebene des Handgelenks, am MCP-Gelenk II, am MTP-Gelenk II, TS am dorso-ulnaren HG, PT auf Höhe MCP-Gelenk III; volarer Sum-top5 BUS, je von volar: Synovitis am radialen Handgelenk, MCP-Gelenk II, MTP-Gelenk II, TS am palmo-radialen HG, TS auf Höhe MCP-Gelenk II; dorsaler Sum-top5 PDUS, je von dorsal: Synovitis in der medianen Schnittebene des Handgelenks, am MCP-Gelenk II, am MTP-Gelenk II; TS am dorso-ulnaren HG, PT auf Höhe MCP-Gelenk III; BUS, B-Mode-Ultraschall; PDUS, Power Doppler-Ultraschall; H, Hand; HG, Handgelenk; F, Fuß; TS, Tenosynovitis; PT, Paratenonitis; MCP, Metacarpophalangealgelenk; MTP, Metatarsophalangealgelenk; IQR, Interquartilsabstand; Min., Minimum; Max., Maximum; vs., versus. \* p < 0,05 im Wilcoxon's Vorzeichenrangtest für verbundene Stichproben (zweiseitig).

## **Korrelation mit RF, ACPA und mit der Symptombdauer**

Die Summenscores sollten nun hinsichtlich ihrer Assoziationen mit den serologischen Parametern RF und ACPA und mit der Symptombdauer untersucht werden. Die Korrelationskoeffizienten nach Spearman und die dazugehörigen p-Werte können den Tabellen 14 (Scores im BUS) und 15 (Scores im PDUS) entnommen werden.

Die Tenosynovitis-Scores des Handgelenks im PDUS wiesen keinen Zusammenhang mit den genannten Faktoren auf. Im BUS war die Assoziation zu RF und ACPA schwach. Der Tenosynovitis-Finger-Score, SumTS4, zeigte in beiden Modi und von beiden Seiten keine bis eine schwach negative Assoziation zu den genannten Größen. Gleiches galt für die Synovitis-Scores des Fußes (SumF).

Der dorsale Synovitis-Handgelenk-Summscore, SumHG BUS, korrelierte hingegen signifikant mit den ACPA-Werten und mit der Symptombdauer. Im PDUS korrelierte der dorsale SumHG mit der Symptombdauer. Die dorsalen Synovitis-Hand-Summscores (SumH) zeigten im BUS und im PDUS durchgehend stärkere Korrelationen mit RF, ACPA und Symptombdauer als die palmaren SumH. In beiden Modi gab es signifikante Assoziationen der dorsalen SumH mit ACPA und Symptombdauer. Von palmar schien nur der Zusammenhang zwischen SumH BUS und der Symptombdauer signifikant zu sein.

An den Fingergelenken korrelierten die dorsalen Synovitis-Summscores, Sum4, Sum3 und Sum2, in beiden Modi von dorsal durchweg stärker mit den serologischen Parametern RF und ACPA als von palmar. Einzelne Zusammenhänge zwischen dorsalen Synovitis-Finger-Summscores und RF oder ACPA waren signifikant bei einer jedoch insgesamt geringen Effektstärke. Alle Synovitis-Finger-Summscores aus palmarem und dorsalem BUS korrelieren signifikant mit der Symptombdauer. Im PDUS zeigte sich dieser Zusammenhang nicht. Die Korrelationen der palmaren Synovitis-Finger-Summscores im BUS mit der Symptombdauer zeigten jeweils einen mittleren Effekt und waren auf dem Niveau von 0,01 signifikant. Die Zusammenhänge zwischen den dorsalen Finger-Summscores im BUS und der Symptombdauer waren im Unterschied dazu auf dem Niveau von 0,05 signifikant und zeigten einen schwächeren Effekt. Von den gemischten Synovitis- und Tenosynovitis-Summscores, Sum-top5, wies der dorsale BUS-Score zum RF und zur Symptombdauer signifikante Korrelationen auf.

Path.	Summenscore	Pos.	KK mit RF (r/p-Wert)	KK mit ACPA (r/p-Wert)	KK mit Symptomdauer (r/p-Wert)
Synovitis	Sum4 BUS	p	0,127/ 0,283	0,201/ 0,088	<b>0,306**/ 0,007</b>
		d	0,216/ 0,066	<b>0,241*/ 0,040</b>	<b>0,274*/ 0,017</b>
	Sum3 BUS	p	0,132/ 0,265	0,202/ 0,086	<b>0,314**/ 0,006</b>
		d	0,224/ 0,057	<b>0,242*/ 0,039</b>	<b>0,299**/ 0,009</b>
	Sum2 BUS	p	0,100/ 0,398	0,137/ 0,248	<b>0,362**/ 0,001</b>
		d	0,189/ 0,110	0,156/ 0,188	<b>0,284*/ 0,013</b>
	SumHG BUS	p	0,090/ 0,450	0,189/ 0,242	0,207/ 0,073
		d	0,217/ 0,065	<b>0,240*/ 0,041</b>	<b>0,289*/ 0,011</b>
	SumH BUS	p	0,150/ 0,205	0,228/ 0,052	<b>0,311**/ 0,006</b>
		d	<b>0,236*/ 0,045</b>	<b>0,265*/ 0,023</b>	<b>0,315**/ 0,006</b>
	SumF BUS	v	0,087/ 0,518	0,123/ 0,356	0,055/ 0,673
		d	0,224/ 0,090	0,160/ 0,229	0,044/ 0,739
Tenosynovitis/ Paratenonitis	SumTS4 BUS	p	0,074/ 0,581	-0,026/ 0,844	-0,166/ 0,200
		d	0,101/ 0,450	0,200/ 0,131	0,079/ 0,545
	SumTSHG BUS	p	0,233/ 0,079	0,141/ 0,291	-0,082/ 0,529
		d	0,118/ 0,384	0,175/ 0,194	0,054/ 0,682
Syn.+ TS/PT	Sum-top5 BUS	v	0,201/ 0,131	-0,008/ 0,955	0,236/ 0,067
		d	<b>0,339**/ 0,009</b>	0,168/ 0,207	<b>0,273*/ 0,033</b>

**Tab. 14. Korrelationen zwischen volaren und dorsalen Synovitis- und Tenosynovitis-Scores (BUS) und RF, ACPA und Symptomdauer.** Synovitis-Scores: Tenosynovitis-Scores: n = 61. Sum4, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–V und PIP-Gelenken II–V; Sum3, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–IV und PIP-Gelenken II–IV; Sum2, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–III und PIP-Gelenken II–III; SumHG, Synovitis-Handgelenk-Summenscore mit medianer, radialer und ulnarer Schnittebene des Handgelenks; SumH, Synovitis-Handsummenscore aus Sum4 und SumHG; SumF, Synovitis-Fuß-Summenscore mit MTP-Gelenken II–V; SumTS4, Tenosynovitis-Finger-Summenscore auf Höhe der MCP-Gelenke II–V, von palmar Flexor digitorum profundus et superficialis-Sehnen, von dorsal Extensor digitorum-Sehnen. SumTSHG, Tenosynovitis-Handgelenk-Summenscore, von palmar: Flexor carpi radialis-Sehne, Flexor digitorum profundus et superficialis-Sehnen und Flexor carpi ulnaris-Sehne, von dorsal: Extensor carpi radialis brevis et longus-Sehnen, Extensor digitorum-Sehnen und Extensor carpi ulnaris-Sehne; dorsaler Sum-top5 BUS, je von dorsal: Synovitis in der medianen Schnittebene des Handgelenks, am MCP-Gelenk II, am MTP-Gelenk II, TS am dorso-ulnaren HG, PT auf Höhe MCP-Gelenk III; volarer Sum-top5 BUS, je von volar: Synovitis am radialen Handgelenk, MCP-Gelenk II, MTP-Gelenk II, TS am palmo-radialen HG, TS auf Höhe MCP-Gelenk II; BUS, B-Mode-Ultraschall; H, Hand; HG, Handgelenk; F, Fuß; MCP, Metacarpophalangealgelenk; MTP, Metatarsophalangealgelenk. Path., Pathologie; Pos., Position des Schallkopfs; US, Ultraschall; v, volar; p, palmar; d, dorsal; Syn, Synovitis; TS, Tenosynovitis; PT, Paratenonitis; ACPA, anti-citrullinierte Antikörper; RF, Rheumafaktor; KK, Korrelationskoeffizient; r, Rho (Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman); \*\*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig); \*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

Path.	Summenscore	Pos.	KK mit RF (r/p-Wert)	KK mit ACPA (r/p-Wert)	KK mit Symptombdauer (r/p-Wert)
Synovitis	Sum4 PDUS	p	0,016/ 0,890	0,094/ 0,431	0,173/ 0,135
		d	0,220/ 0,062	0,191/ 0,106	0,181/ 0,118
	Sum3 PDUS	p	0,067/ 0,576	0,118/ 0,319	0,156/ 0,178
		d	<b>0,233*/ 0,047</b>	0,224/ 0,057	0,172/ 0,137
	Sum2 PDUS	p	0,038/ 0,752	0,023/ 0,848	0,105/ 0,365
		d	0,184/ 0,119	0,137/ 0,248	0,182/ 0,115
	SumHG PDUS	p	0,097/ 0,413	0,063/ 0,598	0,139/ 0,230
		d	0,102/ 0,390	0,170/ 0,150	<b>0,243*/ 0,034</b>
	SumH PDUS	p	0,082/ 0,489	0,144/ 0,226	0,196/ 0,090
		d	0,218/ 0,064	<b>0,270*/ 0,021</b>	<b>0,283*/ 0,013</b>
	SumF PDUS	v	-0,101/ 0,449	0,033/ 0,807	-0,038/ 0,773
		d	0,063/ 0,641	0,139/ 0,299	-0,112/ 0,391
TS/PT	SumTS4 PDUS	p	-0,202/ 0,128	-0,200/ 0,131	-0,084/ 0,522
		d	-0,059/ 0,660	-0,003/ 0,982	-0,027/ 0,837
	SumTSHG PDUS	p	0,054/ 0,689	0,037/ 0,782	0,028/ 0,833
		d	-0,011/ 0,933	0,013/ 0,926	0,052/ 0,689
Syn.+ TS/PT	Sum-top5 PDUS	v	0,097/ 0,468	0,053/ 0,690	0,086/ 0,511
		d	0,173/ 0,194	0,205/ 0,123	0,206/ 0,111

**Tab. 15. Korrelationen zwischen volaren und dorsalen Synovitis- und Tenosynovitis-Scores (PDUS) und ACPA, RF und Symptombdauer.** Synovitis-Scores: Tenosynovitis-Scores: n = 61. Sum4, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–V und PIP-Gelenken II–V; Sum3, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–IV und PIP-Gelenken II–IV; Sum2, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–III und PIP-Gelenken II–III; SumHG, Synovitis-Handgelenk-Summenscore mit medianer, radialer und ulnarer Schnittebene des Handgelenks; SumH, Synovitis-Handsummenscore aus Sum4 und SumHG; SumF, Synovitis-Fuß-Summenscore mit MTP-Gelenken II–V; SumTS4, Tenosynovitis-Finger-Summenscore auf Höhe der MCP-Gelenke II–V, von palmar Flexor digitorum profundus et superficialis-Sehnen, von dorsal Extensor digitorum-Sehnen. SumTSHG, Tenosynovitis-Handgelenk-Summenscore, von palmar: Flexor carpi radialis-Sehne, Flexor digitorum profundus et superficialis-Sehnen und Flexor carpi ulnaris-Sehne, von dorsal: Extensor carpi radialis brevis et longus-Sehnen, Extensor digitorum-Sehnen und Extensor carpi ulnaris-Sehne; dorsaler Sum-top5 PDUS, je von dorsal: Synovitis in der medianen Schnittebene des Handgelenks, am MCP-Gelenk II, am MTP-Gelenk II; TS am dorso-ulnaren HG, PT auf Höhe MCP-Gelenk III; volarer Sum-top5 PDUS, je von volar: Synovitis am radialen Handgelenk, MCP-Gelenk II, MTP-Gelenk V, TS am palmo-radialen HG, TS auf Höhe MCP-Gelenk II;. PDUS, Power Doppler-Ultraschall; H, Hand; HG, Handgelenk; F, Fuß; MCP, Metacarpophalangealgelenk; MTP, Metatarsophalangealgelenk; Path., Pathologie; Pos., Position des Schallkopfs; US, Ultraschall; v, volar; p, palmar; d, dorsal; Syn, Synovitis; TS, Tenosynovitis; PT, Paratenonitis; ACPA, anti-citrullinierte Antikörper; RF, Rheumafaktor; KK, Korrelationskoeffizient; r, Rho (Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman); \*\*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig); \*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

## **Korrelation mit Parametern der Krankheitsaktivität**

Zum besseren Vergleich der volaren und dorsalen Arthrosonographie in Bezug auf ihren Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität wurden erneut die Summenscores in die statistische Analyse mittels Rang-Korrelation nach Spearman einbezogen. Als Parameter für die Krankheitsaktivität der RA dienten DAS28, CrP und BSG. Mit dem DAS28 waren die Summenscores in beiden Modi beinahe durchgehend am stärksten assoziiert und dabei zu einem Großteil signifikant. Die Ergebnisse wurden nach Modus getrennt in den folgenden Tabellen 16 und 17 zusammengetragen.

### **DAS28**

Die Synovitis-Finger-Summenscores, Sum4 und Sum3, zeigten im BUS von palmar eine stärkere, signifikante Korrelation mit dem DAS28 als von dorsal. Im PDUS war dies umgekehrt, wobei die Korrelationskoeffizienten im BUS höher lagen als die im PDUS. Die volaren Synovitis-Summenscores der Hand (SumH), des Handgelenks (SumHG) und des Fußes (SumF) waren in beiden Modi stärker als die dorsalen mit dem DAS28 assoziiert. Insbesondere der palmare SumH BUS wies eine signifikante Korrelation mit dem DAS28 auf ( $r = 0,509$ ;  $p = 0,000$ ). Von den Sum-top5 zeigte ebenfalls der volare Score eine stärkere Assoziation mit dem DAS28 als der dorsale. Im PDUS war dies umgekehrt.

Die Tenosynovitis-Scores korrelierten im BUS von dorsal stärker mit dem DAS28 als von palmar. Signifikant war im BUS nur der Zusammenhang zwischen dem dorsalen Tenosynovitis-Score, SumTSHG, und dem DAS28. An den Fingern bestanden keine signifikanten Zusammenhänge zum DAS28. Des Weiteren fiel auf, dass am Handgelenk im PDUS erneut die dorsalen TS-Scores eine größere Korrelation zum DAS28 aufwiesen als die palmaren. Der dorsale SumTSHG PDUS war von den untersuchten Summenscores der mit der stärksten Assoziation mit dem DAS28 ( $r = 0,520$ ;  $p = 0,000$ ).

### **CrP**

Die Synovitis-Finger-Summenscores waren in beiden Modi nicht signifikant mit dem CrP assoziiert. Die Zusammenhänge waren in ihrer Effektstärke lediglich gering. Gleiches galt für die Fuß-Summenscores und für die Tenosynovitis-Scores der Fingergrundgelenke. Der dorsale Tenosynovitis-Score des Handgelenks korrelierte in beiden Modi stärker mit dem CrP als der palmare SumTSHG. Die Korrelationen bewegten sich auf signifikantem,

mittlerem Niveau. Der dorsale SumTSHG BUS präsentierte sich als Summenscore mit der höchsten Assoziation mit dem CrP ( $r = 0,417$ ;  $p = 0,001$ ). Die Synovitis-Summscores der Hand und des Handgelenks wiesen allesamt signifikante Zusammenhänge mit dem CrP auf, überwiegend mit mittlerem Effekt. Im BUS fiel der Korrelationskoeffizient am palmaren Handgelenk höher aus als am dorsalen Handgelenk, im PDUS war es entgegengesetzt. Von den Synovitis-Summscores des Handgelenks korreliert der palmare SumHG BUS am stärksten mit dem CrP ( $r = 0,375$ ;  $p = 0,001$ ). Die Synovitis- und Tenosynovitis-Scores Sum-top5 der volaren Untersuchungsseite korrelierten wiederum im BUS und auch im PDUS stärker mit dem CrP als die der dorsalen Schallkopfposition. In beiden Modi waren die volaren Sum-top5-Scores im Gegensatz zu den dorsalen Scores auf mittlerem Niveau, signifikant mit dem CrP assoziiert.

## **BSG**

Den stärksten Zusammenhang mit der BSG wies im BUS der dorsale Synovitis- und Tenosynovitis-Summenscore Sum-top5 auf ( $r = 0,409$ ;  $p = 0,002$ ). Im PDUS war dies der volare Sum-top5 ( $r = 0,393$ ;  $p = 0,003$ ). Die Finger-Synovitis-Summscores waren im BUS ebenfalls überwiegend signifikant mit der BSG assoziiert. Die Korrelationen zeigten einen mittleren Effekt. Dorsal lagen die Korrelationskoeffizienten höher. Im PDUS gab es lediglich geringe Zusammenhänge zwischen Finger-Synovitis-Summscores und BSG. Hier lagen jedoch die Korrelationskoeffizienten zu den palmaren Scores höher als die der dorsalen Scores. Die Fuß-Synovitis-Summscores zeigten in beiden Modi keinen nennenswerten Zusammenhang mit der BSG. Der Synovitis-Hand-Summenscore und der Synovitis-Handgelenk-Summenscore waren in beiden Modi von palmar signifikant stärker mit DAS28, CrP und BSG assoziiert als von dorsal. Ausnahmen stellten lediglich die Zusammenhänge zwischen CrP und SumH BUS und zwischen CrP und SumHG PDUS dar.

Von den Tenosynovitis-Summscores korrelierte in beiden Modi der SumTSHG signifikant mit der BSG. Insgesamt erbrachte der Tenosynovitis-Finger-Summenscore, SumTS4, in keinem Modus und zu keinem Parameter signifikante Zusammenhänge. Der dorsale TS-Summenscore des Handgelenks hingegen zeigte in beiden Modi mit allen untersuchten Parametern der Krankheitsaktivität signifikante Assoziationen, mit teils starkem Effekt, und war dem palmaren Score diesbezüglich überlegen.

Path.	Summenscore	Pos.	KK mit DAS28 (r/p-Wert)	KK mit CrP (r/p-Wert)	KK mit BSG (r/p-Wert)	
Synovitis	Sum4 BUS	p	<b>0,460**/ 0,000</b>	0,218/ 0,064	<b>0,272*/ 0,022</b>	
		d	<b>0,411**/ 0,000</b>	0,207/ 0,079	<b>0,291*/ 0,014</b>	
	Sum3 BUS	p	<b>0,438**/ 0,000</b>	0,186/ 0,115	<b>0,250*/ 0,036</b>	
		d	<b>0,432**/ 0,000</b>	0,223/ 0,058	<b>0,299*/ 0,011</b>	
	Sum2 BUS	p	<b>0,381**/ 0,001</b>	0,139/ 0,242	0,219/ 0,066	
		d	<b>0,406**/ 0,000</b>	0,171/ 0,148	<b>0,266*/ 0,025</b>	
	SumHG BUS	p	<b>0,451**/ 0,000</b>	<b>0,375**/ 0,001</b>	<b>0,350**/ 0,003</b>	
		d	<b>0,290*/ 0,013</b>	<b>0,275*/ 0,018</b>	<b>0,259*/ 0,029</b>	
	SumH BUS	p	<b>0,509**/ 0,000</b>	<b>0,313**/ 0,007</b>	<b>0,339**/ 0,004</b>	
		d	<b>0,416**/ 0,000</b>	<b>0,332**/ 0,004</b>	<b>0,331**/ 0,005</b>	
	SumF BUS	v	<b>0,373**/ 0,004</b>	0,120/ 0,370	0,110/ 0,421	
		d	0,218/ 0,100	0,231/ 0,081	0,218/ 0,106	
	TS/PT	SumTS4 BUS	p	0,189/ 0,156	0,021/ 0,874	-0,066/ 0,630
			d	0,209/ 0,115	0,172/ 0,197	0,187/ 0,166
SumTSHG BUS		p	0,224/ 0,091	<b>0,396**/ 0,002</b>	0,174/ 0,200	
		d	<b>0,435**/ 0,001</b>	<b>0,417**/ 0,001</b>	<b>0,290*/ 0,031</b>	
Syn.+ TS/PT	Sum-top5 BUS	v	<b>0,417**/ 0,001</b>	<b>0,361**/ 0,005</b>	<b>0,390**/ 0,003</b>	
		d	<b>0,376**/ 0,004</b>	0,243/ 0,066	<b>0,409**/ 0,002</b>	

**Tab. 16. Korrelationen zwischen volaren und dorsalen Synovitis- und Tenosynovitis-Scores (BUS) und DAS28, CrP und BSG.** Synovitis-Scores: Tenosynovitis-Scores: n = 61. Sum4, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–V und PIP-Gelenken II–V; Sum3, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–IV und PIP-Gelenken II–IV; Sum2, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–III und PIP-Gelenken II–III; SumHG, Synovitis-Handgelenk-Summenscore mit medianer, radialer und ulnarer Schnittebene des Handgelenks; SumH, Synovitis-Handsummencore aus Sum4 und SumHG; SumF, Synovitis-Fuß-Summenscore mit MTP-Gelenken II–V; SumTS4, Tenosynovitis-Finger-Summenscore auf Höhe der MCP-Gelenke II–V, von palmar Flexor digitorum profundus et superficialis-Sehnen, von dorsal Extensor digitorum-Sehnen. SumTSHG, Tenosynovitis-Handgelenk-Summenscore, von palmar: Flexor carpi radialis-Sehne, Flexor digitorum profundus et superficialis-Sehnen und Flexor carpi ulnaris-Sehne, von dorsal: Extensor carpi radialis brevis et longus-Sehnen, Extensor digitorum-Sehnen und Extensor carpi ulnaris-Sehne; dorsaler Sum-top5 BUS, je von dorsal: Synovitis in der medianen Schnittebene des Handgelenks, am MCP-Gelenk II, am MTP-Gelenk II, TS am dorso-ulnaren HG, PT auf Höhe MCP-Gelenk III; volarer Sum-top5 BUS, je von volar: Synovitis am radialen Handgelenk, MCP-Gelenk II, MTP-Gelenk II, TS am palmo-radialen HG, TS auf Höhe MCP-Gelenk II; B-Mode-Ultraschall; BUS, B-Mode-Ultraschall; H, Hand; HG, Handgelenk; F, Fuß; MCP, Metacarpophalangealgelenk; MTP, Metatarsophalangealgelenk; Path., Pathologie; Pos., Position des Schallkopfs; US, Ultraschall; v, volar; p, palmar; d, dorsal; Syn, Synovitis; TS, Tenosynovitis; PT, Paratenonitis; DAS28, Disease Activity Score 28; BSG, Blutkörperchengeschwindigkeit; CrP, C-reaktives Protein; KK, Korrelationskoeffizient; r, Rho (Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman); \*\*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig); \*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

Path.	Summenscore	Pos.	KK mit DAS28 (r/p-Wert)	KK mit CrP (r/p-Wert)	KK mit BSG (r/p-Wert)
Synovitis	Sum4 PDUS	p	<b>0,307**/ 0,008</b>	0,229/ 0,052	0,230/ 0,054
		d	<b>0,308**/ 0,008</b>	0,078/ 0,513	0,212/ 0,077
	Sum3 PDUS	p	<b>0,277*/ 0,018</b>	0,219/ 0,063	0,204/ 0,087
		d	<b>0,317**/ 0,006</b>	0,084/ 0,479	0,175/ 0,145
	Sum2 PDUS	p	0,206/ 0,081	0,149/ 0,209	<b>0,251*/ 0,034</b>
		d	<b>0,261*/ 0,026</b>	0,064/ 0,592	0,132/ 0,274
	SumHG PDUS	p	<b>0,361**/ 0,002</b>	<b>0,308**/ 0,008</b>	<b>0,299*/ 0,011</b>
		d	<b>0,323**/ 0,005</b>	<b>0,323**/ 0,005</b>	<b>0,252*/ 0,034</b>
	SumH PDUS	p	<b>0,416**/ 0,000</b>	<b>0,332**/ 0,004</b>	<b>0,331**/ 0,005</b>
		d	<b>0,392**/ 0,001</b>	<b>0,259*/ 0,027</b>	<b>0,323**/ 0,006</b>
	SumF PDUS	v	0,226/ 0,088	-0,097/ 0,470	-0,015/ 0,911
		d	-0,104/ 0,438	0,047/ 0,728	0,004/ 0,979
TS/PT	SumTS4 PDUS	p	0,224/ 0,091	0,233/ 0,078	0,031/ 0,823
		d	0,155/ 0,245	0,208/ 0,117	0,158/ 0,245
	SumTSHG PDUS	p	0,098/ 0,465	0,252/ 0,056	0,071/ 0,601
		d	<b>0,520**/ 0,000</b>	<b>0,347**/ 0,008</b>	<b>0,284*/ 0,034</b>
Syn.+ TS/PT	Sum-top5 PDUS	v	<b>0,321*/ 0,014</b>	<b>0,463**/ 0,000</b>	<b>0,393**/ 0,003</b>
		d	<b>0,361**/ 0,005</b>	0,230/ 0,082	<b>0,375**/ 0,004</b>

**Tab. 17. Korrelationen zwischen volaren und dorsalen Synovitis- und Tenosynovitis-Scores (PDUS) und DAS28, CrP und BSG.** Synovitis-Scores: Tenosynovitis-Scores: n = 61. Sum4, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–V und PIP-Gelenken II–V; Sum3, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–IV und PIP-Gelenken II–IV; Sum2, Synovitis-Summenscore mit MCP-Gelenken II–III und PIP-Gelenken II–III; SumHG, Synovitis-Handgelenk-Summenscore mit medianer, radialer und ulnarer Schnittebene des Handgelenks; SumH, Synovitis-Handsummencore aus Sum4 und SumHG; SumF, Synovitis-Fuß-Summenscore mit MTP-Gelenken II–V; SumTS4, Tenosynovitis-Finger-Summenscore auf Höhe der MCP-Gelenke II–V, von palmar Flexor digitorum profundus et superficialis-Sehnen, von dorsal Extensor digitorum-Sehnen. SumTSHG, Tenosynovitis-Handgelenk-Summenscore, von palmar: Flexor carpi radialis-Sehne, Flexor digitorum profundus et superficialis-Sehnen und Flexor carpi ulnaris-Sehne, von dorsal: Extensor carpi radialis brevis et longus-Sehnen, Extensor digitorum-Sehnen und Extensor carpi ulnaris-Sehne; dorsaler Sum-top5 PDUS, je von dorsal: Synovitis in der medianen Schnittebene des Handgelenks, am MCP-Gelenk II, am MTP-Gelenk II; TS am dorso-ulnaren HG, TS auf Höhe MCP-Gelenk III; volarer Sum-top5 PDUS, je von volar: Synovitis am radialen Handgelenk, MCP-Gelenk II, MTP-Gelenk V, TS am palmo-radialen HG, TS auf Höhe MCP-Gelenk II; PDUS, Power Doppler-Ultraschall; H, Hand; HG, Handgelenk; F, Fuß; MCP, Metacarpophalangeal-Gelenke; MTP, Metatarsophalangealgelenk; US, Ultraschall; v, volar; p, palmar; d, dorsal; Syn, Synovitis; TS, Tenosynovitis; DAS28, Disease Activity Score 28; BSG, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; CrP, C-reaktives Protein; KK, Korrelationskoeffizient; r, Rho (Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman); \*\*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig); \*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

### **III. 3. 2. Gemischte Ultraschall-Summscores: Anwendung des US7-Scores und Vorschlag für eine Score-Reduzierung**

#### **Vergleich von gemischten Ultraschall-Summscores**

Im Anschluss fand der bereits validierte und etablierte US7-Score Anwendung auf die Kohorte. Dieser differenziert zwischen BUS und PDUS sowie zwischen Synovitis und Tenosynovitis. Es werden Ergebnisse der volaren und der dorsalen Untersuchung kombiniert. Da in der vorliegenden Studie keine Erosionen beurteilt wurden, entfielen die US7- Erosionsscores.

Ausgehend vom US7-Score wurde nun eine Reduzierung des US7-Scores vorgenommen. Ziel war eine Verkürzung der Untersuchungszeit bei gleichbleibender Assoziationsstärke mit den Parametern der Krankheitsaktivität. Zunächst wurden Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman der US7-Syn- und US7-TS-Scores sowie ihrer einzelnen Schnittebenen mit DAS28, CrP und BSG berechnet. Mit Hilfe der Einzelgelenkanalysen wurden Schnittebenen der Scores detektiert, die keine gute Differenzierung der Patient\*innen ermöglichten. In manchen Gelenkregionen lagen z. B. nur Normalbefunde vor oder es wiesen ausgesprochen viele Patient\*innen dort Ultraschallpathologien auf. Die US7-Scores wurden im Anschluss um diese Gelenkregionen und schrittweise um Gelenkregionen mit nur geringer Assoziationsstärke zum DAS28 reduziert. Neben der Reduktion wurden auch Anpassungen nach den Ergebnissen der Einzelgelenkanalyse vorgenommen.

Explizit bedeutet das, dass beim reduzierten US7-TS-BUS-Score (redUS7-TS-BUS) die FDP-/FDS-Sehnen gegen die häufiger von TS betroffenen FCR-Sehnen ausgetauscht wurden (23 % versus 9,8 % der Patient\*innen). Beim reduzierten US7-Syn-BUS-Score (redUS7-Syn-BUS) und auch beim reduzierten US7-Syn-PDUS-Score (redUS7-Syn-PDUS) wurde die dorso-mediane Schnittebene weggelassen. Diese zeigte im BUS bei allen Patient\*innen eine Synovitis, im PDUS bei 69,7 % eine aktive Synovitis. Die Untersuchung dieser Handgelenksregion konnte Patient\*innen daher nicht gut nach Krankheitsaktivität sortieren. Bei beiden Synovitis-Scores wurde die dorso-ulnare durch die palmo-ulnare Handgelenksregion ersetzt. Diese korrelierte stärker mit dem DAS28. Beim US7-TS-PDUS-Score wurde die Untersuchung auf Höhe MCP-Gelenk II von dorsal entfernt, da es dort bei allen untersuchten Patient\*innen nur Normalbefunde gab. Hier

fürte zudem das Weglassen der palmaren Komponenten zu einer besseren Korrelation mit den Parametern der Krankheitsaktivität.

So ergaben sich insgesamt für den US7-Syn-BUS-Score eine Reduzierung von 9 auf 4 Gelenke, für den US7-Syn-PDUS-Score eine Reduzierung von 13 Schnittebenen auf 6, für den US7-TS-BUS-Score eine Reduktion von 7 auf 5 Gelenkregionen und für den US7-TS-PDUS-Score von 7 auf 3 Gelenkregionen. Tabelle 18 veranschaulicht den Aufbau der US7-Scores und der reduzierten US7-Scores.

Path.	Summenscore	Gelenk- regionen (n)	Gelenkregionen (Bezeichnung)
Synovitis	US7-Syn-BUS	9	HG: dorso-medial, palmo-medial, dorso-ulnar; FG: p MCP II + III, p PIP II + III; ZG: d MTP II, d MTP V
	redUS7-Syn-BUS	4	HG: palmo-medial, palmo-ulnar; FG: p MCP III, p PIP II
	US7-Syn-PDUS	13	HG: dorso-medial, palmo-medial, dorso-ulnar; FG: d + p MCP II + III, d + p PIP II + III; ZG: d MTP II, d MTP V
	redUS7-Syn-PDUS	6	HG: palmo-medial, palmo-ulnar; FG: d + p MCP III, d PIP II, p PIP III
Tenosynovitis/ Paratenonitis	US7-TS-BUS	7	HG: dorso-medial, palmo-medial, dorso-ulnar; FG: d + p Höhe MCP II + III
	redUS7-TS-BUS	5	HG: dorso-medial, dorso-ulnar, palmo-radial; FG: d Höhe MCP II + III
	US7-TS-PDUS	7	HG: dorso-medial, palmo-medial, dorso-ulnar; FG: d + p Höhe MCP II + III
	redUS7-TS-PDUS	3	HG: dorso-medial, dorso-ulnar; FG: d Höhe MCP III

**Tab. 18. Zusammensetzung der US7-Scores und der reduzierten US7-Scores.** Folgende Zuordnung gilt für die Tenosynovitis/Paratenonitis: HG dorso-medial, Extensor digitorum-Sehnen; HG palmo-medial, Flexor digitorum superficialis-Sehnen und Flexor digitorum profundus-Sehnen; HG dorso-ulnar, Extensor carpi ulnaris-Sehne; HG palmo-radial, Flexor carpi radialis-Sehne; FG d Höhe MCP II bzw. III, Extensor digitorum-Sehne, FG p Höhe MCP II oder III, Flexor digitorum superficialis-Sehne und Flexor digitorum profundus-Sehne .BUS, B-Mode-Ultraschall; PDUS, Power Doppler-Ultraschall; US, Ultraschall; Syn, Synovitis; TS, Tenosynovitis; Path., Pathologie; red, reduzierter; HG, Handgelenk; FG, Fingergelenke; ZG, Zehngelenke; MCP, Metacarpophalangealgelenk; MTP, Metatarsophalangealgelenk; PIP, proximales Interphalangealgelenk; p, palmar; d, dorsal.

Nachfolgend wurden die US7-Scores und die reduzierten US7-Scores auf die Stichprobe angewendet (siehe Tabelle 19). Durch die unterschiedliche Anzahl an untersuchten Gelenken ergaben sich unterschiedliche, nicht direkt vergleichbare minimale und maximale Score-Werte. Folglich waren auch die Lage- und Streuungsmaße nicht direkt miteinander vergleichbar. Eine Überprüfung der Assoziationen miteinander mittels der

Rang-Korrelation nach Spearman war jedoch möglich. Die reduzierten US7-Scores und die US7-Scores korrelierten allesamt signifikant miteinander. Nach Cohen (1992) kann dieser Effekt als stark bezeichnet werden ( $r = 0,752$  bis  $0,859$ ). Die Korrelationskoeffizienten können ebenfalls Tabelle 19 entnommen werden.

Path.	Summenscore	KK (r/p-Wert)	Minimaler– maximaler Scorewert	Kohorte: Median (IQR; Min.–Max.)
Synovitis	US7-Syn-BUS	0,859**/ 0,000	0–27	10 (7; 3–20)
	redUS7-Syn-BUS		0–12	4 (3; 0–11)
	US7-Syn-PDUS	0,799*/ 0,000	0–39	5 (7; 0–22)
	redUS7-Syn-PDUS		0–18	1 (3;0–9)
TS/PT	US7-TS-BUS	0,752**/ 0,000	0–7	1 (2; 0–5)
	redUS7-TS-BUS		0–5	0,5 (1; 0–4)
	US7-TS-PDUS	0,818**/ 0,000	0–21	0 (1,5; 0–9)
	redUS7-TS-PDUS		0–9	0 (0,5; 0–7)

**Tab. 19. Korrelationen zwischen US7-Scores und ihren reduzierten US7-Scores sowie deren Spannweite und Anwendung auf die Stichprobe.** Synovitis-Scores: Tenosynovitis-Scores:  $n = 61$ ; BUS, B-Mode-Ultraschall; PDUS, Power Doppler-Ultraschall; US, Ultraschall; Syn, Synovitis; TS, Tenosynovitis; PT, Paratenonitis; red, reduzierter; KK, Korrelationskoeffizient; r, Rho (Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman); \*\*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig).

## Korrelation mit RF, ACPA und mit der Symptombdauer

Die statistische Auswertung mittels Rang-Korrelation nach Spearman wurde angewandt um die Assoziationen der US7-Scores und der reduzierten US7-Scores mit den serologischen Parametern ACPA und RF und mit der Symptombdauer zu untersuchen. Die Ergebnisse in Form von Spearman's Rho und den dazugehörigen p-Werten sind in Tabelle 20 aufgeführt. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Korrelationen der Summenscores mit RF und ACPA in ihrer Effektstärke allenfalls gering waren, zum Teil aber auch keine Assoziation gezeigt wurde. Lediglich die Symptombdauer korrelierte signifikant mit den Synovitiscores US7-Syn-BUS ( $r = 0,411$ ;  $p = 0,001$ ), mit dem reduzierten US7-Syn-BUS ( $r = 0,411$ ;  $p = 0,001$ ) und mit dem US7-Syn-PDUS ( $r = 0,253$ ;  $p = 0,049$ ).

Path.	Summenscore	KK mit RF (r/p-Wert)	KK mit ACPA (r/p-Wert)	KK mit Symptombdauer (r/p-Wert)
Synovitis	US7-Syn-BUS	0,212/ 0,110	0,145/ 0,278	<b>0,411**/ 0,001</b>
	redUS7-Syn-BUS	0,102/ 0,444	0,182/ 0,173	<b>0,411**/ 0,001</b>
	US7-Syn-PDUS	0,242/ 0,067	0,213/ 0,109	<b>0,253*/ 0,049</b>
	redUS7-Syn-PDUS	0,135/ 0,314	0,133/ 0,320	0,222/ 0,085
TS/PT	US7-TS-BUS	0,172/ 0,196	0,163/ 0,222	0,015/ 0,907
	redUS7-TS-BUS	0,150/ 0,264	0,238/ 0,075	0,100/ 0,446
	US7-TS-PDUS	-0,026/ 0,846	-0,045/ 0,739	0,078/ 0,551
	redUS7-TS-PDUS	0,047/ 0,727	0,079/ 0,557	0,071/ 0,588

**Tab. 20. Korrelationen zwischen US7-Scores, reduzierten US7-Scores und ACPA, RF und Symptombdauer.** Synovitis-Scores: Tenosynovitis-Scores:  $n = 61$ ; BUS, B-Mode-Ultraschall; PDUS, Power Doppler-Ultraschall; US, Ultraschall; Syn, Synovitis; TS, Tenosynovitis; PT, Paratenonitis; red, reduzierter; ACPA, anti-citrullinierte Antikörper; RF, Rheumafaktor; KK, Korrelationskoeffizient; r, Rho (Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman); \*\*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig); \*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

## **Korrelation mit Parametern der Krankheitsaktivität**

Als laborchemische und klinische Parameter der Krankheitsaktivität wurden der DAS28, das CrP sowie die BSG herangezogen. Die Assoziationen dieser Parameter mit den US7-Scores und den reduzierten US7-Scores wurden mittels Rang-Korrelationsanalyse nach Spearman untersucht. Die Ergebnisse können der folgenden Tabelle 21 entnommen werden.

### **DAS28**

Die US7-Synovitis-Scores und die US7-Tenosynovitis-Scores im BUS und im PDUS korrelierten signifikant mit dem DAS28 ( $r = 0,311$  bis  $0,431$ ;  $p = 0,001$  bis  $0,013$ ). Die Zusammenhänge zeigten einen mittleren Effekt nach Cohen. Auch beim reduzierten US7-Syn-PDUS-Score und dem reduzierten US7-TS-BUS-Score fanden sich signifikante Korrelationen mit dem DAS28, mit mittlerem Effekt. Der reduzierte Synovitisscore, US7-Syn-BUS, und der reduzierte Tenosynovitisscore, redUS7-TS-PDUS, zeigten sogar eine starke Korrelation mit dem DAS28 ( $r = 0,509$ ;  $p = 0,000$  und  $r = 0,527$ ;  $p = 0,000$ ). Insgesamt erschienen die Assoziationen der reduzierten US7-Scores mit dem DAS28 größer als die der US7-Scores mit dem DAS28.

### **CrP**

Signifikante Zusammenhänge mit mittlerem Effekt ließen sich zwischen CrP und dem US7-Syn-BUS- und sowie zwischen CrP und dem US7-TS-PDUS-Score finden. Der Zusammenhang zwischen CrP und US7-Syn-PDUS-Score und zwischen CrP und US7-TS-BUS-Score war nur schwach und nicht signifikant. Bei den reduzierten US7-Scores ergaben sich durchgehend signifikante Korrelationen zum CrP, mit mittlerem Effekt nach Cohen. Diese lagen in ihrer Effektstärke jeweils über denen der US7-Scores.

### **BSG**

Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergab signifikante Zusammenhänge zwischen BSG und beiden US7-Syn-Scores. Für die US7-TS-Scores zeigten sich lediglich schwache, nicht signifikante Assoziationen mit der BSG. Die reduzierten US7-TS-Scores korrelierten im Vergleich dazu besser mit der BSG. Hier war die Korrelation signifikant mit mittlerem Effekt. Die stärkste Korrelation fand sich zwischen dem reduzierten US7-Syn-BUS-Score und der BSG ( $r = 0,437$ ;  $p = 0,001$ ).

Insgesamt wies der DAS28 von den betrachteten Parametern der Krankheitsaktivität die stärksten Zusammenhänge mit den untersuchten Arthrosonographie-Summscores auf.

Path.	Summscore	KK mit DAS28 (r/p-Wert)	KK mit CrP (r/p-Wert)	KK mit BSG (r/p-Wert)
Synovitis	US7-Syn-BUS	<b>0,362**/ 0,005</b>	<b>0,311*/ 0,018</b>	<b>0,350**/ 0,008</b>
	redUS7-Syn-BUS	<b>0,509**/ 0,000</b>	<b>0,488**/ 0,000</b>	<b>0,437**/ 0,001</b>
	US7-Syn-PDUS	<b>0,323*/ 0,013</b>	0,244/ 0,065	<b>0,330*/ 0,013</b>
	redUS7-Syn-PDUS	<b>0,465**/ 0,000</b>	<b>0,328*/ 0,012</b>	<b>0,312*/ 0,019</b>
TS/PT	US7-TS-BUS	<b>0,311*/ 0,018</b>	0,136/ 0,307	0,161/ 0,236
	redUS7-TS-BUS	<b>0,432**/ 0,001</b>	<b>0,401**/ 0,002</b>	<b>0,310*/ 0,021</b>
	US7-TS-PDUS	<b>0,431**/ 0,001</b>	<b>0,344**/ 0,008</b>	0,258/ 0,005
	redUS7-TS-PDUS	<b>0,527**/ 0,000</b>	<b>0,363**/ 0,005</b>	<b>0,324*/ 0,015</b>

**Tab. 21. Korrelationen zwischen US7-Scores, reduzierten US7-Scores und DAS28, CrP und BSG.** Synovitis-Scores: Tenosynovitis-Scores: n = 61; BUS, B-Mode-Ultraschall; PDUS, Power Doppler-Ultraschall; US, Ultraschall; Syn, Synovitis; TS, Tenosynovitis; PT, Paratenonitis; red, reduzierter; DAS28, Disease Activity Score 28; CrP, C-reaktives Protein; BSG, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; KK, Korrelationskoeffizient; r, Rho (Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman); \*\*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitig); \*, die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitig).

## **IV. Diskussion**

Die vorliegende Arbeit untersucht die Frage, ob und wie sich die dorsale und die volare Arthrosonographie im Bereich der Hand-, Finger- und Zehengelenke hinsichtlich der Detektion einer Synovitis und einer Tenosynovitis bzw. Paratenonitis bei RA unterscheiden. Außerdem soll geprüft werden, ob diese Befunde mit der Krankheitsaktivität korrelieren und mit serologischen Markern oder der Symptombdauer assoziiert sind. Die Ergebnisse der Einzelgelenkanalyse sollen genutzt werden, um den etablierten US7-Score in seinem Untersuchungsaufwand weiter zu reduzieren, wodurch der Score für die klinisch tätige Rheumatologin und den klinisch tätigen Rheumatologen noch besser nutzbar wäre.

Hierzu wurden Daten aus drei monozentrischen Studienpopulationen retrospektiv ausgewertet. Insgesamt wurden von 76 RA-Patient\*innen 836 Einzelgelenkregionen auf Synovitiszeichen und in einer Subgruppe von 61 RA-Patient\*innen 427 Sehnen auf Tenosynovitis-/Paratenonitis-Zeichen untersucht. Der Gelenkulterschall (BUS und PDUS) wurde dabei von palmar und dorsal von zwei erfahrenen Untersucherinnen durchgeführt. Die Befundung erfolgte qualitativ und semiquantitativ über etablierte Synovitis- (1-3) und Tenosynovitis-Scores (3, 114).

Die am häufigsten von Synovitis betroffenen Gelenkregionen waren das HG von dorso-median (100 % im BUS), an den Fingergelenken das MCP-Gelenk II von palmar (88,2 % im BUS) und an den Zehengelenken das MTP-Gelenk II von dorsal (21,7 % im BUS). Am häufigsten von TS betroffen waren am HG die ECU-Sehne (36,1 % im BUS) und an den Fingergelenken die Flexorensehnen in Höhe MCP-Gelenk II (32,8 % im BUS).

An fast allen Fingergelenken detektierte der palmare BUS zum einen TS/PT und Synovitis signifikant häufiger, zum anderen auch häufiger drittgradige Synovitisbefunde als der dorsale BUS. Hingegen wurde die Synovitis am Handgelenk und an den MTP-Gelenken in beiden Modi, an den MCP- und PIP-Gelenken II–IV im PDUS signifikant häufiger von dorsal erfasst.

Von den Parametern der Krankheitsaktivität war der DAS28 beinahe durchgehend am stärksten mit den Synovitis- und TS/PT-Summenscores assoziiert. Für die Synovitis zeigte sich, dass die stärkste Korrelation des DAS28 zum BUS-Synovitis-Summscore der palmaren Hand (Spearman's  $Rho = 0,509$ ;  $p = 0,000$ ) bestand. Fast alle volaren Synovitis-Summenscores der Hand, des Handgelenks und des Fußes korrelierten stärker

mit dem DAS28 als die dorsalen. Auch die reduzierten US7-Syn-Scores betonen die Bedeutung der palmarseitigen Untersuchung für die Aktivitätsbeurteilung: Beide Scores profitierten hinsichtlich der Korrelation mit DAS28, CrP und BSG von einem Austausch der dorso-ulnaren Schallkopfposition am Handgelenk gegen die palmo-ulnare. Auch der Verzicht auf den dorso-medialen Längsschnitt am HG und auf das MCP-Gelenk II im Gelenke-Set führte zu einer besseren Korrelation mit der Krankheitsaktivität. Diese Gelenkregionen können für die Diagnostik relevant sein. Die häufige Synovitis in diesen Regionen scheint jedoch nicht unbedingt gut mit der Krankheitsaktivität assoziiert zu sein.

Für die TS konnte gezeigt werden, dass die drei Parameter der Krankheitsaktivität am besten mit dem reduzierten US7-TS-PDUS-Score korrelierten (KK zum DAS28: Spearman's Rho = 0,527; p = 0,000). Dieser Score besteht nur noch aus der ECU-Sehne und den ED-Sehnen am Handgelenk und auf Höhe des MCP-Gelenks III. Der dorsale GUS schien sowohl eine bessere Detektion der TS als auch eine bessere Assoziation mit der Krankheitsaktivität zu ermöglichen als der palmarseitige GUS. Dies könnte die Bedeutung der Untersuchung auf TS/PT für die Aktivitätsbeurteilung der RA betonen. Allgemein wiesen die reduzierten Synovitis- und Tenosynovitis-Scores größere Korrelationskoeffizienten zu DAS28, CrP und BSG auf als die originalen US7-Scores, durchgehend mit mittlerem bis starkem Effekt.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse in den Kontext der publizierten Literatur gesetzt werden. Die Arbeitsgruppe US der OMERACT-Gruppe verfolgt als ein Ziel die Standardisierung der Arthrosonographie bei rheumatologischen Erkrankungen. So wurden in den vergangenen 25 Jahren für eine Vielzahl von rheumatischen Erkrankungen validierte Definitionen der Pathologien erarbeitet. Diese Definitionen werden zumeist zur Einschätzung eines Therapieerfolges eingesetzt. Gegenstand des wissenschaftlichen Interesses sind weiterhin die zu untersuchenden Gelenke und der geeignete Untersuchungszugang (137). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich, auf Grundlage der Definition einer Synovitis als Kapselanhebung durch Synovia mit oder ohne Synovialhyperplasie, mit der Schallkopfposition und mit einem reduzierten Gelenke-Set. An dieser Stelle soll auf die Synovitis-Detektionsrate noch einmal eingegangen werden. Diese hängt eng mit der Definition von Synovitis zusammen. Die US-Gruppe der OMERACT und die EULAR einigten sich 2017 in ihrem *Combined Score* darauf, dass ein alleiniger Gelenkerguss im BUS kein ausreichendes Synovitis-Zeichen ist (115). Dieser konnte auch bei Gesunden oder an inaktiven Gelenken dargestellt werden (138). Ohrndorf et al. zeigten 2019 in einer Vergleichsstudie von MRT und Gelenk-US, dass die in der vorliegenden Arbeit verwendete modifizierte Szkularek-Methode im Vergleich zur EULAR-OMERACT-Definition eine höhere Sensitivität bei geringerer Spezifität aufwies (93). Auch zeigten Witt et al., dass am Handgelenk und an den Fingergelenken erstgradige Synovitisbefunde im BUS nicht mit Schwellung oder Schmerzhaftigkeit assoziiert waren (139). Aufgrund ihrer womöglich reduzierten klinischen Bedeutung wird die erstgradige Synovitis auch als Grenzbefund (Borderline) bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wurde daher nicht die binäre Befundung (0 = keine Synovitis, 1 = Synovitis) für die Korrelationsanalyse herangezogen, sondern Summenscores aus den quantitativen Befunden gebildet und verwendet. So sollte eine Einordnung von Synovitis- und Tenosynovitis-/Paratenonitis-Befunden hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung unabhängig von der Kategorisierung ermöglicht werden.

Die Arbeitsgruppe Vlad et al. zeigte 2011 in einer Synovitis-Studie mit 42 Teilnehmern bereits, dass an der Hand der volare Gelenk-US stärker als der dorsale Gelenk-US mit klinischen Krankheitsaktivitätsparametern wie DAS28, SDAI und CDAI korreliert (140). Hier wurden jedoch keine differenzierenden Aussagen für den PDUS und den BUS getroffen, da alle semiquantitativen Score-Werte in beiden Modi und in allen Gelenken addiert wurden. Auch wurde das Handgelenk nur von dorsal untersucht.

Die vorliegende Arbeit erlaubt in diesem Kontext eine Einschätzung der Stärken und Schwächen des volaren und dorsalen Gelenk-US hinsichtlich Synovitis-Detektion an Einzelgelenken, in Abhängigkeit vom gewählten Sonographie-Modus, sowie der Zusammenhänge zur Krankheitsaktivität. So ließ sich in der vorliegenden Arbeit keine generelle Überlegenheit des volaren Gelenk-US hinsichtlich der Synovitis-Detektion an der Hand feststellen, jedoch im BUS und an den MCP- und PIP-Gelenken. Im PDUS schien der dorsale Gelenk-US hinsichtlich der Detektion von Synovitis überlegen. Gleiches gilt in beiden Modi am Handgelenk und an den MTP-Gelenken. Herauszustellen ist jedoch, dass insbesondere drittgradige Synovitiden an den Fingergelenken häufiger von palmar als von dorsal detektiert wurden. Dass an den Fingern die Beurteilung der MCP- und PIP-Gelenke II bis V von palmar mehr Synovitis detektiert, zeigten auch Scheel und Backhaus et al. 2005 in einer Studie mit 46 RA-Patient\*innen (136).

Die Arbeitsgruppe Witt et al. publizierte 2014 zum Palmar-dorsal-Vergleich in der Arthrosonographie. Witt et al. zeigten mittels Daten von 70 therapie-naiven RA-Patient\*innen eine Überlegenheit des dorsalen PDUS an den MCP- und PIP-Gelenken II bis V hinsichtlich der Synovitis-Detektion; palmarseitig war der BUS hinsichtlich der Synovitis-Detektion überlegen. Hier wurde zudem die Anzahl der Gelenke bestimmt, die in beiden Modi einen positiven Synovitisbefund präsentierten, also doppelt positiv waren, d.h. für die dorsale und für die palmare Seite. Von dorsal waren mehr doppelt positive Befunde zu finden. Es wurde geschlussfolgert, dass der dorsale Gelenk-US an den genannten Fingergelenken aussagekräftiger ist als der palmare (141). Auch bei der vorliegenden Kohorte lässt sich eine vergleichbare Verteilung von Synovitis-Detektionsrate im BUS sowie PDUS von dorsal als auch von palmar finden. Jedoch folgert die vorliegende Arbeit insbesondere aus der stärkeren Korrelation der palmaren Synovitisbefunde mit dem DAS28, dass die palmare Schallkopfposition an den Fingergelenken nicht verzichtbar ist. Die höhere Synovitis-Detektionsrate des palmaren BUS findet in der Stichprobe eine Entsprechung in der Krankheitsaktivität (DAS28). Diese Resultate können sicherlich nur hinweisgebend sein. Die Studienlage zur Bedeutung des BUS und des PDUS zeigt bislang, dass der PDUS ein gutes Instrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität ist. Dadurch, dass er die inflammationsbedingte Vaskularisierung anzeigt, kann er zwischen aktiven und inaktiven Synovitiden differenzieren (134). Außerdem korrelieren Synovitisbefunde im PDUS mit röntgenologischer Progression (142). Es muss jedoch angefügt werden, dass das Ergebnis des PDUS stark abhängig

vom verwendeten Gerät, dem Druck sowie der Tiefe der darzustellenden Struktur ist (143). Für die Synovitis-Definition (pathologisch ab  $\geq 1$ ) ergaben sich aus den vorliegenden Daten Hinweise darauf, dass auch diese Borderline-Befunde eine klinische Relevanz aufweisen könnten. Die Summenscores aus den am häufigsten von Synovitis und TS/PT betroffenen Gelenken zeigten mittlere bis starke Zusammenhänge mit DAS28, CrP und BSG.

Der neue EULAR-OMERACT *Combined Score* aus PDUS und BUS berücksichtigt nur die Untersuchung von MCP-, PIP-, MTP- und Handgelenken. Dieser im Delphi-Prozess entwickelte Score berücksichtigt allein die dorsale Untersuchung aller genannten Gelenke (115). Grundlage für die Entscheidung war die Arbeit von Witt et al. von 2013.

Die Arbeitsgruppe Ellegaard et al. zeigte 2009, dass die dorsale Untersuchung des Handgelenks mittels PDUS eine gute Aussage über die Krankheitsaktivität in Form des DAS28, des CrP, der BSG und der Anzahl der geschwollenen Gelenke ermöglicht (124). 109 Patient\*innen, die eine Anti-TNF- $\alpha$  Therapie beginnen sollten, und PD-Aktivität im HG zeigten, erhielten einen PDUS des dorsalen Handgelenks. Die Befunderhebung erfolgte über eine Angabe der Fraktion von Farbsignalen im dargestellten Bild (Farbfraktion). Von drei Schnittebenen des Handgelenks (dorso-ulnar, dorso-radial, dorso-median) wurde der ausgeprägteste Befund gewertet. Eine palmare Evaluation erfolgte jedoch nicht. Die Farbfraktion korrelierte signifikant mit mittlerem bis starkem Effekt mit CrP, BSG, SJC und DAS28. Ergänzt werden muss, dass die Kohorte mit einem medianen DAS28 von 5,2 eine hohe Krankheitsaktivität aufwies. Somit erscheinen PD-Aktivitäten im bei RA-Patient\*innen am häufigsten betroffenen Gelenk, dem Handgelenk, wahrscheinlicher. In der vorliegenden Arbeit ist die mediane Krankheitsaktivität (DAS28) etwas geringer und es wurden für die Korrelationsanalyse Summenscores aus allen drei Handgelenksschnitten gebildet. Die Score-Werte waren somit niedriger. Dennoch zeigte sich auch hier eine signifikante Korrelation des dorsalen PDUS am HG zum DAS28, CrP und zur BSG, mit mittlerem Effekt nach Cohen.

Es gibt jedoch auch zwei gut validierte US-Scores, die die palmare Evaluation der Fingergelenke im BUS beinhalten und in der Praxis Anwendung finden: den US7-Score (1) und den Schweizer SONAR-Score (125). Letzterer besteht aus einem BUS-Score und einem PDUS-Score mit je 22 Gelenken: bilaterale Hand-, MCP- und PIP-Gelenke II–V,

Ellenbogen- und Kniegelenke. Hand- und Ellenbogen-Gelenk werden von dorsal sonographisch dynamisch untersucht; das Kniegelenk von suprapatellar. Der SONAR-Score kombiniert an den Fingergelenken interessanterweise die palmare Untersuchung im BUS mit der dorsalen Untersuchung im PDUS. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen dieses Vorgehen an den Fingergelenken, da der palmare BUS sowohl eine höhere Synovitis-Detektion zeigt, als auch signifikant besser mit dem DAS28 und mit der BSG korreliert als der dorsale BUS. Beim PDUS ist es umgekehrt. Im SONAR-Score wird das HG in beiden Modi von dorsal untersucht. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich zwar ebenfalls von dorsal eine bessere Synovitidetektion als von palmar, jedoch waren in beiden Modi die Assoziationen mit dem DAS28 und mit der BSG von palmar höher. Dieses Ergebnis unterstützt die Anwendung des US7-Scores, der am Handgelenk in beiden Modi neben der dorso-medianen und dorso-ulnaren eine palmo-mediane Beurteilung vorsieht. So können eine hohe Detektionsrate und gute Korrelationen mit der Krankheitsaktivität kombiniert werden.

Der US7-Score wurde bereits in der Vergangenheit modifiziert. Die brasilianische Arbeitsgruppe Mendonça et al. publizierte 2014 einen modifizierten US7-Synovitis-Score. Dieser kommt ohne palmare und ulnare Untersuchung des Handgelenks und im PDUS auch ohne palmare sonographische Untersuchung der Fingergelenke aus (144). Bei den 32 Patient\*innen wurden die ermittelten Score-Werte mit DAS28, CrP, BSG, RF und ACPA korreliert. In der Einzelgelenkanalyse gab es im BUS an den MCP- und PIP-Gelenken von dorsal häufiger Synovitis als von palmar. Da das HG und im PDUS die Fingergelenke nicht von palmar untersucht wurden, wurden auch keine originalen US7-Scores berechnet. Daher sind keine vergleichenden Aussagen hinsichtlich der Korrelation zu oben genannten Parametern möglich. Die Herleitung des modifizierten Gelenke-Sets wird nicht dargestellt. Es wurden mittlere positive Korrelationen zum DAS28 und zum CrP ermittelt. Wie in der vorliegenden Analyse gab es keine nennenswerten Assoziationen von Synovitis-Scores mit RF oder ACPA.

In der vorliegenden Arbeit wurde der US7-Score ebenfalls als Basis für eine Reduzierung des Gelenke-Sets genommen. Die Arbeitsgruppe Hammer et al. zeigte 2011, dass der US7-Score stark mit einem 78-Gelenke-Score korreliert (122). Einschränkend muss gesagt werden, dass in der genannten Studie die MCP-, PIP- und Handgelenke nicht von palmar untersucht wurden. Hammer et al. demonstrierten zudem,

dass sich die untersuchten Scores unter Therapie nach 12 Monaten signifikant verbesserten. Eine vergleichende Korrelationsanalyse mit Parametern der Krankheitsaktivität wurde nicht vorgenommen. Auch die in der vorliegenden Arbeit reduzierten Scores korrelierten stark und vergleichbar mit den US7-Scores (Spearman's  $Rho = 0,752-0,859$ ). Hier wurden – anders als bei Hammer et al. und Mendonça et al. – bei den Synovitis-Scores palmare Komponenten am Handgelenk einbezogen: Beim reduzierten US7-Syn-BUS-Score (redUS7-Syn-BUS) und beim reduzierten US7-Syn-PDUS-Score (redUS7-Syn-PDUS) wurde die dorso-ulnare gegen die palmo-ulnare Handgelenksregion ausgetauscht. Auch wurde in beiden Scores auf die dorso-mediane Schnittebene des Handgelenks, welche bei einem hohen Anteil der Patient\*innen (BUS 100 % und PDUS 69,7 %) Zeichen der Synovitis zeigte, verzichtet. Beim reduzierten US7-TS-BUS-Score (redUS7-TS-BUS) fand ebenfalls eine palmare Schallkopfposition, die palmo-radiale, Eingang in das Gelenke-Set. Beim reduzierten US7-TS-PDUS-Score wurden zudem alle palmaren Komponenten sowie das komplette MCP-Gelenk II aus dem Gelenke-Set zugunsten einer besseren Korrelation mit den Parametern der Krankheitsaktivität entfernt. Die dargelegten Modifikationen der US7-Scores passen zu den Ergebnissen von Scheel und Backhaus et al., wonach im BUS eine Unterscheidung von chronischen und aktiven synovialen Prozessen schwierig ist (101). Auch die Beurteilung der MTP-Gelenke ist kein Bestandteil der reduzierten US7-Scores, wodurch die Korrelation mit der Krankheitsaktivität (DAS28) erhöht werden konnte. So zeigten auch Ohrndorf et al. 2019, dass der Synovitisbefund ( $\geq$  Grad 1) im BUS an den MTP-Gelenken eine hohe Sensitivität von 91 % und lediglich eine Spezifität von 52 % aufweist. Dies spricht für eine hohe Falsch-positiv-Rate. Die vorliegende Arbeit unterstützt diese Resultate durch den Vorschlag für reduzierte Synovitis-Gelenke-Sets ohne MTP-Gelenke.

Auch in der Studie von Padovano et al. aus 2015 finden sich Resultate, die einen Verzicht auf die MTP-Gelenke in den modifizierten US7-Synovitisscores rechtfertigen (138). Anhand der Daten der arthrosographischen Untersuchung von 207 gesunden Patient\*innen wurde präsentiert, dass und an welchen Gelenken sich synovialer Erguss, Synovialhypertrophie und Erosionen bei Gelenk-Gesunden nachweisen lassen. Untersucht wurden bilateral von dorsal, teils auch von lateral, Handgelenk, MCP-, PIP- und MTP-Gelenke I bis V. Am häufigsten war mit 36 % das MTP-Gelenk I betroffen, gefolgt vom MTP-Gelenk II mit 30 %. Diese hohe relative Häufigkeit bei Gesunden spricht

für eine niedrige Spezifität des Gelenk-US an den MTP-Gelenken. Dazu passt, dass in der vorliegenden Arbeit die quantitativen Synovitisbefunde am Fuß im dorsalen PDUS nicht und im dorsalen BUS nur schwach mit der Krankheitsaktivität assoziiert waren. Von den hier untersuchten MTP-Gelenken war das MTP-Gelenk II ebenfalls am häufigsten betroffen (Synovitis  $\geq$  1 bei 71,7 % der Patient\*innen); die anderen MTP-Gelenke folgten in absteigender Häufigkeit. So erscheinen die Ergebnisse durchaus vergleichbar.

Für die Einschätzung der Krankheitsaktivität könnte die sonographische Untersuchung der Sehnen des Handgelenks und auf Höhe der Fingergrundgelenke, im Gegensatz zur Untersuchung der MTP-Gelenke, sehr gewinnbringend sein. Der Einordnung der Ergebnisse in die Literatur soll vorangestellt werden, dass die Tenosynovitis bisher im Vergleich zur Synovitis ungleich seltener Gegenstand der Forschung war. Studien, die einen Vergleich von dorsaler und palmarer Schallkopfposition zum Ziel haben, liegen nach Kenntnis der Autorin bis dato nicht vor. 2013 formulierte die US-Gruppe der OMERACT Definitionen für TS im Gelenk-US (119). Diese umfassen unter anderem einen semiquantitativen Score im BUS und im PDUS mit je vier Graden. Er zeigte eine moderate bis sehr gute Intra- und Interreader-Reliabilität sowie eine sehr gute Sensitivität für Veränderungen (119, 145). Dieses Scoring war zum Zeitpunkt der Datenerhebung für die vorliegende Studie noch nicht publiziert. Folglich fand es für die vorliegende Arbeit noch keine Anwendung. Hier wurde die TS/PT im BUS binär erfasst und im PDUS semiquantitativ (Grad 0–3). Eine weitere Arbeit zeigte zudem eine gute Übereinstimmung der TS-Darstellung im BUS, PDUS und in der MRT (146). Neuere bildgebende Verfahren, wie der Pixel Index oder die B-Flow-Bildgebung, brachten keinen diagnostischen Mehrwert für die Beurteilung der TS/PT (145, 146).

Eine dänische Arbeitsgruppe untersuchte 2016 an 40 Gesunden die Darstellung von Blutgefäßen, die die Sehnenscheiden versorgen, um eine bessere Einschätzung möglicher Artefakte in der sonographischen Diagnostik von TS/PT zu ermöglichen (147). Untersucht wurden das rechte Handgelenk von palmar und von dorsal von n = 20 Patient\*innen sowie bei n = 20 die Sehnen der Flexoren auf Höhe der MCP-Gelenke II und III. Von diesen 40 Patient\*innen wies niemand Zeichen einer TS auf. Falsch-positive Befunde sind demnach unwahrscheinlich. Dies unterstützt die in der vorliegenden Arbeit gezeigte Assoziation von TS und Krankheitsaktivität. Einschränkend sei auf die geringe

Fallzahl und auf die fehlende Beurteilung der Extensoren auf Höhe MCP-Gelenke II und III in der Studie von Ammitzbøll-Danielsen et al. hingewiesen.

Ohrndorf et al. präsentierten 2019 eine Studie zum Vergleich von MRT und Gelenk-US bei der Detektion von Synovitis und TS an 70 Patient\*innen. Unter Anwendung der TS-Definition der OMERACT aus 2013 ergaben sich beachtliche Werte für die Spezifität der PDUS-TS von 98–100 % bei einer geringen Sensitivität von 19–58 %. Für die BUS-TS lag die Sensitivität mit 50–78 % höher, bei einer guten Spezifität von 80–94 % (93). Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der hier vorgelegten Arbeit sei angefügt, dass es in der genannten Studie keine palmare Synovitis-Beurteilung auf Höhe der MCP-Gelenke gab. Außerdem bestand die Kohorte aus Patient\*innen mit früher Arthritis oder klinisch suspekter Arthritis. In der vorliegenden Arbeit lag die Symptombdauer überwiegend bei mehr als einem Jahr. Daher ist aufgrund chronischer Prozesse eine höhere Sensitivität des Gelenkulterschalls anzunehmen.

Die Arbeitsgruppe um Nieuwenhuis et al. präsentierte 2015 Daten aus einer MRT-Studie mit 178 Patient\*innen mit früher Arthritis. Von diesen erfüllten 69 Patient\*innen nach einem Jahr die ACR-/EULAR-Kriterien für die RA. 75 % der Patient\*innen wiesen eine TS am HG oder an den MCP-Gelenken auf. Im Vergleich zu Nicht-RA-Patient\*innen wiesen RA-Patient\*innen signifikant häufiger Beteiligungen der Sehnen des *M. flexor digitorum* auf Höhe MCP-Gelenk V, der Sehnen des *M. extensor digitorum* auf Höhe MCP-Gelenk II und IV sowie der Extensoren des ersten Kompartiments am Handgelenk (OR 2,8–14,2 %) auf. Die MRT-TS war nicht mit dem serologischen Status (ACPA-Positivität) assoziiert (148). Dies deckt sich mit den hier demonstrierten Ergebnissen: Die TS/PT war nicht signifikant mit RF, ACPA oder Symptombdauer assoziiert. Auch die Verteilung der TS/PT an den einzelnen Gelenken der RA-Subgruppe zeigte eine vergleichbare Verteilung wie in der vorliegenden Arbeit. In beiden Arbeiten zeigten auf Höhe der MCP-Gelenke die Flexoren häufiger eine TS als die Extensoren eine PT. Hierbei waren die Flexorensehnen auf Höhe des MCP-Gelenks II in beiden Studien am häufigsten betroffen. Am Handgelenk war, ebenfalls in beiden Studien, das sechste Strecksehnenfach mit der ECU-Sehne am häufigsten betroffen. Diese zeigte im BUS in der vorliegenden Arbeit bei 36,1 % der Patient\*innen eine TS. Gleichzeitig spiegelten die Sehnen des Handgelenks im SumTSHG-PDUS-Score und im redUS7-TS-PDUS-Score in der vorliegenden Arbeit stark die Krankheitsaktivität wider ( $r = 0,520$ ;  $p = 0,000$  und

$r = 0,527$ ;  $p = 0,000$ ). Die besondere Bedeutung der ECU-Sehne zeigten auch Lillegraven et al.. Sie demonstrierten bei  $n = 61$  Patient\*innen, dass eine Beteiligung dieser Sehne ein Risikofaktor für das zukünftige Auftreten von Erosionen darstellt (118).

Im Rahmen der longitudinalen Validierungsstudie zum TS-Scoring der OMERACT-Gruppe von Ammitzbøll-Danielsen et al. mit 51 Patient\*innen verwiesen die Autoren ebenfalls auf den Stellenwert der ECU-Sehne. Diese war die Sehne an der Hand, die am häufigsten von TS betroffen war, unabhängig von der Krankheitsdauer (bei 45 % der Patient\*innen) (145). Die Sehnen der Extensoren auf Höhe der MCP-Gelenke wurden nicht untersucht. Das TS-Scoring der OMERACT war gut in der Lage, zeitliche Veränderungen widerzuspiegeln. Interessanterweise wurde in dieser Studie jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den veränderten TS-Score-Werten und dem veränderten DAS28 gefunden. Die Daten aus dieser longitudinalen Studie sind nicht direkt mit der vorliegenden Querschnittstudie vergleichbar. Dennoch sollte dieses Ergebnis bei der Interpretation der vorliegenden Daten bedacht werden.

Es gibt jedoch auch Untersuchungen, die den positiven Zusammenhang zwischen TS-Scoring und DAS28 bestätigen. Vlad et al. publizierten 2015 eine longitudinale Multicenter-Studie, die primär Synovitis und TS hinsichtlich ihrer Therapieantwort auf eine Einstellung mit Biologika vergleichen sollte, aber auch Korrelationen zwischen TS und DAS28 beleuchtete (149). 57 Patient\*innen wurden sonographisch am dorsalen Handgelenk sowie von palmar und dorsal an den MCP- und PIP-Gelenken II bis V auf Synovitis und TS hin untersucht. TS wurde im Vergleich zur vorliegenden Arbeit in beiden Modi binär erfasst. Es erfolgte eine Bildung von getrennten palmaren und dorsalen Summenscores für die TS und die Synovitis. Von palmar wiesen im BUS 73,7 % der Patient\*innen eine TS auf, von dorsal 80,7 % eine PT. Im PD waren dies von palmar 39,6 % und von dorsal 66,7 % der Patient\*innen. Angaben auf Gelenkebene sind der Publikation nicht zu entnehmen. In der Studie von Vlad et al. zeigt sich jedoch, dass die am häufigsten betroffenen Sehnen (TS im dorsalen BUS) nicht zwangsläufig am besten Auskunft über die Therapieantwort geben. Der Standardized Response Mean (SRM) der TS im palmaren BUS war größer als der SRM der TS/PT im dorsalen BUS; im PDUS verhielt es sich entgegengesetzt. Die Responsivität zeigte für die TS insgesamt starke Effekte der Therapieantwort, jedoch war der SRM der Synovitis noch größer. Vor Therapiebeginn korrelierte der DAS28 mit mittlerem Effekt ( $r = 0,378$ ;  $p < 0,01$ ) mit einem

globalen BUS-TS-Score, der aus allen binären TS-Score-Werten im BUS gebildet wurde. Dass hier die palmaren und dorsalen Werte sowie Handgelenk und Fingergrundgelenke zusammengefasst wurden, könnte auch den im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen geringeren Korrelationskoeffizienten erklären. Dennoch stehen die Ergebnisse beider Studien im Konsens.

Auch Hammer et al. zeigten 2017 eine gute Responsivität der TS auf einen Therapiebeginn mit Biologika bei RA-Patient\*innen (150). Untersucht wurden beidseits die ECU-Sehne und die *Tibialis-posterior*-Sehne von 157 Patient\*innen mit etablierter RA. Hammer et al. kommen zu dem Schluss, dass die TS/PT mit einem noch zu definierenden Gelenke-Set in das Arthrosonographie-Scoring bei RA aufgenommen werden sollte. Die vorliegende Arbeit liefert Hinweise darauf, dass die Untersuchung der ECU-Sehne und der ED-Sehnen am dorso-medianen Handgelenk und auf Höhe des MCP-Gelenks III aufgrund ihrer zusammen guten Assoziation mit der Krankheitsaktivität sinnvoll sein könnte.

In der vorliegenden Arbeit wurden für die Korrelationen mit den Ultraschallbefunden die Parameter DAS28, CrP, BSG, RF, ACPA und Symptombdauer ausgewählt. Die Effektstärke der Rang-Korrelation nach Spearman war zum DAS28 am größten. Interessanterweise ist der DAS28 von den untersuchten Parametern auch zum Therapiemonitoring im Rahmen des T2T-Konzepts am besten geeignet (57). Der SDAI, welcher inzwischen als wichtiger Outcome-Parameter Anwendung findet, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Einzelne Parameter wie BSG, CrP, serologische Marker oder die Anzahl schmerzhafter Gelenke scheinen die Krankheitsaktivität nicht valide genug widerzuspiegeln (151, 152). Zwar liegt die Entwicklung des DAS28 bereits einige Jahrzehnte zurück (77), er berücksichtigt aber sowohl die klinische Untersuchung, die Selbsteinschätzung der Patient\*innen, als auch Laborparameter wie CrP oder BSG. Möglicherweise erfassen CrP und BSG vor allem systemische Entzündungsreaktionen, wodurch lokale inflammatorische Prozesse nicht zwingend angezeigt werden. Eine derartige Dissoziation von systemischen Entzündungsparametern und lokalen Prozessen wird durch Arbeiten gestützt, die eine Krankheitsprogression trotz niedriger BSG- und CrP- Level zeigen (153). Die ultraschallgestützte Gelenkanalyse könnte diese Lücke füllen.

Der Stellenwert des Gelenk-US im Therapiemonitoring wird jedoch auch kontrovers diskutiert. Die 2016 publizierten, randomisierten klinischen Studien TASER und ARCTIC verglichen die alleinige engmaschige klinische Beurteilung im Rahmen des T2T-Konzepts mit der unterstützenden Arthrosonographie (154, 155). Sie zeigten keine signifikante Verbesserung des klinischen oder radiologischen Outcomes bei Hinzunahme des Gelenk-US zur engmaschigen klinischen Untersuchung, jedoch ggf. unnötige Eskalationen im Therapieregime. Beide Kohorten bestanden aus Patienten mit früher RA und/oder undifferenzierter Arthritis. Weitere Studien, wie die TURA- und die REVECHO-Studie, werden aktuell durchgeführt.

### **Limitationen**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterliegen gewissen Limitationen. So sind Aussagen zur Sensitivität und Spezifität der Ultraschallbefunde nicht möglich, da beispielsweise vergleichende konventionelle Röntgen- oder MRT-Untersuchungen nicht vorlagen. Daher sind nur Aussagen zu Detektionsraten von Synovitis bzw. TS/PT möglich. Obwohl dieser Arbeit bereits zahlreiche Studien zur Validität der Arthrosonographie vorausgegangen sind, zeigen aktuelle Daten, dass die MRT bei Früharthritis-Patient\*innen nach wie vor eine höhere Sensitivität im Vergleich zum Gelenk-US aufweist (93).

Die arthrosonographischen Untersuchungen wurden von zwei Rheumatologinnen durchgeführt. Beide sind sonographisch erfahren und bilden zudem im Rahmen von Kursen der DEGUM und EULAR aus. Die Ärztinnen waren bezüglich der klinischen Untersuchung und der Laborbefunde nicht verblindet. Die klinische Untersuchung wurde am selben Tag wie die Arthrosonographie vorgenommen. Die BSG und das CrP lagen überwiegend erst nach Konsultation vor; wenn allerdings schon aktuelle, d. h. maximal 14 Tage alte, Werte verfügbar waren, wurden diese übernommen. Bezüglich serologischer Parameter wurden Werte aus den letzten 3 Monaten akzeptiert. Im Verlauf der Datenerhebung sind durch eine Neuanschaffung zwei verschiedene Sonographie-Geräte zum Einsatz gekommen. Einschränkend muss ebenfalls ergänzt werden, dass keine Daten zur Händigkeit der Patient\*innen erhoben wurden. Diese wären insbesondere im Hinblick auf eine Beurteilung der mechanischen Beanspruchung der Gelenke hilfreich. Eine erhöhte Beanspruchung könnte entzündungsunabhängig Gelenkpathologien, vor allem einen Erguss bewirken. So zeigten Guillén Astete et al.,

dass die Synovitis-Detektion via Gelenk-US abhängig von der körperlichen Belastung und somit von der Belastung der Gelenke ist (156). Limitationen der Studie ergeben sich zudem aus der relativ niedrigen Fallzahl von  $n = 76$ .

### **Schlussfolgerung**

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass insbesondere die gelenkspezifische Schallkopfposition für die Detektion der Synovitis und Tenosynovitis/Paratenonitis eine große Chance bietet. Denkbar ist eine Nutzung der Ergebnisse im Rahmen der Erstdiagnostik der RA. Die Arbeit betont zum einen insbesondere die Bedeutung des volaren BUS an den Fingergelenken für die Synovitis- und Tenosynovitisdetektion. Am Handgelenk und an den Zehengrundgelenken ist die dorsale Untersuchungsebene Mittel der Wahl.

Zudem wird der Stellenwert der Tenosynovitis bzw. Paratenonitis für die Beurteilung der Krankheitsaktivität betont. Im Rahmen des Monitorings der Krankheitsaktivität ist der Gelenk-US der klinischen Einschätzung überlegen (83). Andere Studien zeigen, dass die TS/PT seltener als die Synovitis mit subklinischer Aktivität einhergeht (149). Diese Ergebnisse unterstützen die Forderung nach einer stärkeren Berücksichtigung der TS/PT in der sonographischen Aktivitätsbeurteilung (150). Speziell für letztere und für die Evaluation im Kontext des T2T-Konzepts bieten sich Scores wie der etablierte US7-Score an. Neben den Einzelgelenkanalysen zeigt die vorliegende Arbeit Möglichkeiten auf, den etablierten US7-Score zu reduzieren und über eine Änderung von Schallkopfpositionen an Korrelationsstärke zur Krankheitsaktivität zu gewinnen.

### **Ausblick**

Der Gelenk-US kann die Diagnosestellung der RA in nicht eindeutigen Fällen unterstützen (83). Hierbei ist für die sonographierende Rheumatologin oder den sonographierenden Rheumatologen wichtig, Kenntnis davon zu haben, welche Schallkopfpositionen und welche Gelenke eine hohe Detektionsrate entzündlicher Prozesse versprechen. Die hier vorgestellten Resultate sollen zudem einen Beitrag zur Auswahl eines reduzierten Gelenke-Sets mit differenzierter Schallkopfposition leisten. Die US-Gruppe der OMERACT setzte die Erarbeitung eines reduzierten Gelenke-Sets 2019 auf ihre Agenda (137). Die Reliabilität der reduzierten US7-Scores sollte unter Einbeziehung der aktuellen EULAR-OMERACT-Definitionen überprüft werden (115). Die Parameter der Krankheitsaktivität sollten in nachfolgenden Untersuchungen um den

SDAI erweitert werden. Anschließend ist die Responsivität in prospektiven, longitudinalen Studien mit höherer Fallzahl zu untersuchen. Die vorgeschlagene Reduzierung der Anzahl zu untersuchender Gelenke mit volarer und dorsaler Schallkopfposition könnte sowohl die Anwenderfreundlichkeit als auch die Patientenzufriedenheit weiter erhöhen.

## **A. Literaturverzeichnis**

1. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, Sattler H, Albrecht K, Kaufmann J, Becker K, Sorensen H, Meier L, Burmester GR, Schmidt WA. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(9):1194-201.
2. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, Brunner E, Muller GA, Burmester GR, Backhaus M. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(3):733-43.
3. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(4):955-62.
4. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423(6937):356-61.
5. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(23):2205-19.
6. Zink A, Minden K, List SM. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 49: Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: Statistisches Bundesamt, Robert Koch-Institut; 2010. p. 1-38.
7. Itani HA, Xiao L, Saleh MA, Wu J, Pilkinton MA, Dale BL, Barbaro NR, Foss JD, Kirabo A, Montaniel KR, Norlander AE, Chen W, Sato R, Navar LG, Mallal SA, Madhur MS, Bernstein KE, Harrison DG. CD70 Exacerbates Blood Pressure Elevation and Renal Damage in Response to Repeated Hypertensive Stimuli. *Circulation research*. 2016;118(8):1233-43.
8. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(3):625-31.
9. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(1):30-7.
10. Wellcome Trust Case Control C. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661-78.
11. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1987;30(11):1205-13.
12. Auger I, Roudier J. HLA-DR and the development of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*. 1997;26(2):123-8.
13. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, de Bakker PI, Le JM, Lee HS, Batliwalla F, Li W, Masters SL, Booty MG, Carulli JP, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, Chen WV, Amos CI, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Gregersen PK. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*. 2007;357(10):977-86.

14. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, Price AL, de Bakker PI, Maller J, Pe'er I, Burtt NP, Blumenstiel B, DeFelice M, Parkin M, Barry R, Winslow W, Healy C, Graham RR, Neale BM, Izmailova E, Roubenoff R, Parker AN, Glass R, Karlson EW, Maher N, Hafler DA, Lee DM, Seldin MF, Remmers EF, Lee AT, Padyukov L, Alfredsson L, Coby J, Weinblatt ME, Gabriel SB, Purcell S, Klareskog L, Gregersen PK, Shadick NA, Daly MJ, Altshuler D. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nature genetics*. 2007;39(12):1477-82.
15. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, Ardlie KG, Huang Q, Smith AM, Spoerke JM, Conn MT, Chang M, Chang SY, Saiki RK, Catanese JJ, Leong DU, Garcia VE, McAllister LB, Jeffery DA, Lee AT, Batliwalla F, Remmers E, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Amos CI, Sninsky JJ, Gregersen PK. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *American journal of human genetics*. 2004;75(2):330-7.
16. Kurreeman FA, Padyukov L, Marques RB, Schrodi SJ, Seddighzadeh M, Stoeken-Rijsbergen G, van der Helm-van Mil AH, Allaart CF, Verduyn W, Houwing-Duistermaat J, Alfredsson L, Begovich AB, Klareskog L, Huizinga TW, Toes RE. A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis. *PLoS medicine*. 2007;4(9):e278.
17. Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annual review of immunology*. 2008;26:651-75.
18. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Current opinion in rheumatology*. 2007;19(1):49-54.
19. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, Kinloch A, Culshaw S, Potempa J, Venables PJ. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(9):2662-72.
20. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruithof E, Union A, Meheus L, Lebeer K, Wyns B, Vincent C, Mielants H, Boullart L, Serre G, Veys EM, De Keyser F. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(12):1587-93.
21. Vincent C, de Keyser F, Masson-Bessiere C, Sebbag M, Veys EM, Serre G. Anti-perinuclear factor compared with the so called "antikeratin" antibodies and antibodies to human epidermis filaggrin, in the diagnosis of arthritides. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(1):42-8.
22. Mahdi H, Fisher BA, Kallberg H, Plant D, Malmstrom V, Ronnelid J, Charles P, Ding B, Alfredsson L, Padyukov L, Symmons DP, Venables PJ, Klareskog L, Lundberg K. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nature genetics*. 2009;41(12):1319-24.
23. Vahtovuo J, Munukka E, Korkeamaki M, Luukkainen R, Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(8):1500-5.
24. Toivanen P. Normal intestinal microbiota in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(9):807-11.

25. Capellino S, Cosentino M, Wolff C, Schmidt M, Grifka J, Straub RH. Catecholamine-producing cells in the synovial tissue during arthritis: modulation of sympathetic neurotransmitters as new therapeutic target. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(10):1853-60.
26. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(10):2741-9.
27. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, Noss EH, Watts GF, Chisaka O, Takeichi M, Brenner MB. Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science*. 2007;315(5814):1006-10.
28. Huber LC, Distler O, Tarner I, Gay RE, Gay S, Pap T. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006;45(6):669-75.
29. Lipsky PE. Why does rheumatoid arthritis involve the joints? *The New England journal of medicine*. 2007;356(23):2419-20.
30. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1968-77.
31. Szekanecz Z, Kim J, Koch AE. Chemokines and chemokine receptors in rheumatoid arthritis. *Seminars in immunology*. 2003;15(1):15-21.
32. Polzer K, Baeten D, Soleiman A, Distler J, Gerlag DM, Tak PP, Schett G, Zwerina J. Tumour necrosis factor blockade increases lymphangiogenesis in murine and human arthritic joints. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(11):1610-6.
33. Behrens F, Himsel A, Rehart S, Stanczyk J, Beutel B, Zimmermann SY, Koehl U, Moller B, Gay S, Kaltwasser JP, Pfeilschifter JM, Radeke HH. Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(9):1151-6.
34. Nadkarni SK, Pierce MC, Park BH, de Boer JF, Whittaker P, Bouma BE, Bressner JE, Halpern E, Houser SL, Tearney GJ. Measurement of collagen and smooth muscle cell content in atherosclerotic plaques using polarization-sensitive optical coherence tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(13):1474-81.
35. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature reviews Immunology*. 2007;7(6):429-42.
36. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108(24):2957-63.
37. Schett G, Teitelbaum SL. Osteoclasts and arthritis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24(7):1142-6.
38. McGonagle D, Tan AL, Moller Dohn U, Ostergaard M, Benjamin M. Microanatomic studies to define predictive factors for the topography of periarticular erosion formation in inflammatory arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(4):1042-51.
39. Jimenez-Boj E, Redlich K, Turk B, Hanslik-Schnabel B, Wanivenhaus A, Chott A, Smolen JS, Schett G. Interaction between synovial inflammatory tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. *Journal of immunology*. 2005;175(4):2579-88.

40. Gravallesse EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, Goldring SR. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(2):250-8.
41. Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *Journal of immunology*. 2010;184(11):6396-406.
42. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344(8914):23-7.
43. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Groenendael JH, Mallee C, de Bois MH, Breedveld FC, Dijkmans BA, Lems WF. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(3):330-6.
44. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Haga M, Kleinheksel SM, Cathey MA. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1994;37(4):481-94.
45. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107(9):1303-7.
46. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, Klareskog L, Nyberg F, Rantapaa-Dahlqvist S, Alfredsson L, Askling J. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *Journal of internal medicine*. 2010;268(6):578-85.
47. Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
48. McKellar GE, McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nature reviews Cardiology*. 2009;6(6):410-7.
49. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(7):1213-8.
50. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9313):1173-7.
51. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitis G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(2):325-31.
52. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2008;10(2):R45.

53. Baecklund E, Sundstrom C, Ekblom A, Catrina AI, Biberfeld P, Feltelius N, Klareskog L. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(6):1543-50.
54. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(9):2287-93.
55. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2013;52(12):2136-48.
56. Healey LA, Wilske KR. Reforming the pyramid. A plan for treating rheumatoid arthritis in the 1990s. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1989;15(3):615-9.
57. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, Alten R, Behrens F, Baerwald C, Braun J, Burkhardt H, Burmester G, Detert J, Gaubitz M, Gause A, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Kuipers J, Lorenz HM, Muller-Ladner U, Nothacker M, Nusslein H, Rubbert-Roth A, Schneider M, Schulze-Koops H, Seitz S, Sitter H, Specker C, Tony HP, Wassenberg S, Wollenhaupt J, Kruger K. [S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2018;77(Suppl 2):35-53.
58. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):492-509.
59. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, den Broeder AA, Buch MH, Buttgereit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M, Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Kouloumas M, Li Z, Mariette X, Muller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poor G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruysse-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):685-99.
60. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263-9.
61. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D, Committee TTE. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):631-7.
62. Schmajuk G, Solomon DH, Yazdany J. Patterns of disease-modifying antirheumatic drug use in rheumatoid arthritis patients after 2002: a systematic review. *Arthritis care & research*. 2013;65(12):1927-35.

63. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Menard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
64. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(11):1472-83.
65. Shmerling RH. Rheumatic disease: choosing the most useful diagnostic tests. *Geriatrics*. 1996;51(11):22-6, 9-30, 2.
66. Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revisited. Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis and rheumatism*. 1991;34(8):951-60.
67. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *The American journal of medicine*. 1991;91(5):528-34.
68. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*. 2007;146(11):797-808.
69. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Luthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, Berg W, Feist E, Burmester GR. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(8):2503-11.
70. Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M, Herold M. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(4):R119.
71. van Venrooij WJ, Zendman AJ, Pruijn GJ. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2006;6(1):37-41.
72. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1988;31(3):315-24.
73. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*. 2012;51 Suppl 6:vi5-9.
74. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):114-23.
75. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):949-55.
76. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR classification criteria for RA: how are the new criteria performing in the clinic? *Rheumatology*. 2012;51 Suppl 6:vi10-5.

77. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Annals of the rheumatic diseases*. 1990;49(11):916-20.
78. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(1):44-8.
79. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(1):34-40.
80. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewe R, Listing J, Michaud K, Martin-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M, American College of R, European League Against R. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(3):573-86.
81. Zhang B, Combe B, Rincheval N, Felson DT. Validation of ACR/EULAR definition of remission in rheumatoid arthritis from RA practice: the ESPOIR cohort. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(3):R156.
82. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, Dernis E, Gaudin P, Brocq O, Solau-Gervais E, Berthelot JM, Balblanc JC, Mariette X, Tubach F. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):59-67.
83. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, Forslind K, Grassi W, Haavardsholm EA, Haugeberg G, Jurik AG, Landewe RB, Naredo E, O'Connor PJ, Ostendorf B, Potocki K, Schmidt WA, Smolen JS, Sokolovic S, Watt I, Conaghan PG. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):804-14.
84. Rau R, Herborn G, Wassenberg S. Atlas radiologischer Scoringmethoden bei der rheumatoiden Arthritis 1. ed: Georg Thieme Verlag; 2008. 108 p.
85. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *Journal of the American Medical Association*. 1949;140(8):659-62.
86. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta radiologica: diagnosis*. 1977;18(4):481-91.
87. Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Stucki G, Gebler A. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(11):2094-107.

88. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, Decker JL, Genant HK, Gofton JP, Goodman N, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis and rheumatism*. 1985;28(12):1326-35.
89. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(1):261-3.
90. van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999;38(10):941-7.
91. Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis and rheumatism*. 1991;34(6):660-8.
92. Ostergaard M, Bird P, Gandjbakhch F, Eshed I, Haugen IK, Haavardsholm EA, Lillegraven S, Foltz V, Glinatsi D, Peterfy C, Ejbjerg B, Boyesen P, Mease PJ, Hermann KG, Emery P, Genant HK, Conaghan PG. The OMERACT MRI in Arthritis Working Group - Update on Status and Future Research Priorities. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2470-2.
93. Ohrndorf S, Boer AC, Boeters DM, Ten Brinck RM, Burmester GR, Kortekaas MC, van der Helm-van Mil AHM. Do musculoskeletal ultrasound and magnetic resonance imaging identify synovitis and tenosynovitis at the same joints and tendons? A comparative study in early inflammatory arthritis and clinically suspect arthralgia. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):59.
94. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Jacobsen S, Lottenburger T, Hansen I, Tarp U, Andersen LS, Svendsen A, Pedersen JK, Lauridsen UB, Ellingsen T, Lindegaard H, Podenphant J, Vestergaard A, Jurik AG, Horslev-Petersen K, group Cs. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(10):1789-95.
95. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, Shnier R, O'Connor P, Klarlund M, Emery P, Genant H, Lassere M, Edmonds J. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(6):1385-6.
96. Conaghan P, Bird P, Ejbjerg B, O'Connor P, Peterfy C, McQueen F, Lassere M, Emery P, Shnier R, Edmonds J, Ostergaard M. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 1:i11-21.
97. Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M, Haavardsholm E, Conaghan P, O'Connor P, Bird P, Peterfy C, Edmonds J, Szkudlarek M, Genant H, Emery P, Ostergaard M. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 1:i23-47.
98. Reiser M, Kuhn FP, Debus J. *Duale Reihe: Radiologie*. Stuttgart: Thieme; 2011. 728 p.
99. Mandl P, Ciechomska A, Terslev L, Baraliakos X, Conaghan PG, D'Agostino MA, Iagnocco A, van der Laken CJ, Ostergaard M, Naredo E. Implementation and role of modern musculoskeletal imaging in rheumatological practice in member countries of EULAR. *RMD Open*. 2019;5(2):e000950.

100. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, Bollow M, Hamm B, Muller GA, Burmester GR, Backhaus M. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(5):595-600.
101. Scheel AK, Backhaus M. Ultrasonographic assessment of finger and toe joint inflammation in rheumatoid arthritis: comment on the article by Szkudlarek et al. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(3):1008; author reply -9.
102. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, Wakefield RJ, Manger B, Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the ESCoICSiTT. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(7):641-9.
103. Rezaei H, Torp-Pedersen S, af Klint E, Backheden M, Kisten Y, Gyori N, van Vollenhoven RF. Diagnostic utility of musculoskeletal ultrasound in patients with suspected arthritis--a probabilistic approach. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(5):448.
104. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, Hensor E, Wakefield RJ, O'Connor PJ, Emery P. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(10):2958-67.
105. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, Proudman S, Emery P. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(4):382-5.
106. Koski JM. Ultrasound guided injections in rheumatology. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(9):2131-8.
107. Ohrndorf S, Werner SG, Finzel S, Backhaus M. Musculoskeletal ultrasound and other imaging modalities in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2013;25(3):367-74.
108. Strunk J, Heinemann E, Neeck G, Schmidt KL, Lange U. A new approach to studying angiogenesis in rheumatoid arthritis by means of power Doppler ultrasonography and measurement of serum vascular endothelial growth factor. *Rheumatology*. 2004;43(12):1480-3.
109. Schmidt WA, Volker L, Zacher J, Schlafke M, Ruhnke M, Gromnica-Ihle E. Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2000;18(4):439-44.
110. Klauser AS, Franz M, Bellmann Weiler R, Gruber J, Hartig F, Mur E, Wick MC, Jaschke W. Contrast-enhanced ultrasonography for the detection of joint vascularity in arthritis--subjective grading versus computer-aided objective quantification. *Ultraschall in der Medizin*. 2011;32 Suppl 2:E31-7.
111. Ohrndorf S, Hensch A, Naumann L, Hermann KG, Scheurig-Munkler C, Meier S, Burmester GR, Backhaus M. Contrast-enhanced ultrasonography is more sensitive than grayscale and power Doppler ultrasonography compared to MRI in therapy monitoring of rheumatoid arthritis patients. *Ultraschall in der Medizin*. 2011;32 Suppl 2:E38-44.
112. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, Sanchez EN, Iagnocco A, Schmidt WA, Bruyn GA, Kane D, O'Connor PJ, Manger B, Joshua F, Koski J, Grassi W, Lassere MN, Swen N, Kainberger F, Klauser A, Ostergaard M, Brown AK,

Machold KP, Conaghan PG, Group OSI. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(12):2485-7.

113. Moller I, Janta I, Backhaus M, Ohrndorf S, Bong DA, Martinoli C, Filippucci E, Sconfienza LM, Terslev L, Damjanov N, Hammer HB, Sudol-Szopinska I, Grassi W, Balint P, Bruyn GAW, D'Agostino MA, Hollander D, Siddle HJ, Supp G, Schmidt WA, Iagnocco A, Koski J, Kane D, Fodor D, Bruns A, Mandl P, Kaeley GS, Micu M, Ho C, Vlad V, Chavez-Lopez M, Filippou G, Ceron CE, Nestorova R, Quintero M, Wakefield R, Carmona L, Naredo E. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(12):1974-9.

114. Grassi W, Filippucci E. Ultrasonography and the rheumatologist. *Current opinion in rheumatology*. 2007;19(1):55-60.

115. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, Filippucci E, Grassi W, Iagnocco A, Jousse-Joulin S, Kane D, Naredo E, Schmidt W, Szkudlarek M, Conaghan PG, Wakefield RJ. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017;3(1):e000428.

116. Terslev L, Naredo E, Aegerter P, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint P, Bruyn GAW, Iagnocco A, Jousse-Joulin S, Schmidt WA, Szkudlarek M, Conaghan PG, Filippucci E, D'Agostino MA. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 2: reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017;3(1):e000427.

117. Biehl C, Rupp M, Kern S, Heiss C, Elkhassawna T, Szalay G. Extensor tendon ruptures in rheumatoid wrists. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020;30(8):1499-504.

118. Lillegraven S, Boyesen P, Hammer HB, Ostergaard M, Uhlig T, Sesseng S, Kvien TK, Haavardsholm EA. Tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(11):2049-50.

119. Naredo E, D'Agostino MA, Wakefield RJ, Moller I, Balint PV, Filippucci E, Iagnocco A, Karim Z, Terslev L, Bong DA, Garrido J, Martinez-Hernandez D, Bruyn GA, Force\* OUT. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(8):1328-34.

120. Bruyn GA, Hanova P, Iagnocco A, d'Agostino MA, Moller I, Terslev L, Backhaus M, Balint PV, Filippucci E, Baudoin P, van Vugt R, Pineda C, Wakefield R, Garrido J, Pecha O, Naredo E, Force OUT. Ultrasound definition of tendon damage in patients with rheumatoid arthritis. Results of a OMERACT consensus-based ultrasound score focussing on the diagnostic reliability. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(11):1929-34.

121. Aga AB, Berner Hammer H, Christoffer Olsen I, Uhlig T, Kvien TK, van der Heijde D, Fremstad H, Madland TM, Lexberg AS, Haukeland H, Rodevand E, Hoili C, Stray H, Noraas AL, Widding Hansen IJ, Bakland G, Lillegraven S, Lie E, Haavardsholm EA. Development of a feasible and responsive ultrasound inflammation score for rheumatoid arthritis through a data-driven approach. *RMD Open*. 2016;2(2):e000325.

122. Hammer HB, Kvien TK. Comparisons of 7- to 78-joint ultrasonography scores: all different joint combinations show equal response to adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(3):R78.

123. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, d'Agostino MA, Backhaus M, Bentin J, Chales G, Chary-Valckenaere I, Conaghan P, Etchepare F, Gaudin P, Grassi W, van der Heijde D, Sellam J, Naredo E, Szkudlarek M, Wakefield R, Saraux A. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(5):828-33.
124. Ellegaard K, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Henriksen M, Bliddal H. Ultrasound colour Doppler measurements in a single joint as measure of disease activity in patients with rheumatoid arthritis--assessment of concurrent validity. *Rheumatology*. 2009;48(3):254-7.
125. Zufferey P, Brulhart L, Tamborrini G, Finckh A, Scherer A, Moller B, Ziswiler HR. Ultrasound evaluation of synovitis in RA: correlation with clinical disease activity and sensitivity to change in an observational cohort study. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81(3):222-7.
126. Naredo E, Rodriguez M, Campos C, Rodriguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, Martinez O, Toyos FJ, Ruiz T, Ros I, Pujol M, Miquel X, Garcia L, Aznar JJ, Chamizo E, Paez M, Morales P, Rueda A, Tuneu R, Corominas H, de Agustin JJ, Moragues C, Minguez D, Willisch A, Gonzalez-Cruz I, Aragon A, Iglesias G, Armas C, Pablo Valdazo J, Vargas C, Calvo-Alen J, Juan-Mas A, Salvador G, Puigdollers A, Galindez E, Garrido N, Salaberri J, Raya E, Salles M, Diaz C, Cuadra JL, Garrido J, Ultrasound Group of The Spanish Society of R. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(4):515-22.
127. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(2):R52.
128. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Carotti M, Filippucci E, Grassi W. A clinical prediction rule combining routine assessment and power Doppler ultrasonography for predicting progression to rheumatoid arthritis from early-onset undifferentiated arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(5):686-94.
129. Gandjbakhch F, Foltz V, Mallet A, Bourgeois P, Fautrel B. Bone marrow oedema predicts structural progression in a 1-year follow-up of 85 patients with RA in remission or with low disease activity with low-field MRI. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(12):2159-62.
130. Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris A, Bozgeyik Z, Ardicoglu O. Clinical evaluation and power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. *Southern medical journal*. 2008;101(3):240-5.
131. Saleem B, Brown AK, Keen H, Nizam S, Freeston J, Wakefield R, Karim Z, Quinn M, Hensor E, Conaghan PG, Emery P. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(5):792-8.
132. Nguyen H, Ruysse-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2014;53(11):2110-8.

133. Tokai N, Ogasawara M, Gorai M, Matsuki Y, Yamada Y, Murayama G, Sugisaki N, Nemoto T, Ando S, Minowa K, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Makino S, Takasaki Y. Predictive value of bone destruction and duration of clinical remission for subclinical synovitis in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2015;25(4):540-5.
134. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(9):2018-23.
135. Ceponis A, Onishi M, Bluestein HG, Kalunian K, Townsend J, Kavanaugh A. Utility of the ultrasound examination of the hand and wrist joints in the management of established rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2014;66(2):236-44.
136. Scheel AK, Hermann KGA, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, Brunner E, Muller GA, Burmester GR, Backhaus M. A Novel Ultrasonographic Synovitis Scoring System Suitable for Analyzing Finger Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(3):733-43.
137. Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, Balint PV, Gutierrez M, Hammer HB, Collado P, Filippou G, Schmidt WA, Jousse-Joulin S, Mandl P, Conaghan PG, Wakefield RJ, Keen HI, Terslev L, D'Agostino MA, Group OUW. OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathologies and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders 15 Years On. *The Journal of rheumatology*. 2019;46(10):1388-93.
138. Padovano I, Costantino F, Breban M, D'Agostino MA. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(10):1819-23.
139. Witt M, Mueller F, Nigg A, Reindl C, Leipe J, Proft F, Stein N, Hammitzsch A, Mayer S, Dechant C, Schulze-Koops H, Grunke M. Relevance of grade 1 gray-scale ultrasound findings in wrists and small joints to the assessment of subclinical synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(7):1694-701.
140. Vlad V, Berghea F, Libianu S, Balanescu A, Bojinca V, Constantinescu C, Abobului M, Predeteanu D, Ionescu R. Ultrasound in rheumatoid arthritis: volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12:124.
141. Witt MN, Mueller F, Weinert P, Nigg AP, Reindl CS, Proft F, Schulze-Koops H, Grunke M. Ultrasound of synovitis in rheumatoid arthritis: advantages of the dorsal over the palmar approach to finger joints. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(3):422-8.
142. Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, Yamagata M, Okubo A, Iwamoto T, Kawashima H, Takahashi K, Nakajima H. Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by power Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis: difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(12):1967-76.
143. Torp-Pedersen S, Christensen R, Szkudlarek M, Ellegaard K, D'Agostino MA, Iagnocco A, Naredo E, Balint P, Wakefield RJ, Torp-Pedersen A, Terslev L. Power and color Doppler ultrasound settings for inflammatory flow: impact on scoring of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):386-95.

144. Mendonca JA, Yazbek MA, Costallat BL, Gutierrez M, Bertolo MB. [The modified US7 score in the assessment of synovitis in early rheumatoid arthritis]. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(4):287-94.
145. Ammitzball-Danielsen M, Ostergaard M, Naredo E, Terslev L. Validity and sensitivity to change of the semi-quantitative OMERACT ultrasound scoring system for tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2016;55(12):2156-66.
146. Ammitzball-Danielsen M, Glinatsi D, Torp-Pedersen S, Moller JM, Naredo E, Ostergaard M, Terslev L. Tenosynovitis Evaluation Using Image Fusion and B-Flow - A Pilot Study on New Imaging Techniques in Rheumatoid Arthritis Patients. *Ultraschall in der Medizin.* 2017;38(3):285-93.
147. Ammitzball-Danielsen M, Janta I, Torp-Pedersen S, Naredo E, Ostergaard M, Terslev L. Three-dimensional Doppler ultrasound findings in healthy wrist and finger tendon sheaths - can feeding vessels lead to misinterpretation in Doppler-detected tenosynovitis? *Arthritis research & therapy.* 2016;18:70.
148. Nieuwenhuis WP, Krabben A, Stomp W, Huizinga TW, van der Heijde D, Bloem JL, van der Helm-van Mil AH, Reijnders M. Evaluation of magnetic resonance imaging-detected tenosynovitis in the hand and wrist in early arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):869-76.
149. Vlad V, Berghea F, Micu M, Varzaru L, Bojinca M, Milicescu M, Ionescu R, Naredo E. Tenosynovitis US scoring systems follow synovitis and clinical scoring systems in RA and are responsive to change after biologic therapy. *Med Ultrason.* 2015;17(3):352-60.
150. Hammer HB, Kvien TK, Terslev L. Tenosynovitis in rheumatoid arthritis patients on biologic treatment: involvement and sensitivity to change compared to joint inflammation. *Clinical and experimental rheumatology.* 2017;35(6):959-65.
151. Oderda GM, Lawless GD, Wright GC, Nussbaum SR, Elder R, Kim K, Brixner DI. The potential impact of monitoring disease activity biomarkers on rheumatoid arthritis outcomes and costs. *Per Med.* 2018;15(4):291-301.
152. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Annals of the rheumatic diseases.* 2005;64(12):1744-9.
153. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, Kremer JM, Greenberg JD, Reed GW, Gravallese EM, Furst DE. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis research & therapy.* 2014;16(1):R40.
154. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, Conaghan PG, van der Heijde D, McConnachie A, McInnes IB, Porter D. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Annals of the rheumatic diseases.* 2016;75(6):1043-50.
155. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, Fremstad H, Madland TM, Lexberg AS, Haukeland H, Rodevand E, Hoili C, Stray H, Noraas A, Hansen IJ, Bakland G, Nordberg LB, van der Heijde D, Kvien TK. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ.* 2016;354:i4205.

156. Guillen Astete CA, Boteanu A, Zea Mendoza A. Comparison of prevalence of synovitis by ultrasound assessment in subjects exposed or not to self-reported physical overexertion: the Monday's synovitis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:563981.

## **B. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung**

### **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Laura Vogler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Arthrosonographie bei Patient\*innen mit rheumatoider Arthritis: Synovitis- und Tenosynovitisdetektion in Korrelation mit laborchemischen und klinischen Parametern der Krankheitsaktivität“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Laura Vogler hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Laura Vogler, Sarah Ohrndorf, Janin Messerschmidt, Britta Reiche, Gerd Burmester, Marina Backhaus. Vergleich von palmarem und dorsalem Gelenkulterschall in der Detektion von Synovialitis bei Rheumatoider Arthritis. Posterpräsentation. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. 2012.

Die in der Posterpräsentation enthaltenen Texte, die Tabelle und die Abbildungen 2 a–c sind aus der hier vorliegenden statistischen Analyse und Arbeit entstanden und wurden von mir verfasst. Die sonographischen Abbildungen aus der Studienpopulation wurden freundlicherweise von Frau PD Dr. Sarah Ohrndorf für die Publikation und für die Monographie zur Verfügung gestellt. Die sonographischen und körperlichen Untersuchungen wurden im Rahmen dreier monozentrischer Studien von Frau Prof. Dr. med. Marina Backhaus und von Frau PD Dr. med. Sarah Ohrndorf vorgenommen. Die Befunde wurden von Dr. med. Janin Messerschmidt, Dr. med. Britta Reiche und Dr. med. André Hensch erfasst. Die Daten wurden durch mich um fehlende laborchemische und serologische Parameter ergänzt und zusammengeführt. Anschließend erfolgten durch mich Datenaufbereitung, statistische Analyse nach statistischer Beratung und Visualisierung mittels Abbildungen und Tabellen.

---

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift der Doktorandin

## **C. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **D. Publikationsliste**

Laura Vogler, Sarah Ohrndorf, Janin Messerschmidt, Britta Reiche, Gerd Burmester, Marina Backhaus. Vergleich von palmarem und dorsalem Gelenkulttraschall in der Detektion von Synovialitis bei Rheumatoider Arthritis. Posterpräsentation. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. 2012.

Lars Garten, Dieter Hüsemann, Angela Salm, Laura Vogler, Elisabeth Walch, Michael Obladen. Stimmstörungen im ersten Lebensjahr bei ehemals beatmeten Frühgeborenen. Kongressbeitrag 34. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin 2008.

## **E. Danksagung**

Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung einiger lieber Menschen nicht zustande gekommen. Zu allererst möchte ich sehr herzlich meinen Betreuerinnen, Frau Prof. Dr. med. Marina Backhaus und Frau PD Dr. med. Sarah Ohrndorf für die Überlassung dieses interessanten Themas, für die Betreuung und natürlich für die Befunderhebung danken. Beide waren stets erreichbar, standen mir mit ihrem Wissen zur Seite, investierten viel Zeit in Korrekturen und halfen mir mit konstruktiven Vorschlägen. Liebe Sarah, du hast mir außerdem in einem kurzweiligen PJ-Tertial die Rheumatologie nähergebracht und mir eine Promotion in diesem vielseitigen Fach vorgeschlagen. Außerdem möchte ich mich bei Frau Schmittat von der Rheumatologischen Ambulanz für Ihre Hilfe und bei Dr. med. Britta Reiche, Dr. med. Janin Messerschmidt und Dr. med. André Hensch für ihre wichtige Vorarbeit bedanken. Genauso danke ich Herrn Nowak und dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité für die statistische Beratung.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich auch bei dieser Arbeit moralisch unterstützt haben. Ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann für seinen wertvollen Zuspruch und für seine Unterstützung sowie meinen Kindern.