

Aus dem Institut für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Explorative Analyse des computertomographischen  
Arthropathie- und Verkalkungsmusters der Hand bei  
Calciumpyrophosphatdihydrat Depositionserkrankung (CPPD)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Elsa Hildegard Ziegeler  
aus Elmshorn

Datum der Promotion: 05.06.2016

## Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	4
Abstract.....	5
1. Einführung.....	6
1.1. Ätiologie und Pathophysiologie .....	7
1.2. Diagnostik der CPPD der Hand.....	8
1.2.1. Kristallnachweis im Synovialpunktat.....	9
1.2.2. Konventionelle Röntgendiagnostik .....	9
1.2.3. Weitere bildgebende Verfahren.....	16
2. Zielsetzung.....	17
3. Methodik.....	18
3.1. Patientenkollektiv .....	18
3.2. Referenzstandard .....	18
3.3. Bildgebende Technik.....	19
3.4. Der Score .....	20
3.5. Der Atlas .....	23
3.5.1. Arthrosen (A).....	23
3.5.2. Hakenosteophyten (O).....	24
3.5.3. Scapholunäre Dissoziation (D) und Rotationssubluxation des Scaphoids (R).....	25
3.5.4. Verkalkungen (V).....	26
3.5.5. Zysten (Z) und Erosionen (E) .....	27
3.6. Statistik.....	28
3.6.1. Quantitativ-deskriptive Analyse .....	28
3.6.2. Qualitative Analyse .....	29
3.6.3. Sensitivität/Spezifität, Inter-Rater Reliabilität und Diagnosesicherheit.....	30
3.7. Datenschutz und ethische Aspekte.....	31
4. Ergebnisse .....	32
4.1. Patientenkollektiv .....	32
4.2. Strahlenexposition .....	33
4.3. Quantitativ deskriptive Analyse .....	33
4.3.1. Arthrosen und Hakenosteophyten .....	34
4.3.2. Scapholunäre Dissoziation und scaphoidale Rotationssubluxation.....	35
4.3.3. Verkalkungen .....	36
4.3.4. Erosionen.....	39
4.3.5. Zysten.....	40

4.4. Qualitative Analyse.....	41
4.4.1. Grenzwertoptimierungsanalyse.....	41
4.4.2. Zusammenhang von Verkalkungen und anderen Charakteristika .....	46
4.4.3. Arthrosemuster .....	47
4.5. Inter-Rater Reliabilität und Sensitivität und Spezifität .....	48
5. Diskussion.....	52
5.1. Patientenkollektiv .....	52
5.2. Radiologische Charakteristika .....	52
5.2.1. Arthrosemuster und carpale Fehlstellungen.....	52
5.2.2. Hakenosteophyten .....	53
5.2.3. Verkalkungen .....	54
5.2.4. Erosionen.....	55
5.2.5. Zysten.....	56
5.2.6. Grenzwertoptimierungsanalyse.....	56
5.3. Inter-Reader Reliabilität .....	57
5.4. Referenzstandard .....	57
6. Fazit und Ausblick.....	59
7. Anhang .....	60
7.1. Abkürzungsverzeichnis.....	60
7.2. Abbildungsverzeichnis .....	61
7.3. Tabellenverzeichnis.....	62
7.4. Tabellenanhang .....	63
7.5. Literaturverzeichnis .....	65
7.6. Eidesstattliche Erklärung .....	72
7.7. Danksagung .....	73
7.8. Lebenslauf .....	74

## Abstrakt

**Zielsetzung:** Ziel dieser Studie war die explorative Analyse des computertomographischen Arthropathie- und Verkalkungsmusters der Calciumpyrophosphatdihydrat Depositionserkrankung (CPPD) und die Identifikation spezifischer Bildbefunde für eine Verbesserung der Diagnostik dieser Erkrankung.

**Methoden and Material:** In diese retrospektive Studie wurden 46 Patienten mit Arthritis der Hand eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine Niedrigdosis-CT beider Handgelenke mit 80 kV und 90 bis 170 mAs im Volumenmodus ohne Tischvorschub mit einer Z-Achsenlänge von 16 cm. Multiplanare Rekonstruktionen (0,25 mm Schichtdicke, Knochenkernel) wurden für die Bildevaluation verwendet. Basierend auf einer Literaturrecherche wurde ein strukturiertes Scoringsystem etabliert, welches Arthrosen, Hakenosteophyten, scaphoidale Subluxation, scapholunäre Dissoziation, Knorpel- und Bandverkalkungen sowie Zysten und Erosionen enthielt. Zwei verblindete Bewerter evaluierten diese Befunde an 33 zuvor spezifizierten Regionen. Eine Fachärztin für Rheumatologie teilte die Patienten retrospektiv auf Basis verblindeter klinischer Daten in CPPD- und Kontrollgruppe ein. Unterschiede zwischen den Gruppen in den Häufigkeitsverteilung der Bildbefunde wurden mittels des exakten Tests nach Fisher ermittelt. Receiver Operating Characteristics (ROC) Analysen mit Berechnung der Flächen unter den Kurven (AUC) wurden getrennt jeweils für in der Literatur etablierte Merkmale und für neu als solche identifizierte Alleinstellungsmerkmale der CPPD durchgeführt – dies erfolgte für jeden CT-Bewerter einzeln. .

**Ergebnisse:** Siebenundzwanzig Patienten wurden der CPPD- und 19 Patienten der Kontrollgruppe zugeordnet. Bandverkalkungen waren significant ( $p \leq 0,05$ ) häufiger in der CPPD-Gruppe. Alle nicht-ligamentären Befunden zeigten keinen Unterschied in ihrer Häufigkeit. Besonders in den AUC Analysen für etablierte Merkmale (0,675; 0,619 reader 1; 2) vs. Bandverkalkungen (0,801; 0,767) trat die höhere Diagnostische Aussagekraft der Bandverkalkungen zutage.

**Fazit:** Verkalkungen des carpalen Bandapparates sind das spezifischste Merkmal der CPPD Arthropathie der Hand. Die CT ist gut geeignet für die Detektion dieser Verkalkungen.

## **Abstract**

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the CT-morphologic pattern of calciumpyrophosphate deposition disease (CPPD) manifestations of the wrist and identify specific findings to aid future diagnosis of this disease.

**Methods and Materials:** In this retrospective study 46 patients with arthritis of the wrist were included. All patients underwent a low dose CT scan of both wrists on a 320-rows detector with 80 kV and 90 to 170 mA in volume mode without table movement and with a Z-axis of 16 cm. . Multiplanar reconstructions (0.25 mm, bone kernel) were used for image evaluation. Based on literature research a structured scoring system was established containing osteoarthritis, drooping osteophytes, scaphoid subluxation, scapho-lunate dissociation, cartilage and ligamentous calcifications, cysts and erosions. Two blinded readers independently evaluated these findings in 33 specified locations. An expert rheumatologist classified the patients as CPPD positive or negative based on blinded clinical data. Fishers exact test was applied to identify differences between both groups. Receiver operating characteristics (ROC) analyses with calculations of areas under the curves (AUC) were carried out for both previously established and newly identified imaging findings for each reader individually.

**Results:** Twenty-seven patients were classified as CPPD, 19 patients as other diagnoses. Ligamentous calcifications were significantly more prevalent in the CPPD group ( $p < 0.05$ ). All non-ligamentous findings revealed no difference in frequency. Especially AUC analysis for established findings (0.675; 0.619 - reader 1; 2) vs. ligamentous calcifications (0.801; 0.767) showed a markedly higher diagnostic accuracy for the latter.

**Conclusion:** Calcifications of carpal ligaments and cartilage are the most specific morphologic features of CPPD arthropathy. CT is a useful tool to detect these calcifications.

## 1. Einführung

Die Ablagerungen von Calciumpyrophosphatdihydrat (CPP)- Kristallen in Gelenken verläuft oftmals asymptomatisch, kann jedoch auch die Basis einer klinisch sehr heterogenen Gruppe von Arthritiden sein, die vor allem Menschen höheren Alters betrifft [1]. Typischerweise betroffen sind Gelenke, die von mechanisch bedingten Arthrosen eher ausgenommen bleiben – vornehmlich die Metacarpophalangeal-, Radiocarpal-, Tibiotalar- und Ellenbogengelenke, jedoch auch die lumbalen Wirbelsäulenabschnitte und die Sakroiliakgelenke [2]. Im Rahmen dieser Arbeit soll im Besonderen auf die Manifestationen an Hand und Handgelenk eingegangen werden.

Derzeit existieren sowohl im deutsch- als auch im englischsprachigen Raum unterschiedliche Begriffe für die Bezeichnung von CPP-assoziierten Gelenkerkrankungen. Die Erstbeschreibung von CPP-Kristallen in Synovialflüssigkeit erfolgte durch McCarty et al.[3]. Aufgrund der vielfältigen, oft an andere Erkrankungen erinnernden, klinischen Präsentationsformen schlugen McCarty et al. eine Unterteilung in verschiedene Subklassifikationen vor – die bekannteste dieser Subklassifikationen ist die oft als Synonym für alle Arten der symptomatischen CPP-Kristallarthritis verwendete Pseudogicht (Typ A). Darüber hinaus existieren noch die pseudo-rheumatoide Arthritis (Typ B), die arthrose-ähnliche Arthropathie mit und ohne Entzündungsschüben (Typ C/ Typ D), die asymptomatische Arthropathie (Typ E) sowie die pseudoneuropathische Arthropathie (Typ F) [4]. Ein weiterer Begriff der teilweise synonym für die CPP-Kristallarthritis gebraucht wird ist die Chondrokalzinose [4]. Unter diesem Begriff ist allerdings genaugenommen nur der radiologische oder histopathologische Nachweis von Verkalkungen des Knorpels zu verstehen. Diese sind zwar in der Mehrzahl der Fälle, jedoch nicht immer, ein Ausdruck von CPP-Ablagerung – auch basische Calciumphosphatverbindungen kommen hierfür in Frage [5]. Um eine einheitliche Terminologie zu verwenden, wird deshalb im Rahmen dieser Arbeit, wie von der European League Against Rheumatism (EULAR) vorgeschlagen, der Terminus CPPD als Sammelbegriff für jede Form der CPP-Kristallablagerung verwendet [6].

Epidemiologische Daten legen nahe, dass den CPP-Kristallarthritis als dritthäufigsten entzündlichen Gelenkerkrankungen mit einer Prävalenz von bis zu 0,42% [7] eine erhebliche und bislang unterschätzte Bedeutung zukommt. Wilkins et

al. konnten in einer Population von geriatrischen Akutpatienten eine altersabhängige Zunahme von radiographischen Knorpelverkalkungen zeigen, mit einer Prävalenz von 15% in der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre und bis zu 44% in der Altersgruppe über 84 Jahren [8]. Männer und Frauen scheinen insgesamt ungefähr gleich häufig von der CPPD betroffen zu sein [9, 10], auch wenn sich das Befallsmuster unterscheidet. So scheinen Männer häufiger von der akuten CPP-Monarthrit (Pseudogicht – CPPD Typ A) und Frauen häufiger von der chronisch-polyarthritischen Form der Erkrankung (Pseudo-rheumatoide Arthritis – CPPD Typ B) betroffen zu sein [10].

### **1.1. Ätiologie und Pathophysiologie**

Die Bildung von CPP-Kristallen im artikulären Knorpelgewebe basiert auf einer regionalen Erhöhung von ionisiertem Calcium oder anorganischem Phosphat [11]. Vor allem die Erhöhung von extrazellulärem Pyrophosphat ist ein wichtiger Ansatzpunkt in der Erforschung der Pathophysiologie der CPPD. Als spezielle Enzymgruppe, welche auf der Zelloberfläche von artikulären Chondrozyten lokalisiert ist und die Bildung von Pyrophosphat katalysiert, wurden die Nucleosidtriphosphatpyrophosphohydrolasen (NTPPPH) identifiziert [12]. Rachow et al. konnten hierauf aufbauend zeigen, dass die Aktivität dieser Enzyme positiv mit der CPP-Konzentration in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit verschiedenen Arthropathien korreliert [13]. Ein weiteres Enzym, dessen Rolle als wichtig in der Formation von CPP-Kristallen gesehen wird, ist das Produkt des „progressive ankylosis“ (ANK)-Gens, ein transmembranäres Pyrophosphat-Transportprotein, dessen Überexpression im Mausmodell zu einer Erhöhung von extrazellulären Pyrophosphatspiegeln führt [14]. Zudem ist das humane Homolog des ANK-Gens (ANKH) an der Bereitstellung von extrazellulärem Adenosintriphosphat (ATP) beteiligt und liefert damit das Substrat für die NTPPPH [15].

Die Rolle der CPP-Kristalle vor allem in den chronischen Verlaufsformen der CPPD bleibt unvollständig verstanden, während die Studienlage bzgl. der akut-arthritischen Form starke Parallelen zum Entzündungsprozess der Arthritis urica zeigt [16]. So aktivieren sowohl CPP- als auch Mononatriumurat-Kristalle das NALP3-Inflammasom, welches eine Enzymkaskade initiiert an deren Ende das proinflammatorische Interleukin-1 $\beta$  steht [17].

Während die Mehrzahl der Erkrankungsfälle sporadisch und weitestgehend idiopathisch auftritt, existieren in der Literatur eine Reihe von Beschreibungen familiärer CPPD. In diesen Fällen konnten Mutationen des auf dem Chromosom 5p lokalisierten ANKH-Gens [18, 19] nachgewiesen werden.

Neben den idiopathischen und den hereditären existieren auch sekundäre CPPD-Formen auf Basis anderer Grunderkrankungen [20]. Die stärkste Assoziation besteht zwischen der CPPD und der Hämochromatose. Doch auch wenn im Rahmen dieser Erkrankung CPP-Ablagerungen in hyalinem und Faserknorpel beschrieben sind [21], unterscheidet sich das Muster der Handgelenksarthropathie von dem, das im Rahmen der CPPD als typisch gilt [22]. Weitere Erkrankungen, im Rahmen derer eine erhöhte Inzidenz von Knorpelverkalkungen und akuter CPP-Arthritis beobachtet wurden, sind die Hypomagnesiämie, die Hypophosphatasie und der Hyperparathyreodismus [20], auch wenn größere kontrollierte Studien in diesem Bereich fehlen. Zudem konnte bei Patienten mit vorbestehender Gicht [23] sowie in Zusammenhang mit traumatischen Gelenkverletzungen [24] eine Zunahme von radiographischen Knorpelverkalkungen gezeigt werden.

Darüber hinaus besteht eine bisher noch unvollständig verstandene Assoziation zwischen der CPPD und unterschiedlichen Formen der Arthrose. So zeigten Oliviero et al., dass CPP-Kristalle in mehr als 20% der Fälle in der Synovialflüssigkeit von arthrotischen Gelenken nachweisbar sind [25]. Zudem gilt als gesichert, dass der radiographische Nachweis von Knorpelverkalkungen als Risikofaktor für die Entwicklung einer Arthrose gesehen werden muss [26].

## **1.2. Diagnostik der CPPD der Hand**

Die klinische Präsentation der CPPD der Hand ist wenig einheitlich und reicht von weitestgehend inapparenten Verläufen bis hin zu hochakuten Arthritiden mit systemischen Entzündungszeichen, wie etwa Fieber [27]. Insgesamt konnten Canhao et al. in einem Kollektiv von 50 CPPD-Patienten zeigen, dass mehr als die Hälfte der Betroffenen ein polyartikuläres Arthropathiemuster (Pseudo-Osteoarthrose - CPPD Typ D) aufweist – ein monoartikuläres Krankheitsbild im Sinne einer Pseudogicht (CPPD Typ A) war mit nur 16% eher die Ausnahme [28]. Es existieren

bisher keine verlässlichen Labormarker zur serologischen Diagnostik der CPPD – bedacht werden sollte allerdings, dass bis zu 10% der Patienten mit klinisch manifester CPPD einen positiven Nachweis von Rheumafaktoren im Serum zeigen [10].

### **1.2.1. Kristallnachweis im Synovialpunktat**

Der von McCarty erstmals vorgeschlagene und von der EULAR nach wie vor empfohlene Referenzstandard für die Diagnosestellung der CPPD ist der Nachweis von CPP-Kristallen in der Synovialflüssigkeit eines betroffenen Gelenks [6]. Die Kristalle haben zumeist eine quadratische oder rhomboide Form und sind durchschnittlich 3-7µm groß [29]. Aufgrund dieser verhältnismäßig geringen Größe, sowie der Tatsache, dass die Kristalle in der Regel wenn überhaupt nur eine sehr schwache Doppelbrechung in der Polarisationsmikroskopie zeigen, können sie leicht übersehen werden [29]. Hinzu kommt, dass die Gelenkpunktion aufgrund der in der Regel nur sehr geringen Menge an Synovialflüssigkeit gerade bei Arthritiden im Bereich von Hand und Handwurzel oftmals nicht zu einer erfolgreichen Gewinnung von genügend Material für eine Analyse führt – kontrollierte Studien über die Erfolgsrate von Punktionen des Handgelenks fehlen jedoch. Im klinischen Alltag wird aus diesem Grund die Diagnose der CPPD häufig anhand des klinischen Gesamtbildes unter Einbezug von Laborwerten und vor allem radiologischer Diagnostik, die im Weiteren diskutiert werden soll, gestellt.

### **1.2.2. Konventionelle Röntgendiagnostik**

Freyschmidt beschreibt das typische Röntgenbild der CPPD als „*eine Mischung von Arthrosebild mit Verkalkungen des Hyalin- und Faserknorpels, kombiniert mit feinen subchondralen zystischen Strukturaufhellungen*“ [30]. Im Folgenden soll genauer aufgeschlüsselt werden, was hierunter im Detail zu verstehen ist.

### 1.2.2.1. Arthrosen und Hakenosteophyten

Im Rahmen einer CPPD sind arthrotische Veränderungen ein sehr häufig anzutreffender Befund – vornehmlich in Lokalisationen, die bei einer typischen Arthrosis deformans ausgespart bleiben [30]. An Hand und Handwurzel betrifft dies z.B. Arthrosen zwischen Scaphoid, Trapezium und Trapezoideum, die sogenannte STT-Arthrose. Ebenso als typisch gilt eine Verschmälerung des scapho-radialen Gelenkspalts, die bis hin zu einer Einbettung des Scaphoids in den Radius gehen kann und auch als scaphoidale Schliffarthrose [31] bezeichnet wird (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1. Scaphoradiale Arthrose in der Projektionsradiographie.** Rechte Hand einer CPPD-Patientin in anterior-posterior (AP) Strahlengang, Z.n. Trapezoidektomie. Zeichen der Arthrosis deformans nahezu am gesamten Carpus. Gut sichtbar die Einbettung des Scaphoids in die radiale Gelenkfläche (schwarze Pfeilspitzen), die Erweiterung des scapholunären Gelenkspalts (weiße Pfeilspitzen) sowie lineare Verkalkungen in Projektion auf den Discus triangularis (weißer Pfeil).

Hakenosteophyten der Metacarpophalangeal (MCP)-Gelenke sind ein häufig in der Literatur erwähntes, jedoch nicht per se spezifisches Charakteristikum der CPPD [32]. So zeigten Adamson et al. [22] in einem direkten Vergleich zwischen einem Hämochromatose- und CPPD-Patientenkollektiv, dass die als typisch geltenden Hakenosteophyten (siehe Abbildung 2) signifikant häufiger in der Hämochromatosegruppe auftraten, und damit möglicherweise nur nachrangig als ein Charakteristikum der CPPD anzusehen sind.



**Abbildung 2. Hakenosteophyten in der Projektionsradiographie.** Linke Hand eines CPPD-Patienten in Zitherspielerhaltung: deutlich sichtbar die hakenförmigen Osteophyten insbesondere an den MCP-II und -III Gelenken (weiße Pfeile).

### **1.2.2.2. Scapholunäre Dissoziation und Fehlstellung des Scaphoids**

Als wichtiges, wenngleich unspezifisches Charakteristikum der CPPD gilt die Insuffizienz des Ligamentum scapholunare. Diese entsteht durch die Ablagerung von CPP-Kristallen, bzw. durch die Entzündungsreaktion, die der Ablagerung folgt [33]. Die derart veränderte carpale Biomechanik ist Grundlage eines typischen Arthrosemusters, das man auch von traumatischen Rupturen des Lig. Scapho-lunare kennt und als „scapho-lunate advanced collapse“ (SLAC) bezeichnet [34]. Infolge dieser ligamentären Insuffizienz zeigt sich radiologisch zunächst eine Erweiterung des Raumes zwischen dem Os scaphoideum und dem Os lunatum (siehe Abbildung 3). Ist diese scapholunäre Dissoziation größer als 3 mm spricht man auch von einem positiven Terry Thomas Zeichen – synonym wird gelegentlich auch von einem positiven Letterman Zeichen gesprochen [35]. In extremen Fällen kann die Dissoziation eine solche Ausprägung annehmen, dass das Os capitatum nach proximal in die entstandene Lücke gleitet. Infolge der Bandinsuffizienz kann zudem auch eine Rotationssubluxation des Scaphoids beobachtet werden. Hierbei entsteht eine Rotation in der Axialebene durch eine Luxation des distalen Anteils des Scaphoids nach palmar und des proximalen Anteils nach volar [36]. Als Folge der Rotation des Scaphoids kann in einigen Fällen in der projektionsradiographischen Übersichtsaufnahme ein sogenanntes scaphoidales Siegelringzeichen beobachtet werden [37].



**Abbildung 3. Scapho-lunäre Dissoziation in der Projektionsradiographie.** Linke Hand einer CPPD-Patientin in AP-Projektion, Z.n. Trapezoidektomie. Deutliche Darstellung der scapholunären Dissoziation (weiße Pfeilspitzen), einschließlich Herabgleitens des Capitatum in die entstehende Lücke. Außerdem sichtbar die deutlich veränderte Projektion des Scaphoids im Sinne einer Rotationssubluxation und Verkalkungen in Projektion auf den Discus triangularis (weißer Pfeil).

### 1.2.2.3. Verkalkungen

Einer der wichtigsten Anhaltspunkte in der radiologischen Diagnostik der CPPD ist der Nachweis von punkt- oder strichförmigen Verkalkungen sowohl des hyalinen als auch des Faserknorpels [30]. In Bezug auf den Goldstandard bleibt die diagnostische Wertigkeit dieser Verkalkungen an der Hand jedoch unklar [6] – so gelang Utsinger et al. nur bei 3 von 9 Patienten mit Knorpelverkalkungen der Hand der Nachweis korrespondierender CPP-Kristalle im Synovialpunktat [38]. Wichtige Prädilektionsstellen für diese Verkalkungen sind der Discus articularis ulnae sowie der hyaline Knorpel zwischen Os scaphoideum und Os lunatum [32]. Darüber hinaus konnten Yang et al. in einem größeren CPPD-Patientenkollektiv zeigen, dass neben den beschriebenen Knorpelverkalkungen auch der carpale Bandapparat eine

Prädilektionsstelle für die Ablagerung von CPP-Kristallen darstellt. So waren Kalzifizierungen des Ligamentum lunotriquetrale bei 77% der Patienten nachweisbar [39]. Eine Darstellung dieser Veränderungen findet sich in Abbildung 4.



**Abbildung 4. Knorpel- und Bandverkalkungen in der Projektionsradiographie.** Linke Hand eines CPPD-Patienten (AP): typische Stippchenartige bzw. schollige Verkalkungen im Bereich des Discus articularis ulnae (weißer Pfeil). Angedeutet sichtbar zudem am ehesten ligamentäre Verkalkung zwischen Os lunatum und Os triquetrum (schwarze Pfeilspitzen).

#### **1.2.2.4. Zysten**

Subchondrale Zysten gelten als typisches Charakteristikum der Arthrose. Zudem können sie ein früher Hinweis auf eine inflammatorische Gelenkentzündung sein – aufgrund der durch die Arthritis veränderten biomechanischen Ansprüche an das Gelenk bilden sich periartikuläre Zysten, die sogenannten Signalzysten. Auch wenn die degenerative Ätiologie von subchondralen Zysten als gesichert gilt, existieren derzeit zwei unterschiedliche Theorien bzgl. des genauen Entstehungsmechanismus [40]. Die ältere, von Ondrouch vorgeschlagene Theorie besagt, dass durch punktuelle mechanische Überlastung periartikulär knöcherne Kontusionen entstehen die im Verlauf nekrotisch transformieren [41]. Durr et al. hingegen postulieren, dass durch Defekte in der osteochondralen Junctionszone Synovialflüssigkeit in den gelenknahen Knochen gepresst wird und so zur Bildung von subchondralen Zysten führt [42]. Auch im Rahmen der CPPD sind Zysten ein häufig beobachtetes Merkmal – als Prädilektionsstellen hierfür gelten vornehmlich das Os scaphoideum und das Os lunatum [43].

#### **1.2.2.5. Erosionen**

Erosionen sind ein wichtiger Anhaltspunkt in der radiologischen Diagnostik von entzündlichen und nicht-entzündlichen Erkrankungen des Bewegungsapparates. Auf Basis von Lokalisation und Morphologie der kann oftmals Rückschluss auf die zugrundeliegenden Erkrankungsprozesse geschlossen werden [44]. Als Beispiel sei die rheumatoide Arthritis genannt, im Rahmen derer auf Basis einer entzündlichen Synovialisproliferation sogenannte marginale Erosionen in den nicht von Knorpel bedeckten „bare areas“ entstehen [45]. Gerade im Bereich der Hand kann auch eine Sonderform der Arthrose, die erosive Osteoarthritis, destruktive Prozesse am Knochen bedingen [46] – diese betrifft zumeist DIP- und PIP-Gelenke der Hand und äußert sich in zentralen subchondralen Erosionen. Sowohl bildmorphologisch als auch pathologisch sind diese Phänomene abzugrenzen von den erosiven Knochenveränderungen im Rahmen der Gicht. Aufgrund der zuvor dargelegten Parallelen in Bezug auf den Entzündungsprozess zwischen CPPD und Gicht wurde im Rahmen dieser Analyse das Auftreten von Erosionen mituntersucht.

### **1.2.3. Weitere bildgebende Verfahren**

Neben der konventionellen Projektionsradiographie gewinnen auch andere Bildgebungsmodalitäten in der Diagnostik der CPPD zunehmend an Bedeutung. Während die Insensitivität der Magnetresonanztomographie bei der Darstellung von Verkalkungen im Rahmen der CPPD kürzlich von Dirim et al. bestätigt wurde [47], sind besonders Sonographie und Computertomographie Gegenstand aktueller Studien.

#### **1.2.3.1. Sonographie**

Einige Studien konnten zeigen, dass die Sonographie ein wirkungsvolles Werkzeug für den Nachweis von Verkalkungen in Knorpelgewebe ist [48]. Frediani et al. definierten drei unterschiedliche Verkalkungsmuster als typisch für die CPPD [49]: dünne, echoreiche Banden, parallel zur Oberfläche des hyalinen Knorpels (ein typischer Befund am Knie); stippchenartige Verkalkungen (typischerweise in Sehnen oder Faserknorpel); Homogene echoreiche ovaläre Knötchen (hauptsächlich in Bursae oder artikulären Recessus). Im Bereich der Hand konnten im Rahmen von Fredianis Studie hauptsächlich stippchenartige Verkalkungen gezeigt werden.

#### **1.2.3.2. Computertomographie**

Die Computertomographie (CT) wird aktuell noch nicht routinemäßig in der Diagnostik der CPPD der Hand eingesetzt, spielt jedoch eine wichtige Rolle bei der Detektion von Manifestation dieser Erkrankung an der Wirbelsäule. So gelingt z.B. der Nachweis von Bandverkalkungen im Bereich des Dens axis, dem so genannten „crowned dens syndrome“, am sichersten mittels computertomographischer Schnittbildgebung [50]. Die hohe Sensitivität und Spezifität der CT beim Nachweis von Verkalkungen im Rahmen der CPPD des Knies wurde kürzlich von Misra et al. bestätigt [51].

## **2. Zielsetzung**

Ziel dieser Arbeit ist die explorative Analyse des computertomographischen Befundmusters der chronischen Handgelenksarthropathie bei CPPD. Dieses soll im Vergleich mit den Befundmustern klinisch verwandter Arthropathien der Hand auf Alleinstellungsmerkmale untersucht werden (I). Die so ermittelten Alleinstellungsmerkmale sollen in Bezug auf ihre diagnostische Aussagekraft dem bekannten röntgenologischen Manifestationsmuster gegenübergestellt werden (II). Darüber hinaus sollen vorbeschriebene Hypothesen zur Entstehung des CPPD-spezifischen Arthroseusters empirisch überprüft werden (III).

### **3. Methodik**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Zeitraum 01.01.2011 bis 01.07.2014 im Institut für Radiologie der Charité Berlin (Campus Mitte) eine low-dose CT zur Diagnostik bei Verdacht auf Kristallarthropathie der Hand erhielten.

Ausgeschlossen wurde alle Patienten, bei denen in der CT nicht alle für die Zwecke dieser Studie relevanten anatomischen Strukturen abgebildet waren oder zu denen keine klinischen Informationen vorlagen. Die Unterschiede in der Geschlechterzusammensetzung der Gruppen wurden mittels exaktem Test nach Fisher untersucht. Unterschiede in der Altersverteilung wurden mittels T-Test für ungepaarte Stichproben analysiert.

#### **3.2. Referenzstandard**

Zur Sicherung der klinischen Diagnose konnte in dieser retrospektiven Studie nicht auf den Goldstandard (Kristallnachweis im Synovialpunktat) zurückgegriffen werden. Stattdessen wurde eine umfassende klinische Darstellung der Patienten einer auf dieses Krankheitsbild spezialisierten Fachärztin für Rheumatologie (Frau Dr. med. S. Hermann, Fachärztin für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie = SH) zur retrospektiven Diagnosestellung vorgelegt.

Zur Erhebung der klinischen Daten der untersuchten Patienten wurden die durch die einweisenden Ärzte erhobenen klinischen Befunde einschließlich apparativer Diagnostik zusammengestellt. Es wurden nur Briefe gewählt, die einen klinischen Gelenkstatus sowie eine mindestens orientierende Labordiagnostik in Bezug auf Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises enthielten. In den Dokumenten wurde zur Anonymisierung und zur Sicherstellung der Unabhängigkeit des Ergebnisses von dem des CTs der Name, das genaue Geburtsdatum (Geburtsjahr belassen), der Untersuchungszeitraum (chronologische Dynamik des Krankheitsverlaufs belassen) und der Befund des CTs der Hände geschwärzt. Alle anderen Patientendaten wurden als wichtig für den klinischen Gesamteindruck eingestuft und dementsprechend belassen. Die vorliegenden konventionellen

Röntgenbilder wurden von einem Facharzt für Radiologie (PD Dr. K.-G. Hermann, Facharzt für Radiologie = KGH) systematisch mit der Fragestellung nach Vorliegen einer CPPD befundet. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer CPPD und einer anderen Erkrankung des rheumatischen Formenkreises, welche jedoch die klinischen Beschwerden zum Zeitpunkt der Anfertigung des CTs nicht oder nicht ausreichend erklärte, wurde dennoch die Diagnose CPPD vergeben. Auch wenn das Arthropathiemuster der artikulär manifestierten Hämochromatose dem der CPPD stark ähnelt [22], wurden die beiden Krankheitsentitäten strikt voneinander getrennt, sodass bei Vorliegen einer Hämochromatose die Diagnose CPPD nicht vergeben wurde.

Sowohl die Befunde der konventionellen Röntgenaufnahmen als auch die klinischen Daten wurden SH vorgelegt. Diese gab an, ob das vorliegende klinische Bild, unter Einbezug der radiologischen und laborchemischen Befunde, mit der Diagnose einer CPPD zu vereinbaren wäre. Um der Ungenauigkeit dieser Art der retrospektiven Diagnosestellung und der klinischen Vielfältigkeit dieses Krankheitsbildes Rechnung zu tragen wurde die Diagnosesicherheit von SH auf einer Skala von 0 bis 10 angegeben, wobei 0 für sehr unsicher und 10 für sehr sicher stand.

### **3.3. Bildgebende Technik**

Alle Patienten erhielten eine CT mittels eines konventionellen 320-Zeilen-Comptertomographen (Toshiba Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara-shi, Japan). Verwendet wurde der Volumenscanmodus mit einer Z-Achsenlänge von 16 cm ohne Tischvorschub. Die Untersuchungen mit niedriger Röhrenspannung wurden mit 80kV und 90 bis 170mAs durchgeführt. Die Untersuchungen mit hoher Röhrenspannung wurden mit 135kV und 15 bis 30 mAs durchgeführt. Die CT-Datensätze wurden auf vollständige Abbildung der im Rahmen dieser Studie zu untersuchenden Strukturen überprüft und anschließend mittels Osirix MD 64-Bit Version (Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz) pseudonomisiert für Name, Geburtsdatum, Untersuchungsdatum und untersuchendem Arzt.

Aus den Rohdatensätzen (80kV und 135kV) wurden axiale Dünnschichtrekonstruktionen mit 0.25 mm Schichtdicke und isometrischen Voxeln im Knochenkernel und Weichteilkernel rekonstruiert. Das Scoring wurde an den 80kV

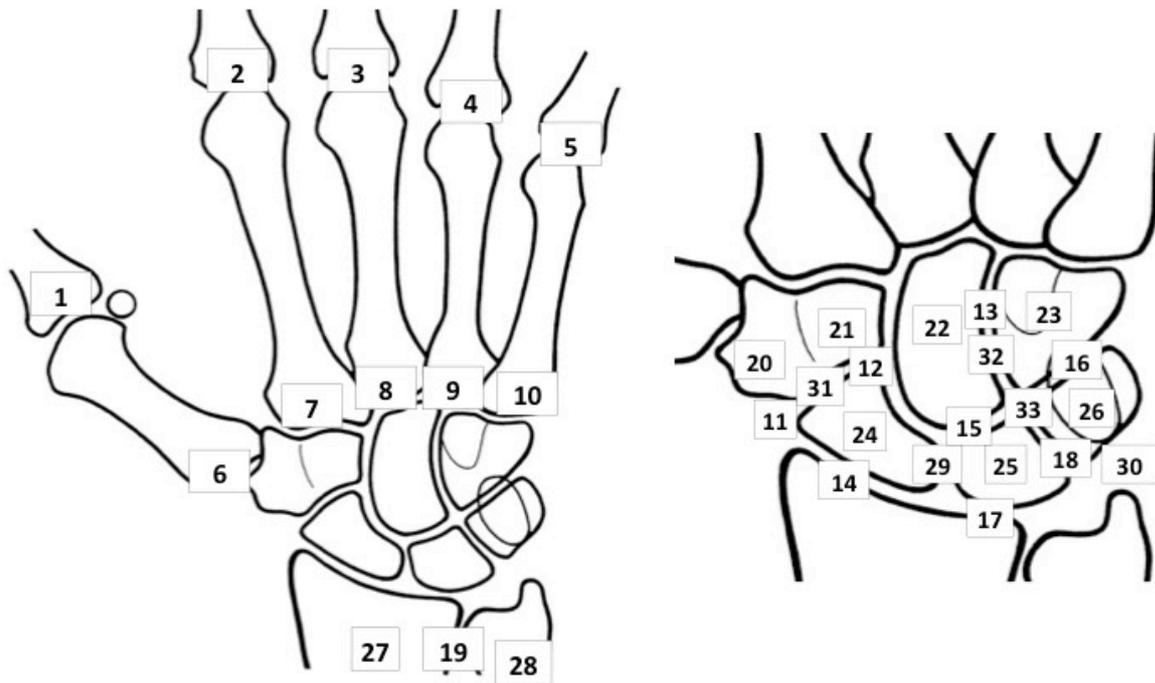
Bildern im Knochenkernel mittels Osirix MD 64-Bit Version vorgenommen, wobei multiplanare Rekonstruktionen (MPR) insbesondere oblique-coronar zur Anwendung kamen.

### **3.4. Der Score**

Es wurde eine PubMed Recherche mit folgenden Stichworten durchgeführt:

(CPPD OR pseudogout OR chondrocalcinosis OR calcium-pyrophosphate) AND  
(hand OR wrist OR carpal\*) AND (imag\* OR radiograph\* OR x-ray)

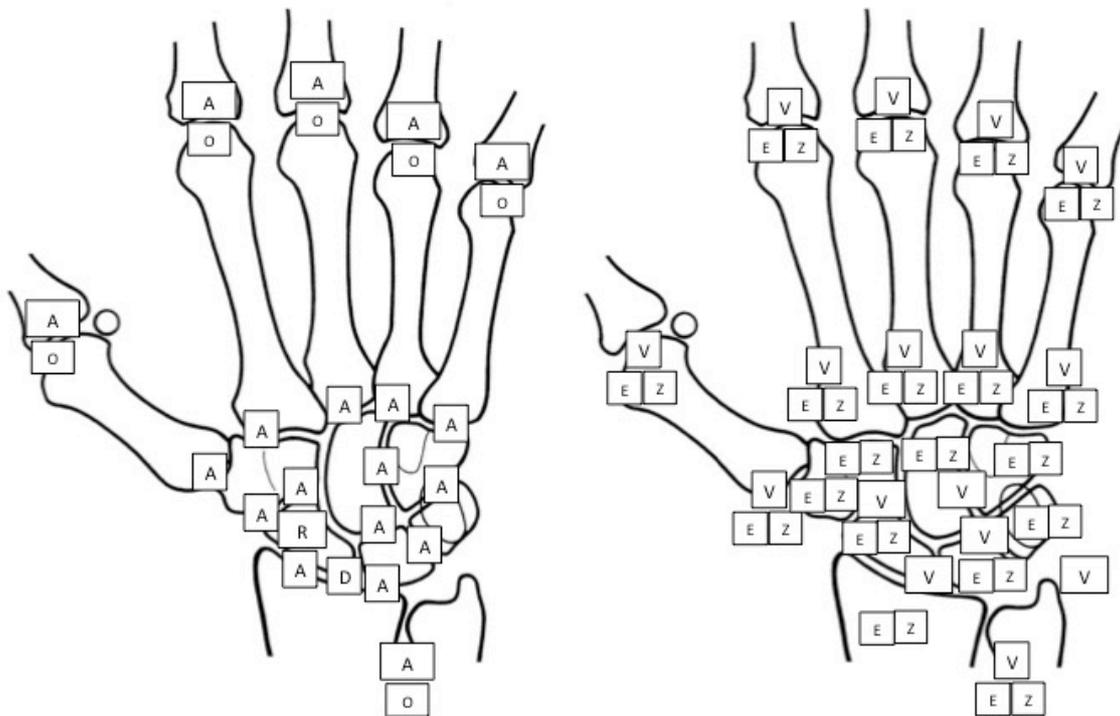
Die Suche ergab 225 (Stand November 2014) Treffer, von denen auf Basis des Titels 13 Artikel als relevant eingestuft wurden. Die Suche erfolgte ohne Eingrenzung des Zeitraums der Veröffentlichung, da besonders in der Definition etablierter Charakteristika auch ältere Publikationen als relevant gelten müssen. Es wurden nur Studien an Menschen in die Auswertung miteinbezogen. Die 13 identifizierten Artikel wurden zunächst strukturiert katalogisiert. Ein Expertenpanel (Herr Dr. med. T. Diekhoff – 5 Jahre Erfahrung in muskuloskelettaler Radiologie und Herr PD Dr. med. K.-G. Hermann – 15 Jahre Erfahrung in muskuloskelettaler Radiologie) überprüften die ermittelten Merkmale auf Relevanz. Als Merkmal mit geringer Relevanz wurden Pyrophosphattophi [52] verworfen. Für die weiteren Analysen wurden 5 generelle Merkmale (Arthrosen, Hakenosteophyten, Verkalkungen, Zysten, Erosionen) identifiziert und ein vorläufiger Score mit insgesamt 33 Lokalisationen (siehe Abbildung 5) erstellt.



**Abbildung 5. Bewertete Regionen.** Metacarpophalangealgelenk (MCP)-I [1], MCP-II [2], MCP-III [3], MCP-IV [4], MCP-V [5], Carpometacarpalgelenk (CMC)-I [6], CMC-II [7], CMC-III [8], CMC-IV [9], CMC-V [10], Scapho-Trapezial-Gelenk [11], Scapho-Trapezoidal-Gelenk [12], Hamato-Capital-Gelenk [13], Scapho-Radial-Gelenk [14], Luno-Capital-Gelenk [15], Hamato-Triquetral-Gelenk [16], Luno-Radial-Gelenk [17], Luno-Triquetral-Gelenk [18], distales Radio-Ulnar-Gelenk [19], Trapezium [20], Trapezoideum [21], Capitatium [22], Hamatum [23], Scaphoid [24], Lunatum [25], Triquetrum/Pisiforme [26], Radius [27], Ulna [28], Scapho-lunärer Gelenk [29], Discus articularis ulnae [30], Scapho-trapezio-trapezoidales Gelenk [31], Hamato-capitales Gelenk [32], Hamato-triquetro-luno-capitales Gelenk [33].

Arthrosen wurden an 19 Lokalisationen, Hakenosteophyten an 6 Lokalisationen, scapholunäre Dissoziation und scaphoidale Subluxation jeweils an einer Lokalisation, Verkalkungen an 16 Lokalisationen und Zysten und Erosionen an jeweils 19 Lokalisationen bewertet. Da Band- und Knorpelverkalkungen getrennt zu betrachten sind, ergaben sich insgesamt 97 Items pro Patient und Hand. Der Finale Scoring-Bogen ist in der Abbildung 6 dargestellt.

Um eine möglichst hohe Konsistenz in der Bewertung zu erreichen, wurden 3 Testpatienten von den beiden CT-Bewertern (Herr Dr. med. T. Diekhoff, radiologischer Assistenzarzt (=TD) und Frau K. Ziegeler, Doktorandin (ZK)) im Konsensus evaluiert. Auf Basis dieser Konsenstsitzung wurde ein Atlas (siehe 3.5. – Der Atlas) mit detaillierten Bildbeispielen für die verschiedenen Ausprägungen der einzelnen Score-Items entwickelt.



**Abbildung 6. Scoringbogen.** Hier nur rechte Hand dargestellt. A = Arthrose. O = Hakenosteophyten. R = Rotationssubluxation des Scaphoids. D = Scapholunäre Dissoziation. V = Verkalkungen. E = Erosionen. Z = Zysten.

Zusätzlich erfolgte eine Einschätzung durch die Bewerter, ob beim vorliegendem CT aus radiologischer Sicht eine CPPD anzunehmen sei und eine Angabe der Diagnosesicherheit auf einer Skala von 0 (=sehr unsicher) bis 10 (=sehr sicher).

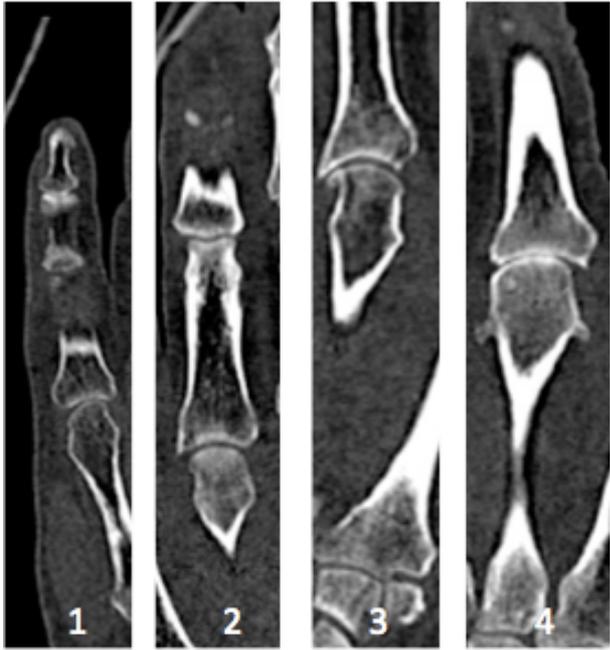
## 3.5. Der Atlas

### 3.5.1. Arthrosen (A)

Die Einstufung der Arthrose im Rahmen des Scores erfolgte auf Basis der Klassifikation nach Kellgren und Lawrence [53]. Dementsprechend wurden folgende Zahlenwerte vergeben:

- 0 keine Veränderung des Gelenkspaltes
- 1 Geringe subchondrale Sklerosierung. Keine Osteophyten. Keine Gelenkspaltverschmälerung
- 2 Geringe Gelenkspaltverschmälerung. Beginnende Osteophytenbildung. Angedeutete Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche
- 3 Ausgeprägte Osteophytenbildung. Gelenkspaltverschmälerung. Deutliche Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche
- 4 Ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerung bis zur vollständigen Destruktion. Deformierung/Nekrose der Gelenkpartner.

Die folgende Abbildung (siehe Abbildung 7) illustriert Beispiele für die genannten Scoringwerte – ein Normalbefund wurde nicht mit abgebildet.



**Abbildung 7. Atlas – Arthrosen.** Für Erklärung der Definitionen der einzelnen Punktwerte, siehe Text (Abschnitt 3.5.1.)

### 3.5.2. Hakenosteophyten (O)

Als Hakenosteophyten wurden alle Osteophyten klassifiziert, die 3mm oder mehr über eine gedachte Gelenkkontur herausragten (siehe auch Abbildung 8).



**Abbildung 8. Atlas – Hakenosteophyten.** Für Erklärung der Definitionen der einzelnen Punktwerte, siehe Text (Abschnitt 3.5.2.)

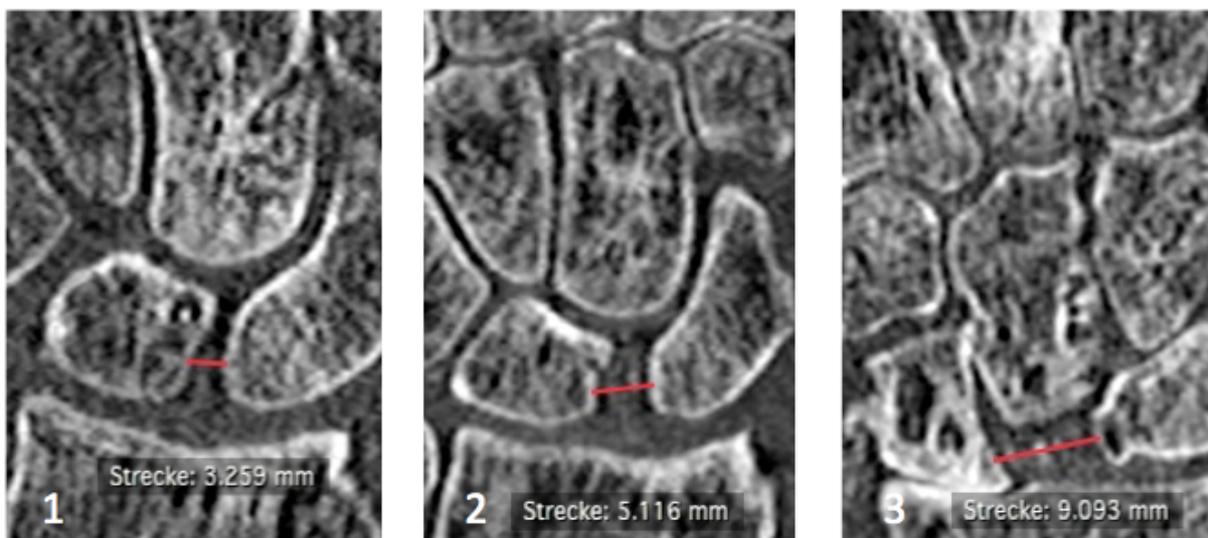
Die vergebenen Zahlenwerte waren dementsprechend:

- 0 kein Osteophyt oder Osteophyt < 3mm
- 1 Osteophyt > 3mm

### 3.5.3. Scapholunäre Dissoziation (D) und Rotationssubluxation des Scaphoids (R)

Die scapholunäre Dissoziation wurde ausgemessen und in folgende von uns vorgeschlagene Kategorien eingeteilt – laut Tischler et al. kann man ab einer Distanz von 3mm formal von einer scapholunären Dissoziation ausgehen [36] (Vgl. Abbildung 9).

- 0 scapholunärer Abstand 0 – 2 mm
- 1 scapholunärer Abstand 3 – 5 mm
- 2 scapholunärer Abstand 5 – 9 mm
- 3 scapholunärer Abstand > 10 mm



**Abbildung 9. Atlas – Scapholunäre Dissoziation.** Für Erklärung der Definitionen der einzelnen Punktwerte, siehe Text (Abschnitt 3.5.3.)

Als Maß für die scaphoidale Rotationssubluxation wurde im Rahmen dieser Studie der Scapho-radiale Winkel in einer sagittalen Rekonstruktion verwendet – war dieser größer als 70° gingen wir vom Vorliegen einer Subluxation aus [36]. Dieses Merkmal wurde als abwesend (=0) oder vorhanden (=1) kategorisiert (siehe Abbildung 10).



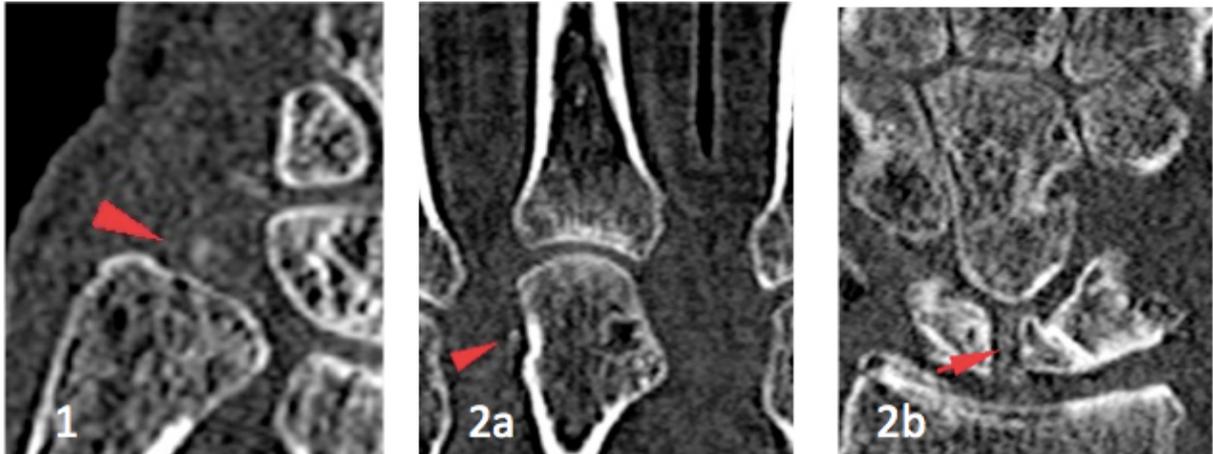
**Abbildung 10. Atlas – Scaphoidale Rotationssubluxation.** Für Erklärung der Definitionen der einzelnen Punktwerte, siehe Text (Abschnitt 3.5.3.)

#### **3.5.4. Verkalkungen (V)**

Verkalkungen wurden im Rahmen dieser Untersuchung wie folgt kategorisiert:

- 0 keine Verkalkungen
- 1 Verkalkungen des Knorpels
- 2 Verkalkungen von Band- bzw. Kapselapparat
- 3 Verkalkungen von Knorpel und Band- bzw. Kapselapparat

Beispiele für die einzelnen Ausprägungen sind der folgenden Graphik (siehe Abbildung 11).



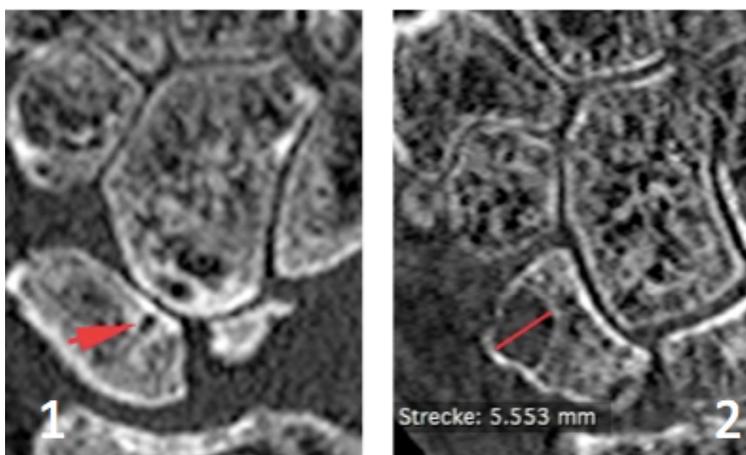
**Abbildung 11. Atlas – Verkalkungen.** Für Erklärung der Definitionen der einzelnen Punktwerte, siehe Text (Abschnitt 3.5.4.). Verkalkungen durch rote Pfeile hervorgehoben. 2a = Kapsuläre Verkalkungen. 2b = Bandverkalkungen.

### 3.5.5. Zysten (Z) und Erosionen (E)

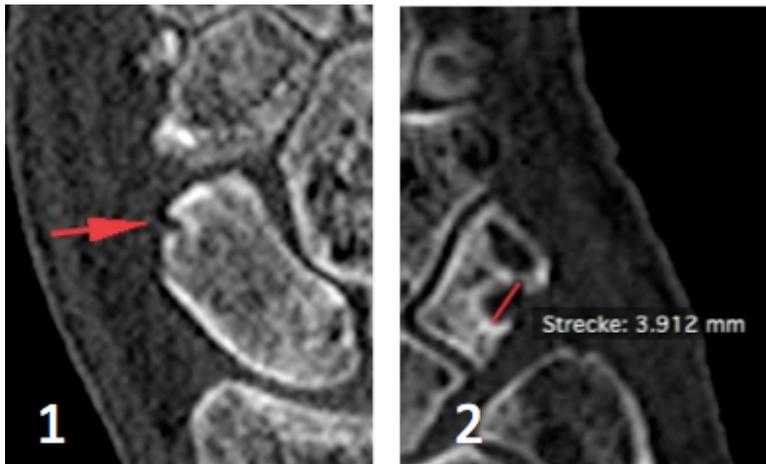
Sowohl Zysten als auch Erosionen wurden entsprechend folgender Kriterien kategorisiert:

- 0 keine Zysten/Erosionen
- 1 1 – 2 kleine Zysten/Erosionen
- 2 > 3 kleine Zysten/Erosionen oder sehr große Zysten/Erosionen ( $\geq 3\text{mm}$ )

Bildbeispiele für Zysten (siehe Abbildung 12) und Erosionen (siehe Abbildung 13) sind im Folgenden dargestellt.



**Abbildung 12. Atlas – Zysten.** Für Erklärung der Definitionen der einzelnen Punktwerte, siehe Text (Abschnitt 3.5.5.)



**Abbildung 13. Atlas – Erosionen.** Für Erklärung der Definitionen der einzelnen Punktwerte, siehe Text (Abschnitt 3.5.5.)

### 3.6. Statistik

Die ausgefüllten Scoringbögen wurden mittels IBM SPSS Version 22 (IBM Corporation, New York, USA) zu einem Datensatz zusammengefasst und ausgewertet. Ebenso dem Datensatz hinzugefügt wurde die klinische Diagnose, sowie die dazugehörige Diagnosesicherheit. Anhand der klinischen Diagnose erfolgte eine Einteilung in Fall- bzw. Kontrollgruppe.

#### 3.6.1. Quantitativ-deskriptive Analyse

Zunächst wurde die Häufigkeit der zuvor dargelegten Merkmale in Prozent ermittelt. Zu diesem Zweck wurden die feiner skalierten Einzelratings zunächst dichotomisiert. Die Anwesenheit einer Arthrose eines beliebigen Gelenkes, oder einer scapholunären Dissoziation wurde angenommen bei einem Score-Wert von 2 oder mehr auf einer oder beiden Seiten. Die Anwesenheit von Zysten, Erosionen, Hakenosteophyten oder Verkalkungen von Knorpel oder Kapsel-/ bzw. Bandapparat wurden angenommen bei einem Score-Wert von 1 oder größer auf einer oder beiden Seiten. Fälle in denen keine Übereinstimmung bzgl. An- oder Abwesenheit des Merkmals zwischen den beiden CT-Bewertern bestand wurden aus dieser Analyse

exkludiert. Die Darstellung dieser Analyse erfolgte nach Fall- und Kontrollgruppe getrennt. Die Signifikanz der Unterschiede wurde mit dem exakten Test nach Fisher (2-seitig) mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  getestet.

### **3.6.2. Qualitative Analyse**

#### **3.6.2.1 Grenzwertoptimierungsanalyse**

Im Rahmen dieser Analyse wurde untersucht, ob eine bestimmte Kombination der als typisch für die CPPD beschriebenen, bzw. in dieser Gruppe deutlich häufiger beobachteten Merkmale besonders gut zur Diskrimination zwischen Fall- und Kontrollgruppe geeignet war. Zunächst wurden Summenscores aus allen in der Einleitung als typisch dargelegten CPPD-Charakteristika erstellt. Speziell gemeint sind hiermit: STT- und scapho-radiale Arthrosen, scapholunäre Dissoziation, Zysten in Scaphoid und Lunatum sowie Verkalkungen im Bereich des Discus articularis ulnae und des luno-triquetralen Gelenks. Die Erstellung des Summenscores umfasste jeweils beide Seiten und erfolgte für die beiden CT-Bewerter getrennt. Darüber hinaus wurden die in der quantitativen Analyse deutlich häufiger beobachteten Merkmale in unterschiedlichen Kombination zu Summenscores zusammengefasst, wiederum jeweils beide Seiten und für die beiden CT-Bewerter getrennt. Die erhaltenen Summenscores wurden einer „Receiver Operating Characteristic“ (ROC)-Analyse mit Berechnung der Fläche unter der Kurve (area under the curve = AUC) unterzogen.

#### **3.6.2.2. Zusammenhang von Verkalkungen und anderen Charakteristika**

Um den Pathomechanismus des Arthropathiemusters der CPPD besser zu verstehen wurde untersucht, ob das Auftreten von Verkalkungen mit verschiedenen anderen im Rahmen dieser Studie beobachteten bzw. im Vorfeld beschriebenen Charakteristika in Zusammenhang steht. Hierzu wurden zunächst Summenscores der Ratings beider Seiten für die Merkmale „Verkalkungen“ und „Erosionen“ gebildet. Darüber hinaus wurden Summenscores beider Seiten für die Merkmale „Band-/Kapselverkalkungen des scapho-lunären Gelenks“ und „scapho-lunäre Dissoziation“ sowie „scaphoidale Subluxation“ gebildet. Die Berechnung der Summenscores erfolgte für jeden

Bewerter getrennt. Anschließend wurden Korrelationskoeffizienten nach Spearman mit einer 2-seitigen Signifikanzprüfung (Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ ) zunächst für alle Patienten und anschließend jeweils für die CPPD- und die Kontrollgruppe getrennt errechnet. Die Einschätzung der Stärke der Korrelation erfolgte auf Basis einer Einteilung in folgende Kategorien [54]: vernachlässigbare Korrelation (0,00 – 0,30), schwache Korrelation (0,31 – 0,50), moderate Korrelation (0,51 – 0,70), starke Korrelation (0,71 – 0,90), nahezu perfekte Korrelation (0,91 – 1,00).

### **3.6.2.3. Arthrosemuster**

Als wichtiger Faktor in der Entstehung des typischen Arthrosemusters der CPPD wird die Insuffizienz des scapholunären Ligaments angenommen. Um diese Hypothese an unserer Studienpopulation zu überprüfen, wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der scapholunären Dissoziation, der scaphoidalen Subluxation und der STT- sowie der scapho-radialen Arthrose besteht. Zu diesem Zweck wurden Summenscores der Ratings beider Seiten der zuvor genannten Merkmale für jeden Bewerter einzeln gebildet und Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ ) errechnet. Die Beurteilung der Stärke der Korrelationen erfolgte nach den unter 3.6.2.2. dargelegten Maßstäben. Die Analyse erfolgte sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für jede der Gruppen einzeln.

### **3.6.3. Sensitivität/Spezifität, Inter-Rater Reliabilität und Diagnosesicherheit**

Eine Analyse der Inter-Rater-Reliabilität erfolgte durch Berechnung eines Cohen'schen Kappas. Basierend auf Landis et al. [55] erfolgte folgende Einordnung in Kategorien: geringe Übereinstimmung (Kappa 0,00 – 0,20), ausreichende Übereinstimmung (Kappa 0,21 – 0,40), mittelmäßige Übereinstimmung (Kappa 0,41 – 0,60), substantielle Übereinstimmung (Kappa 0,61 – 0,80) und (fast) vollkommene Übereinstimmung (Kappa 0,81 – 1,00). Analysiert wurde die Übereinstimmung in Bezug auf die Gesamtdiagnose zwischen den beiden CT-Bewertern und zwischen jedem CT-Bewerter und dem Referenzstandard. Darüber hinaus wurde die Übereinstimmung zwischen dem Referenzstandard und beiden CT-Bewertern kombiniert, unter Exklusion aller Fälle in denen keine Übereinstimmung zwischen

den CT-Bewertern (n=2) bestand, berechnet. Die Übereinstimmung der beiden CT-Bewerter in Bezug auf einzelne Items wurde aufgrund der teilweise sehr geringen Varianz der einzelnen Teildatensätze nicht als Cohen'sches Kappa berechnet. Stattdessen wurde die absolute und prozentuale Übereinstimmung der beiden Bewerter in Bezug auf die dichotomisierten Einzelbewertungen (siehe auch 3.6.1 – Quantitativ-deskriptive Analyse) untersucht. Darüber hinaus wurde die miterfasste Diagnosesicherheit sowohl der CT-Bewerter als auch der klinischen Bewerterin analysiert. Hierzu wurden Medianwerte (nach Fall- und Kontrollgruppe getrennt) errechnet. Eine Prüfung auf Signifikanz der Unterschiede erfolgte mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Mit der klinischen Diagnose als Referenzstandard wurden zudem die Sensitivität und Spezifität der CT als Diagnostikum der CPPD ermittelt. Zusätzlich wurden der positive und negative prädiktive Wert sowie positive und negative Likelihood-Ratios berechnet. Diese Werte wurden für jeden der CT-Bewerter getrennt ermittelt.

### **3.7. Datenschutz und ethische Aspekte**

Alle Patienten wurden mit angemessener Bedenkzeit vor Durchführung der CT über die Speicherung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten aufgeklärt und stimmten dieser schriftlich zu. Ein Votum der Ethikkommission für retrospektive Studien dieser Art sind nach Auskunft der zuständigen Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin nicht erforderlich. Der Umgang mit allen Daten erfolgte unter Einhaltung der geltenden Datenschutzbestimmungen des Landes Berlin in der aktuell gültigen Fassung und des §212 des deutschen Strafgesetzbuches (StGB). Personenbezogene Metadaten der CTs wurden pseudonomisiert (Vgl. 3.3. – Bildgebende Technik), während nicht essentielle Daten aus den für den Referenzstandard gebrauchten Arztberichten geschwärzt wurden.

Die Analyse der im Folgenden dargestellten Daten erfolgte auf Grundlage der Deklaration von Helsinki (einschließlich der letzten Revision vom Oktober 2013 in Fortaleza, Brasilien).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

Von den eingeschlossenen Patienten (n=46) wurden durch die klinische Bewerterin 27 der CPPD- und 19 der Kontrollgruppe zugeteilt. Von den eingeschlossenen Patienten erhielten insgesamt 5 eine diagnostische Gelenkpunktion. Hierunter waren 4 Handgelenkpunktionen (2 frustrane Punktionen, 1 Nachweis von Uratkristallen, 1 inkonklusive Synovialanalyse ohne Kristallnachweis) und 1 Kniegelenkpunktion (inkonklusive Synovialanalyse ohne Kristallnachweis) – bei keinem der Patienten gelang der Nachweis von CPP-Kristallen. Die Diagnosen der Patienten der Kontrollgruppe können der folgenden Tabelle (Tabelle 1) entnommen werden.

Diagnose	Häufigkeit
Rheumatoide Arthritis	11 (57,9%)
Gicht	4 (21,1%)
Hämochromatose	1 (5,3%)
Psoriasisarthritis	1 (5,3%)
Colitis ulcerosa assoziierte Arthritis	1 (5,3%)
Polyarthrose	1 (5,3%)

**Tabelle 1. Diagnosen Kontrollgruppe.**

Das Durchschnittsalter der Patienten lag insgesamt bei 65,1 Jahren, 54,3% (n=25) der Untersuchten war männlich. Eine ausführliche Aufschlüsselung der Patientenmerkmale getrennt nach Fall- und Kontrollgruppe findet sich in der folgenden Tabelle (Tabelle 2).

		Diagnose		p
		Kontroll-Gruppe (n= 19 )	CPPD-Gruppe (n= 27)	
Geschlecht [n, %]	weiblich	9 (47,4%)	12 (44,4%)	0,850
	männlich	10 (52,6%)	15 (55,6%)	
Mittelwert Alter [Jahre]		60,8 (SD = 9,7)	68,1 (SD = 6,5)	0,004

**Tabelle 2. Alters- und Geschlechtsverteilung.** SD = Standardabweichung. p = Signifikanzwert. Prüfung auf Signifikanz des Unterschieds im Mittelwert des Alters mittels T-Test für ungepaarte Stichproben. Prüfung auf Signifikanz des Unterschieds in der Geschlechterzusammensetzung mittels exaktem Test nach Fisher.

## 4.2. Strahlenexposition

Aufgrund der begrenzten Z-Achsenlänge von 16 cm, waren in 11 Fällen (23,9%) zwei CT-Untersuchungen nötig, um alle klinisch betroffenen Gelenkregionen abzubilden. Hieraus und aus den zuvor angegebenen Röhrenströmen und –spannungen (Vgl. 3.3. – Bildgebende Technik) ergab sich ein Dosis-Längenprodukt von 24 bis 59,2mGy\*cm pro Aufnahme, und demnach bis zu 118,4mGy\*cm pro Patient. Unter Verwendung eines Konversionskoeffizienten von 0,0008 mSv / mGy\*cm [56, 57] für die obere Extremitäten ergab sich somit eine effektive Strahlenexposition von 0,019 mSv bis 0,095 mSv pro Patient.

## 4.3. Quantitativ deskriptive Analyse

Insgesamt wurden 92 Scoringbögen ausgewertet. Im Folgenden sind die Ergebnisse der quantitativ deskriptiven Analyse dargestellt. In Fällen in denen an einer Lokalisation keine Übereinstimmung zwischen den beiden CT-Bewertern bestand, wurden der Scoringwert der entsprechenden Lokalisation aus dieser Analyse exkludiert (siehe auch 3.6.1 – Quantitativ-deskriptive Analyse). In der Fallgruppe (n=27) wurden aufgrund fehlender Übereinstimmung durchschnittlich 3,11 Fälle (Range = 0-9 Fälle) und in der Kontrollgruppe (n=19) 1,65 Fälle (Range = 0-6 Fälle) pro Lokalisation exkludiert.

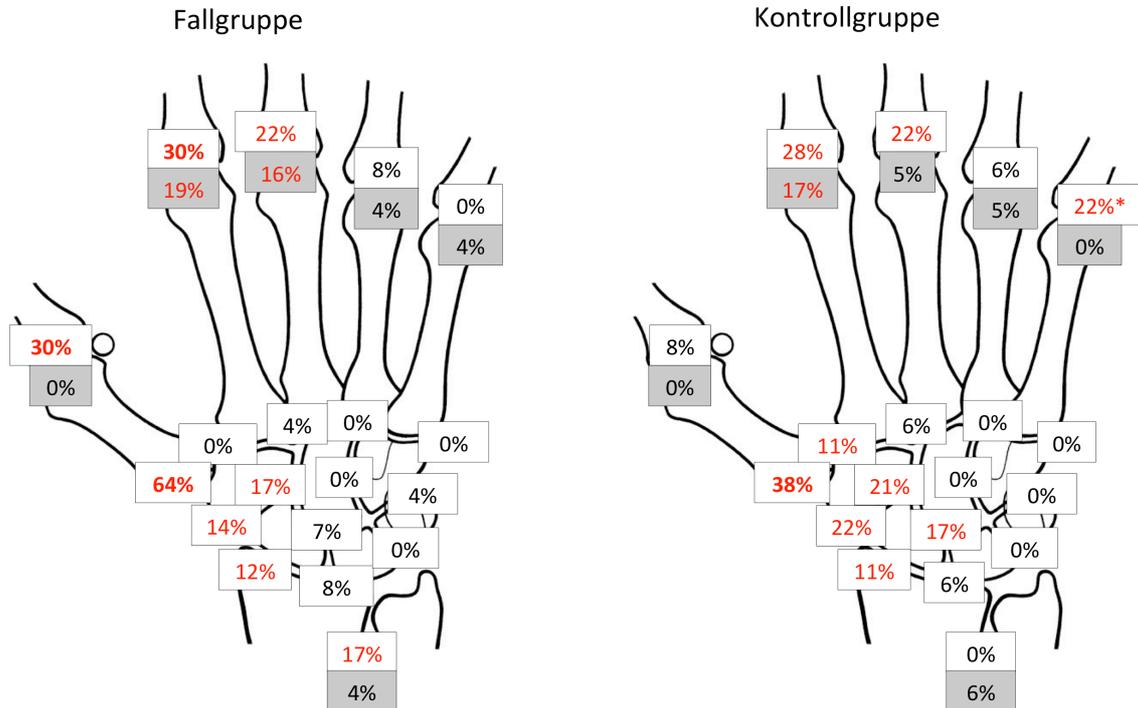
Eine ausführliche Tabelle mit den absoluten Scoringergebnissen findet sich im Anhang (siehe 7.4. –Tabellenanhang) – aus Gründen der Übersichtlichkeit sind im Folgenden nur prozentuale Ergebnisse dargestellt.

#### **4.3.1. Arthrosen und Hakenosteophyten**

In der folgenden Abbildung (siehe Abbildung 14) ist die Verteilung von Arthrosen in Fall- und Kontrollgruppe dargestellt. Wie dort deutlich wird, zeigten in unserer Studienpopulation sowohl Fall- als auch Kontrollgruppe insgesamt ein ähnliches Arthrosemuster. Das am häufigsten betroffene Gelenk war in beiden Gruppen das Daumensattelgelenk. Eine Arthrose in diesem Gelenk wurde in der CPPD-Gruppe häufiger als in der Kontrollgruppe beobachtet (64% vs. 38%,  $p=0,120$ ) auch wenn der Unterschied nicht signifikant war. Darüber hinaus wurden am MCP-V-Gelenk in der Kontrollgruppe deutlich häufiger (0% vs. 22%;  $p=0,025$ ) arthrotische Veränderungen beobachtet. Arthrosen im Radiocarpalgelenk wurden in beiden Gruppen ungefähr gleich selten beobachtet: 12% (scapho-radiales Gelenk) und 8% (luno-radiales Gelenk) in der CPPD-Gruppe, vs. 11% (scapho-radiales Gelenk) und 6% (luno-radiales Gelenk) in der Kontrollgruppe.

Hakenosteophyten waren insgesamt in beiden Gruppen selten und wurden nur im Bereich der MCP-II und –III Gelenke in mehr als 10% der Fälle beobachtet – ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht gezeigt werden.

## Arthrosen und Hakenosteophyten



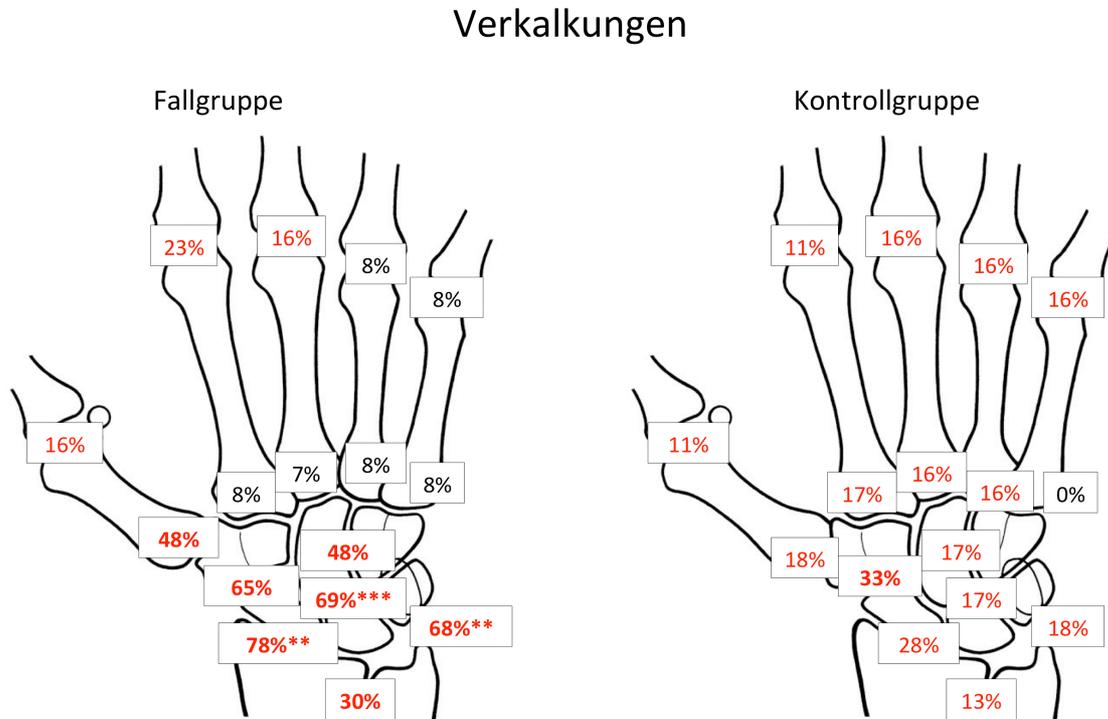
**Abbildung 14. Häufigkeit Arthrosen und Hakenosteophyten.** Darstellung von relativen Häufigkeiten, gerundet (keine Dezimalstellen) [%]. Weiße Kästchen = Arthrosen. Graue Kästchen = Hakenosteophyten. Rote Zahlen = > 10% Arthrosen bzw. Hakenosteophyten. **Fettgedruckte rote Zahlen** = > 30% Arthrosen bzw. Hakenosteophyten. Signifikanzniveaus: signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) mit einem Sternchen (\*) markiert.

### 4.3.2. Scapholunäre Dissoziation und scaphoidale Rotationssubluxation

In der Fallgruppe zeigte sich in 19% der Fälle eine scapho-lunäre Dissoziation und in 25% der Fälle eine scaphoidale Rotationssubluxation. In der Kontrollgruppe wurden in 17% der Fälle eine scapho-lunäre Dissoziation und ebenfalls in 17% der Fälle eine scaphoidale Rotationssubluxation beobachtet. Im exakten Fisher-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Häufigkeiten in beiden Gruppen.

### 4.3.3. Verkalkungen

In der folgenden Abbildung (siehe Abbildung 15) ist die Verteilung von Verkalkungen (sowohl Knorpel- als auch Band- oder Kapselverkalkungen) dargestellt:



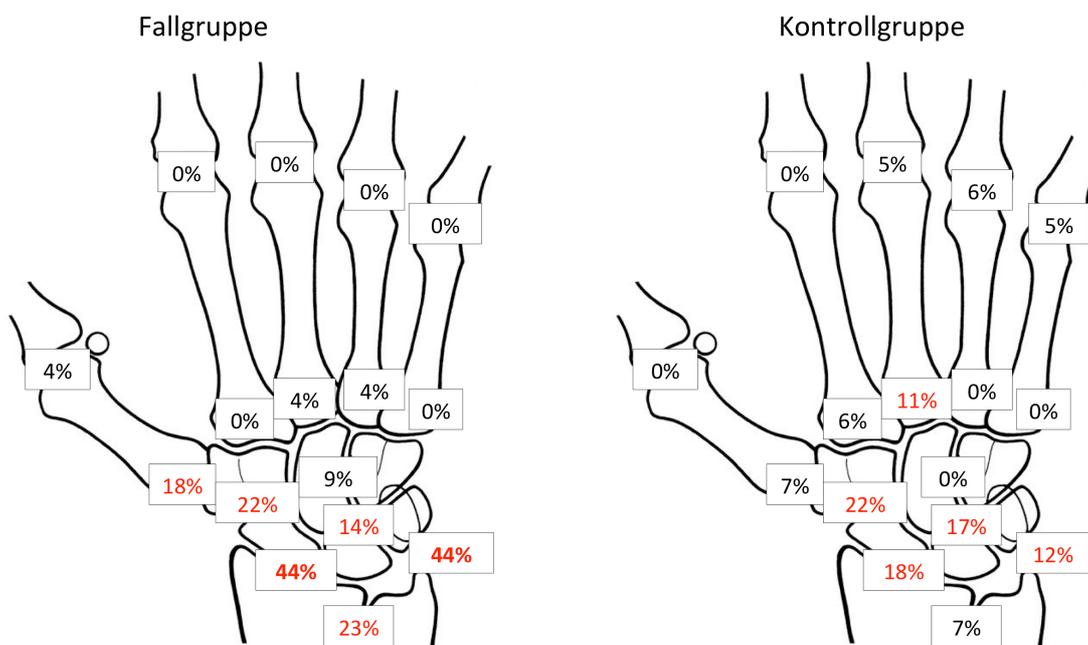
**Abbildung 15. Häufigkeit Verkalkungen.** Darstellung von relativen Häufigkeiten, gerundet (keine Dezimalstellen) [%]. **Rote** Zahlen = > 10% Verkalkungen. **Fettgedruckte rote** Zahlen = >30% Verkalkungen. Markierung der Signifikanzniveaus: signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) mit einem Sternchen (\*). Sehr signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,01$ ) mit zwei Sternchen (\*\*). Höchst signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,001$ ) mit drei Sternchen (\*\*\*)

Verkalkungen wurden in der CPPD-Gruppe insgesamt deutlich häufiger beobachtet als in der Kontrollgruppe – dies gilt vornehmlich für Verkalkungen im Bereich der Handwurzel. Die deutlichsten Unterschiede zeigten sich bei den Verkalkungen im Bereich des Hamato-triquetro-luno-capitalen Gelenks (69% vs. 17%;  $p=0,001$ ), des Discus articularis ulnae (68% vs. 18%;  $p=0,002$ ) und des scapho-lunären Gelenks (78% vs. 28%;  $p=0,002$ ) – in diesen Regionen konnte auch eine statistische Signifikanz der Unterschiede gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten sich auch

Unterschiede im STT-Gelenk (65% vs. 33%;  $p=0,065$ ), im Hamato-capitalen Gelenk (48% vs. 17%;  $p=0,052$ ) und im Daumensattelgelenk (48% vs. 18%;  $p=0,056$ ), auch wenn bei diesen Unterschieden keine statistische Signifikanz gezeigt werden konnte.

Um diese Unterschiede genauer zu untersuchen wurden die Häufigkeiten von Knorpelverkalkungen und Bandverkalkungen getrennt analysiert. Zunächst sollen die Knorpelverkalkungen als typischstes der bisher beschriebenen radiographischen Charakteristika der CPPD betrachtet werden (siehe Abbildung 16).

### Verkalkungen – Knorpel

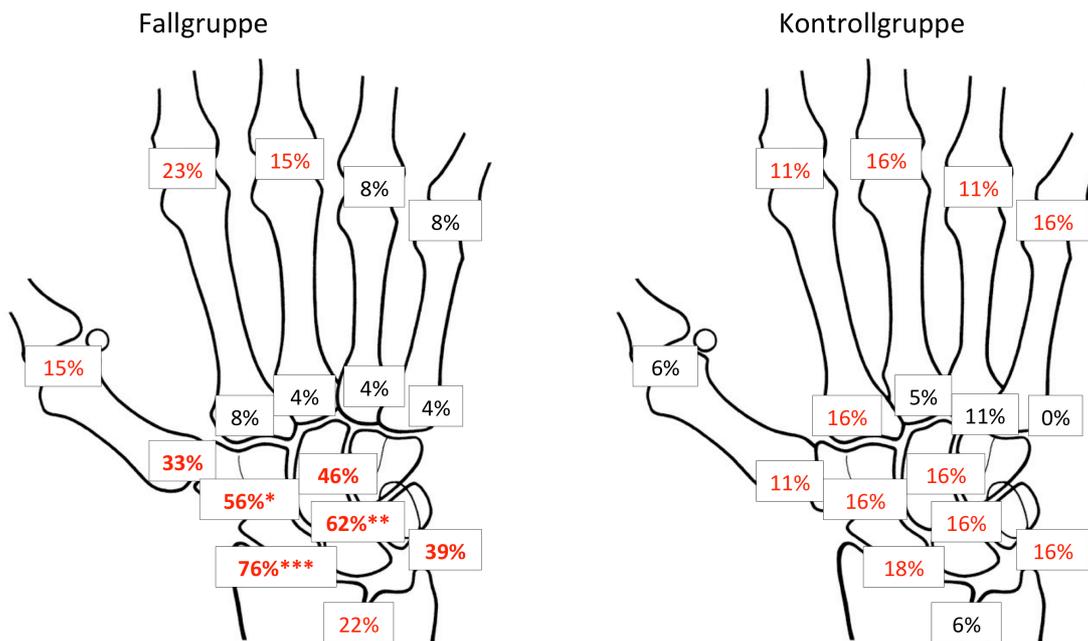


**Abbildung 16. Häufigkeit Knorpelverkalkungen.** Darstellung von relativen Häufigkeiten, gerundet (keine Dezimalstellen) [%]. **Rote** Zahlen = > 10% Verkalkungen. **Fettgedruckte rote** Zahlen = >30% Verkalkungen. Markierung der Signifikanzniveaus: signifikanter Unterschied ( $p\leq 0,05$ ) mit einem Sternchen (\*). Sehr signifikanter Unterschied ( $p\leq 0,01$ ) mit zwei Sternchen (\*\*). Höchst signifikanter Unterschied ( $p\leq 0,001$ ) mit drei Sternchen (\*\*\*)

Wie auf dieser Abbildung zu erkennen ist, wurden in der CPPD-Gruppe deutlich mehr Verkalkungen des Discus articularis ulnae (44% vs. 12%;  $p=0,060$ ) und des scapholunären Gelenks (44% vs. 18%;  $p=0,146$ ) beobachtet.

Diese Häufigkeitsverteilung zeigt ein deutlich anderes Muster, als die in Abbildung 15 dargestellten Verkalkungen. Aus diesem Grund wird im Folgenden die Häufigkeit von Verkalkungen des Band- bzw. Kapselapparates näher untersucht (siehe Abbildung 17).

### Verkalkungen – Band- bzw. Kapselapparat

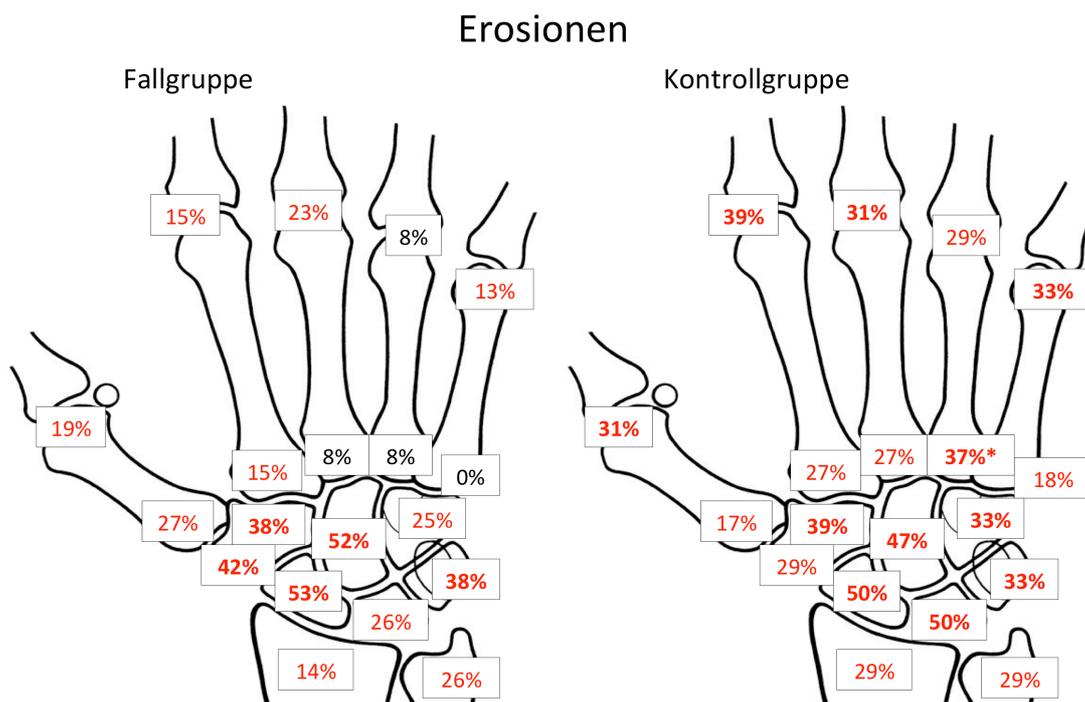


**Abbildung 17. Häufigkeit Band- bzw. Kapselverkalkungen.** Darstellung relativer Häufigkeiten, gerundet (keine Dezimalstellen) [%]. Rote Zahlen = > 10% Verkalkungen. **Fettgedruckte rote** Zahlen = >30% Verkalkungen. Markierung der Signifikanzniveaus: signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) mit einem Sternchen (\*). Sehr signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,01$ ) mit zwei Sternchen (\*\*). Höchst signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,001$ ) mit drei Sternchen (\*\*\*)

Die Abbildung zeigt, dass deutlich mehr Verkalkungen im gesamten carpalen Bandapparat bei der Fallgruppe beobachtet wurden. Die größten Unterschiede zeigten sich im scapho-lunären Gelenk (76% vs. 18%;  $p \leq 0,001$ ), im Hamato-triquetro-luno-capitalen Gelenk (62% vs. 16%;  $p = 0,003$ ) und im STT-Gelenk (56% vs. 16%;  $p = 0,012$ ). Deutliche Unterschiede, wenn auch ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz, zeigten sich im Hamato-capitalen Gelenk (46% vs. 16%;  $p = 0,054$ ), im Bereich des Discus articularis ulnae (39% vs. 16%;  $p = 0,151$ ) und im Daumensattelgelenk (33% vs. 11%;  $p = 0,156$ ).

#### 4.3.4. Erosionen

Im Folgenden ist die Verteilung von Erosionen dargestellt (Abbildung 18).

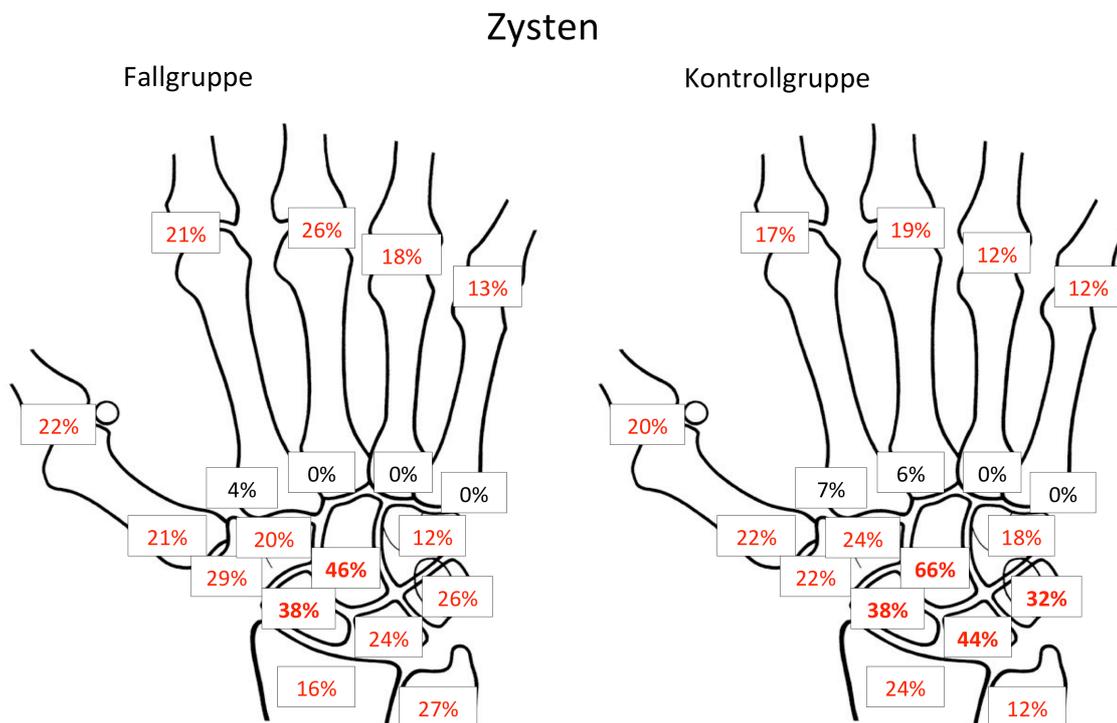


**Abbildung 18. Häufigkeit Erosionen.** Darstellung von relativen Häufigkeiten, gerundet (keine Dezimalstellen) [%]. **Rote** Zahlen = > 10% Erosionen. **Fettgedruckte rote** Zahlen = >30% Erosionen. Signifikant häufigeres Auftreten von Erosionen ( $p < 0,05$ ) in der gleichen Lokalisation im Vergleich zur Fallgruppe ist mit Sternchen (\*) gekennzeichnet.

Die Abbildung zeigt, dass sowohl in der CPPD- als auch in der Kontrollgruppe Erosionen beobachtet wurden. Insgesamt zeigten sich in der Kontrollgruppe mehr Erosionen im Bereich der MCP- und CMC-Gelenke sowie im Os lunatum (26% vs. 50%  $p>0,05$ ). Mehr als 50% der CPPD-Patienten zeigten Erosionen des Os capitatum bzw. Os scaphoideum.

#### 4.3.5. Zysten

In der folgenden Abbildung (Abbildung 19) ist die Verteilung der Häufigkeit von Zysten dargestellt. Daraus kann man entnehmen, dass in beiden Gruppen an fast allen untersuchten Gelenken und Knochen Zysten beobachtet wurden. In der Kontrollgruppe zeigten sich mehr Zysten im Os lunatum (24% vs. 44%;  $p=$ ) und im Os capitatum (46% vs. 66%;  $p=$ ). An keiner der untersuchten Regionen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen CPPD- und Kontrollgruppe gezeigt werden.

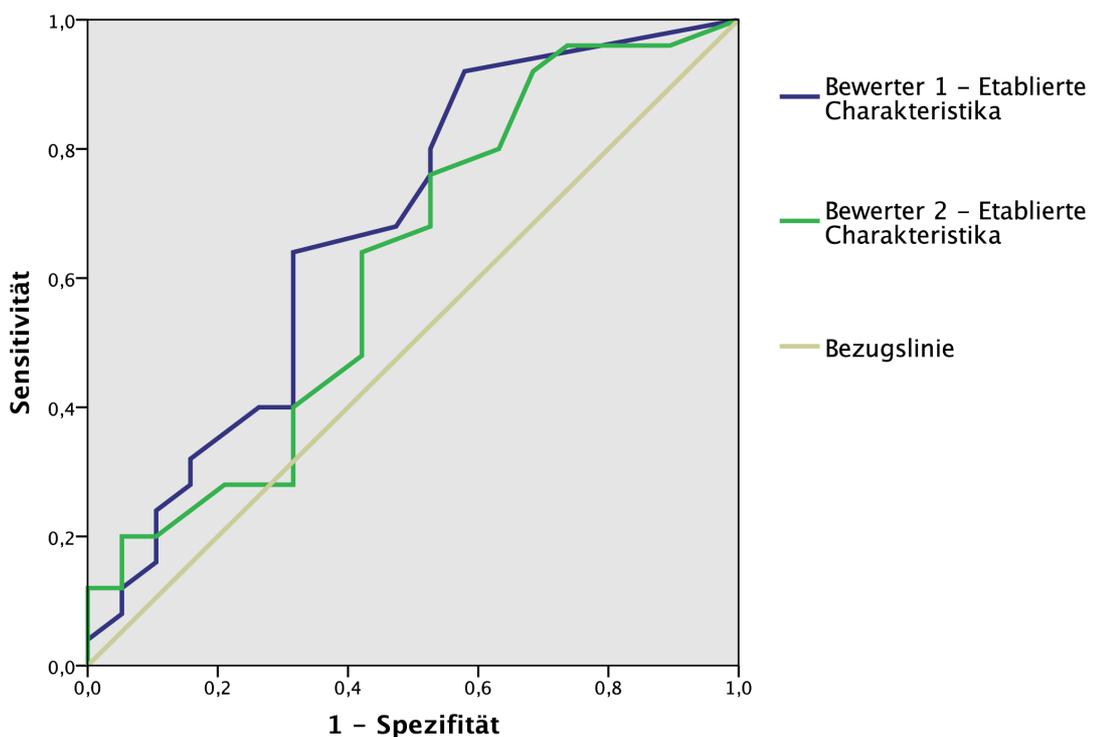


**Abbildung 19. Häufigkeit Zysten.** Darstellung von relativen Häufigkeiten, gerundet (keine Dezimalstellen) [%]. **Rote** Zahlen = > 10% Zysten. **Fettgedruckte** Zahlen = >30% Zysten.

## 4.4. Qualitative Analyse

### 4.4.1. Grenzwertoptimierungsanalyse

Um zu ermitteln, ob eine bestimmte Kombination von Parametern bei gemeinsamem Auftreten eine besonders belastbare Aussage über das Vorhandensein einer CPPD liefern kann, wurde eine ROC-Analyse mit verschiedenen Kombinationen von Parametern durchgeführt – diese wurden jeweils zu Summenscores zusammengeführt. Zunächst wurden die Summenscores der im Rahmen der Literaturrecherche als CPPD-spezifische Charakteristika mittels der ROC-Analyse untersucht. Die erhaltenen ROC-Analysen sind in der folgenden Abbildung (siehe Abbildung 20) dargestellt.



**Abbildung 20. ROC-Analyse – etablierte Charakteristika (Summenscores).** Als etablierte Charakteristika wurden angenommen: Verkalkung des Discus articularis ulnae (sowohl Knorpel- als auch Bandverkalkungen), Verkalkungen des lunotriquetralen Gelenks (sowohl Knorpel- als auch Bandverkalkungen), Arthrose des scaphoradialen Gelenks, Arthrose des STT-Gelenks, scapholunäre Dissoziation, Zysten im Scaphoideum, Zysten im Lunatum,

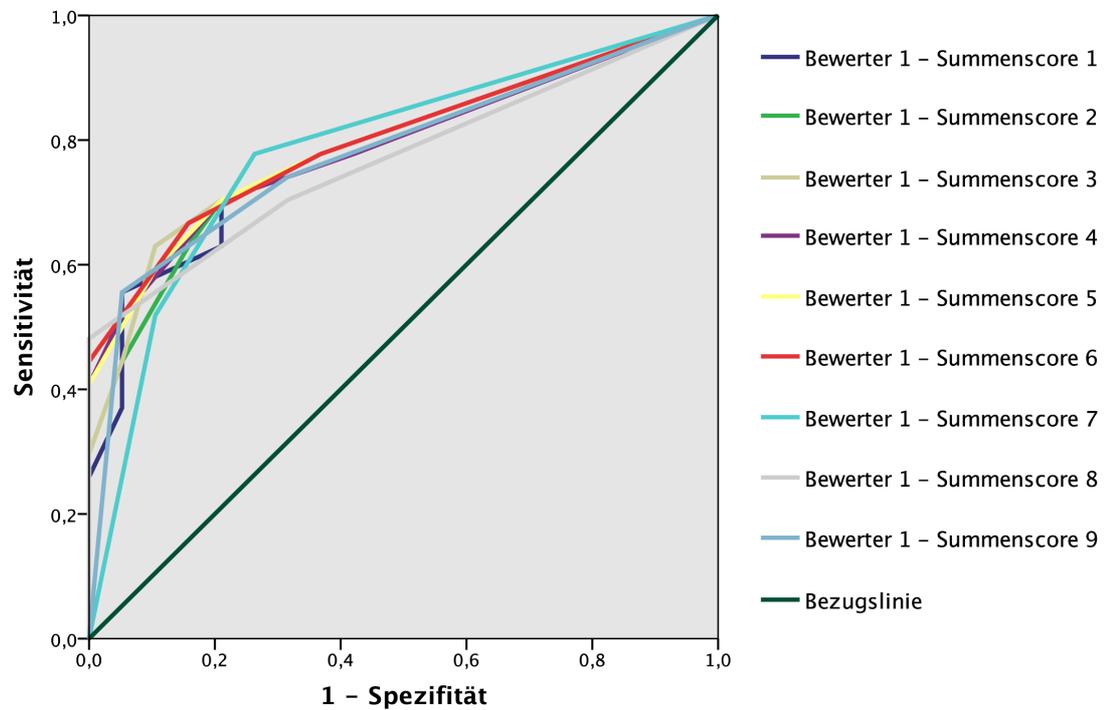
Die ROC-Kurven für beide Bewerter befinden sich nahe der Diagonalen, was eine geringe Aussagekraft eines höher ausfallenden Summenscores für die Wahrscheinlichkeit einer CPPD suggeriert. Die berechneten Flächen unter den Kurven waren 0,675 (95% CI: 0,509-0,841,  $p=0,049$ ) für Bewerter 1 und 0,619 (95%: CI 0,447-0,791,  $p=0,181$ ) für Bewerter 2.

Darüber hinaus wurden Summenscores der in der quantitativen Analyse als deutlich Häufiger ermittelten Parameter erstellt - eine detaillierte Aufschlüsselung der in den Summenscores zusammengefassten Parameter kann der folgenden Tabelle (Tabelle 3) entnommen werden.

<b>Summenscore</b>	<b>Gelenkregionen (Verkalkungen)</b>
1	Discus articularis ulnae (Band/Kapsel), Discus articularis ulnae (Knorpel), scapho-lunäres Gelenk (Band/Kapsel), scapho-lunäres Gelenk (Knorpel), scapho-trapezio-trapezoideales Gelenk (Band/Kapsel), Hamato-capitales Gelenk (Band/Kapsel), Luno-triquetro(-hamato-capitales) Gelenk
2	Discus articularis ulnae (Band/Kapsel), scapho-lunäres Gelenk (Band/Kapsel), scapho-lunäres Gelenk (Knorpel), scapho-trapezio-trapezoideales Gelenk (Band/Kapsel), Hamato-capitales Gelenk (Band/Kapsel), Luno-triquetro(-hamato-capitales) Gelenk
3	Discus articularis ulnae (Band/Kapsel), Discus articularis ulnae (Knorpel), scapho-lunäres Gelenk (Band/Kapsel), scapho-lunäres Gelenk (Knorpel), scapho-trapezio-trapezoideales Gelenk (Band/Kapsel), Luno-triquetro(-hamato-capitales) Gelenk
4	Discus articularis ulnae (Band/Kapsel), scapho-lunäres Gelenk (Band/Kapsel), scapho-lunäres Gelenk (Knorpel), scapho-trapezio-trapezoideales Gelenk (Band/Kapsel), Luno-triquetro(-hamato-capitales) Gelenk
5	Discus articularis ulnae (Band/Kapsel), scapho-lunäres Gelenk (Band/Kapsel), Scapho-trapezio-trapezoideales Gelenk (Band/Kapsel), Luno-triquetro(-hamato-capitales) Gelenk (Band/Kapsel)
6	Discus articularis ulnae (Band/Kapsel), scapho-lunäres Gelenk (Band/Kapsel), scapho-trapezio-trapezoideales Gelenk (Band/Kapsel),
7	Discus articularis ulnae (Band/Kapsel), scapho-lunäres Gelenk (Band/Kapsel),
8	Discus articularis ulnae (Band/Kapsel), scapho-trapezio-trapezoideales Gelenk (Band/Kapsel),
9	Scapho-lunäres Gelenk (Band/Kapsel), scapho-trapezio-trapezoideales Gelenk (Band/Kapsel),

**Tabelle 3. Aufschlüsselung der Summenscores.**

Im Folgenden ist die ROC-Analyse der Summenscores für Bewerter 1 dargestellt.



**Abbildung 21. ROC-Analyse Verkalkungen (Bewerter 1).** Für Aufschlüsselung der Summenscores siehe Tabelle 3.

Die in Abbildung 21 dargestellten ROC-Kurven zeigen alle einen ähnlichen Verlauf, so dass zur Beantwortung der Frage, welche Kombination von Parametern das Beste Verhältnis von Spezifität und Sensitivität bietet, die Fläche unter Kurve (*area under the curve* = AUC) berechnet werden muss. Die Ergebnisse dieser Analyse für Bewerter 1 können in der Tabelle 4 abgelesen werden.

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Summenscore 1	0,781	0,068	0,001	0,648	0,914
Summenscore 2	0,782	0,068	0,001	0,649	0,914
Summenscore 3	0,788	0,067	0,001	0,657	0,919
Summenscore 4	0,791	0,066	0,001	0,662	0,921
Summenscore 5	0,799	0,065	0,001	0,672	0,926
Summenscore 6	<b>0,801</b>	<b>0,064</b>	<b>0,001</b>	<b>0,675</b>	<b>0,927</b>
Summenscore 7	0,785	0,070	0,001	0,647	0,922
Summenscore 8	0,770	0,069	0,002	0,635	0,904
Summenscore 9	0,781	0,069	0,001	0,646	0,915

**Tabelle 4. AUCs der ROC-Kurven für Bewerter 1.** Aufschlüsselung der Summenscores – siehe Tabelle 3. In fettgedruckt hervorgehoben: Summenscore mit der größten AUC.

Aus diesen Werten kann man ablesen, dass für Bewerter 1 der Summenscore 6, also die Betrachtung von Bandverkalkungen im Bereich von Discus triangularis, scapholunärem Gelenk und scapho-trapezio-trapeziodealem Gelenk, eine AUC von 0,801 (95% CI: 0,675 – 0,927) ergibt, und damit die höchste diagnostische Wertigkeit hat.

In der Abbildung 21 sind die ROC-Kurven der zuvor für Bewerter 1 analysierten Summenscores für Bewerter 2 dargestellt. Ähnlich wie bei Bewerter 1 zeigten auch hier die Kurven einen so ähnlichen Verlauf, dass die Flächen unter den Kurven hinzugezogen werden mussten (siehe Tabelle 5). Bei Bewerter 2 ergab sich mit 0,787 (95% CI : 0, 654 – 0,919) die größte Fläche unter der Kurve und damit das günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität für den Summenscore 9, also die Betrachtung von Bandverkalkungen im Bereich von scapholunärem und STT-Gelenk.

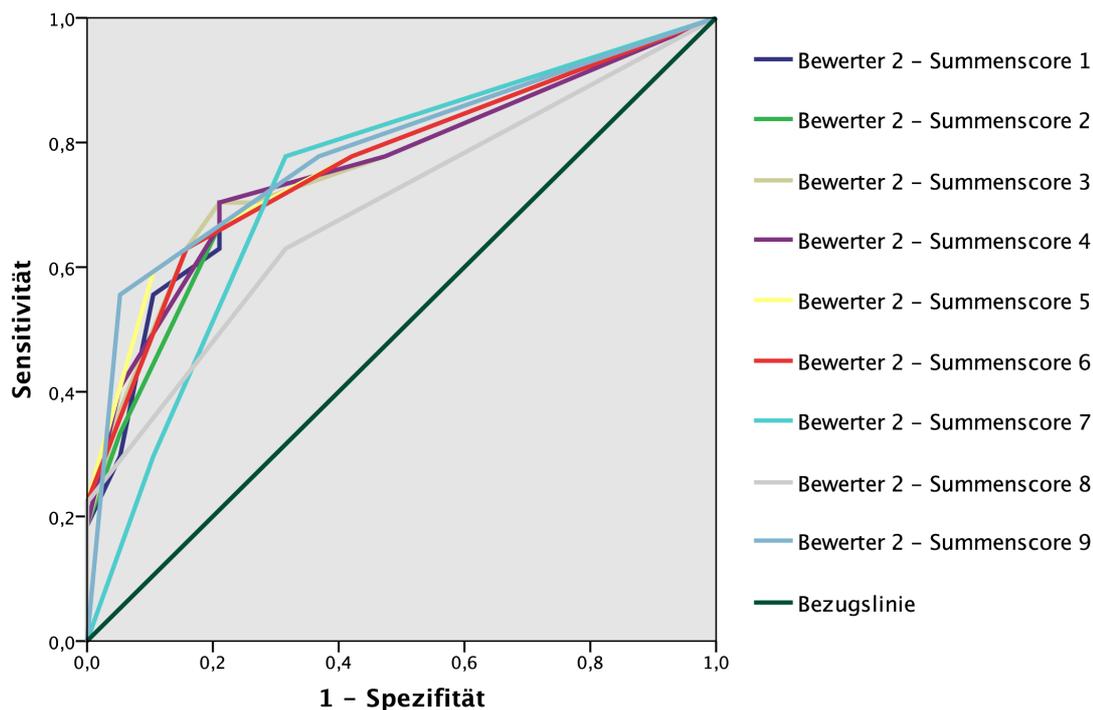


Abbildung 22. ROC-Analyse Ver kalkungen (Bewerter 2). Für Aufschlüsselung der Summscores siehe Tabelle 3.

Variablen für Testergebnis	Fläche unter der Kurve (AUC)	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Summscore 1	0,758	0,071	0,003	0,619	0,898
Summscore 2	0,755	0,072	0,003	0,615	0,896
Summscore 3	0,763	0,071	0,003	0,625	0,901
Summscore 4	0,763	0,070	0,003	0,625	0,901
Summscore 5	0,776	0,068	0,002	0,642	0,910
Summscore 6	0,767	0,070	0,002	0,630	0,904
Summscore 7	0,737	0,077	0,007	0,586	0,888
Summscore 8	0,692	0,077	0,028	0,541	0,843
Summscore 9	<b>0,787</b>	<b>0,068</b>	<b>0,001</b>	<b>0,654</b>	<b>0,919</b>

Tabelle 5. AUCs der ROC-Kurven für Bewerter 2. Aufschlüsselung der Summscores – siehe Tabelle 3. In fettgedruckt hervorgehoben: Summscore mit der größten AUC.

#### 4.4.2. Zusammenhang von Verkalkungen und anderen Charakteristika

##### 4.4.2.1. Verkalkungen und Erosionen

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Verkalkungen und Erosionen ergab keine relevante Korrelation, weder in der CPPD- noch in der Kontrollgruppe. Für Bewerter 1 zeigten sich Korrelationskoeffizienten von 0,082 ( $p = 0,739$ ) in der Kontrollgruppe und 0,139 ( $p = 0,488$ ) in der Fallgruppe. Bei Bewerter 2 ergaben sich Korrelationskoeffizienten von 0,010 ( $p = 0,969$ ) in der Kontrollgruppe und 0,102 ( $p = 0,613$ ) in der Fallgruppe.

##### 4.4.2.2 Verkalkungen und carpalen Fehlstellungen

Die im Abschnitt 3.6.2.3. beschriebenen Berechnungen bzgl. Des Zusammenhangs zwischen Verkalkungen des Lig. Scapholunare und der scapholunären Dissoziation ergaben die in der Tabelle 6 dargestellten Ergebnisse. Die Tabelle zeigt, dass diese spezifische Bandverkalkung weder mit der scapholunären Dissoziation noch mit der scaphoidalen Rotationssubluxation mehr als milde korreliert. Der relativ gesehen größte positive Zusammenhang konnte zwischen Verkalkungen des scapho-lunären Bandapparates und der scapholunären Dissoziation bei alleiniger Betrachtung des CPPD-Patientenkollektivs gezeigt werden – auch wenn der Korrelationskoeffizient nach Spearman bei beiden CT-Bewertern unter 0,5 blieb und damit nur ein schwacher Zusammenhang aufgezeigt werden konnte.

Rater			Verkalkungen Lig. Scapholunare / scapholunäre Dissoziation	Verkalkungen Lig. Scapholunare / scaphoidale Subluxation
Bewerter 1	Alle (n=46)	Rho	0,186 ( $p=0,215$ )	-0,064 ( $p=0,674$ )
	CPPD (n=27)	Rho	0,261 ( $p=0,188$ )	-0,089 ( $p=0,666$ )
	Kontroll (n=19)	Rho	-0,082 ( $p=0,740$ )	-0,263 ( $p=0,276$ )
Bewerter 2	Alle (n=46)	Rho	0,309 ( $p=0,037$ )	-0,029 ( $p=0,849$ )
	CPPD (n=27)	Rho	0,323 ( $p=0,101$ )	-0,019 ( $p=0,927$ )
	Kontroll (n=19)	Rho	0,172 ( $p=0,481$ )	0,034 ( $p=0,889$ )

**Tabelle 6. Korrelation von Verkalkungen und carpalen Fehlstellungen.** Rho = Korrelationskoeffizient nach Spearman.

#### 4.4.3. Arthrosemuster

In der folgenden Tabelle (Tabelle 7) sind die Ergebnisse der Analyse des Arthroseusters dargestellt.

Bewerter			SL- Diss./ scaph. Sublux.	SL-Diss. / STT- Arthrose	SL-Diss / SR- Arthrose	Scaph. Sublux. / STT- Arthrose	Scaph. Sublux. / SR- Arthrose
Bewerter 1	Alle (n=46)	Rho	0,398 (p=0,007)	0,197 (p=0,189)	0,432 (p=0,003)	-0,043 (p=0,781)	0,482 (p=0,001)
	CPPD (n=27)	Rho	0,147 (p=0,475)	-0,042 (p=0,834)	0,245 (p=0,227)	-0,365 (p=0,067)	0,242 (p=0,243)
	Kontroll (n=19)	Rho	<b>0,784</b> <b>(p≤0,001)</b>	<b>0,529</b> <b>(p=0,020)</b>	<b>0,692</b> <b>(p=0,001)</b>	0,386 (p=0,102)	<b>0,881</b> <b>(p≤0,001)</b>
Bewerter 2	Alle (n=46)	Rho	0,417 (p=0,004)	0,288 (p=0,052)	0,330 (p=0,027)	0,141 (p=0,357)	0,415 (p=0,005)
	CPPD (n=27)	Rho	0,255 (p=0,209)	0,265 (p=0,181)	0,167 (p=0,415)	-0,071 (p=0,730)	0,262 (p=0,205)
	Kontroll (n=19)	Rho	<b>0,676</b> <b>(p=0,001)</b>	0,319 (p=0,183)	0,444 (p=0,057)	0,452 (p=0,052)	<b>0,606</b> <b>(p=0,006)</b>

**Tabelle 7. Arthrosemuster.** Rho = Korrelationskoeffizient nach Spearman. SL-Diss. = scapholunäre Dissoziation. Scaph. Sublux. = scaphoidale Subluxation. STT = scapho-trapezio-trapezoidales Gelenk. SR = scaphoradial. Markierung der Magnitude der Korrelation: Rho ≥ 0,50 in **rot**; Rho ≥ 0,70 in **rot** und **fettgedruckt**.

Die Tabelle zeigt, dass insgesamt die Fehlstellungen der Handwurzelknochen (scapholunäre Dissoziation und scaphoidale Rotationssubluxation) keine ausnehmend starke Assoziation zu STT- bzw. scaphoradialen Arthrosen zeigten. Ein gewisser Zusammenhang konnte hingegen zwischen den Fehlstellungen untereinander gezeigt werden. Interessanterweise unterschieden sich die Magnituden der Assoziation zwischen scapho-lunärer Dissoziation und scaphoidaler Rotationssubluxation deutlich zwischen CPPD- und Kontrollgruppe (0,147 vs. 0,784 für Rater 1 und 0,255 vs. 0,676 für Rater 2). Eine ähnliche Beobachtung kann für den Zusammenhang zwischen Rotationssubluxation und scapho-radialer Arthrose

angestellt werden (0,242 vs. 0,881 für Bewerter 1 und 0,262 vs. 0,606 für Bewerter 2). Ebenso interessant ist, dass in unserer Studienpopulation insgesamt keine höhergradige Assoziation zwischen scapholunären Dissoziationen und STT-Arthrosen gezeigt werden konnte – eine Ausnahme hiervon stellt die Kontrollgruppe in den Bewertungen von Bewerter 1 dar, mit einem Rho von 0,529 zumindest eine moderate Assoziation gezeigt werden konnte. In unserer Studienpopulation ließ sich bei keinem der Bewerter und in keiner der Subgruppen eine mehr als geringe Assoziation zwischen scaphoidaler Rotationssubluxation und STT-Arthrose. Bei Betrachtung der CPPD-Gruppe allein fällt zudem auf, dass für keine der zuvor angenommenen positiven Zusammenhänge ein Rho über 0,30 gezeigt werden konnte.

#### 4.5. Inter-Rater Reliabilität und Sensitivität und Spezifität

Zur Ermittlung der Inter-Rater Reliabilität wurden Cohens Kappa-Werte errechnet. Die Übereinstimmung zwischen den beiden CT-Bewertern ergab ein Kappa von 0,91 und damit eine exzellente Übereinstimmung (Kreuztabelle – siehe Tabelle 8).

		Diagnose CPPD (CT-Bewerter 2)		Gesamt
		Nein	Ja	
Diagnose CPPD (CT-Bewerter 1)	Nein	24	2	26
	Ja	0	20	20
Gesamt		24	22	46

**Tabelle 8. Kreuztabelle Diagnose CT-Bewerter.**

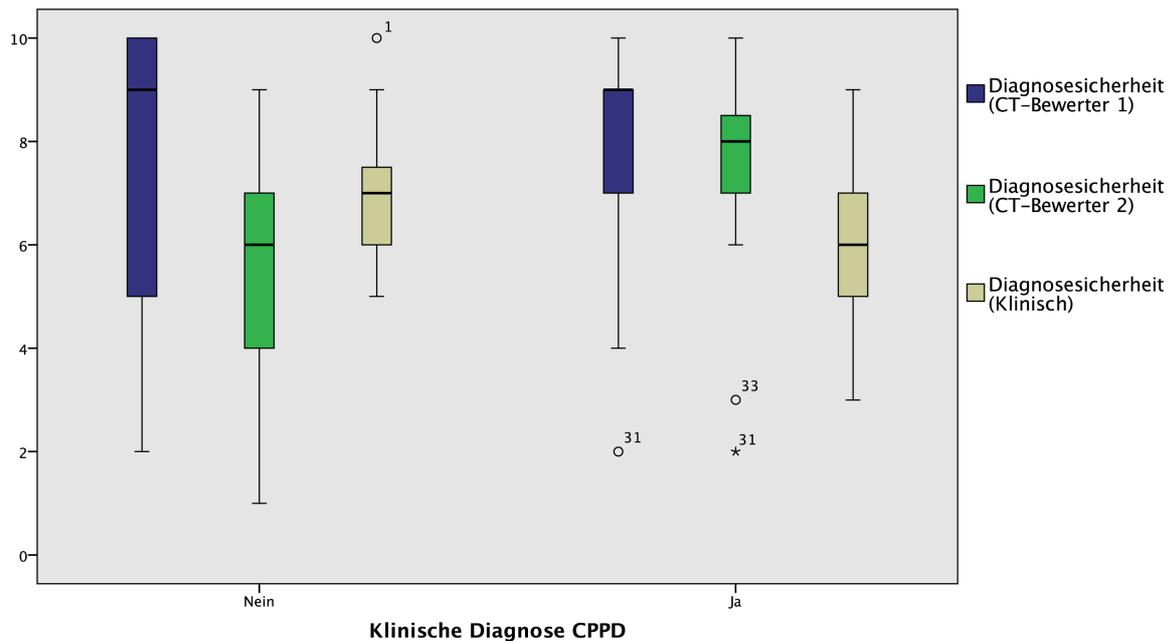
Die Übereinstimmung der CT-Bewerter mit der klinischen Diagnose wurde zunächst einzeln errechnet und ergab für Bewerter 1 ein Kappa von 0,62 und für Bewerter 2 ein Kappa von 0,53. Eine Berechnung der Übereinstimmung zwischen CT-Diagnose und klinischer Diagnose unter Ausschluss der Fälle in denen keine Übereinstimmung zwischen den CT-Bewertern bestand (n=2) ergab ein Kappa von 0,60 was einer moderaten Übereinstimmung entspricht (Kreuztabelle – siehe Tabelle 9).

		Klinische Diagnose CPPD		Gesamt
		Nein	Ja	
Diagnose CPPD (beide CT- Bewerter)	Nein	16	8	24
	Ja	1	19	20
Gesamt		17	27	44

**Tabelle 9. Kreuztabelle CT- und klinische Diagnose.** Exkludiert wurden Fälle, in denen keine Übereinstimmung zwischen den beiden CT-Bewertern bestand.

Die Übereinstimmung der beiden CT-Bewerter bei den zuvor dichotomisierten Einzelbewertungen können dem Anhang (siehe 7.4. – Tabellenanhang) entnommen werden. Es zeigte sich pro Lokalisation im Durchschnitt bei 41,2 von 46 Bewertung (89,6%, Range = 71,7% - 100%) eine Übereinstimmung zwischen den beiden CT-Bewertern.

Zudem wurde die Diagnosesicherheit in Bezug auf die endgültige Diagnose sowohl der beiden CT-Rater als auch der klinischen Einschätzung untersucht – die Ergebnisse sind in der Abbildung 23 und in der Tabelle 10 dargestellt. Diese Gegenüberstellung zeigt, dass sowohl in der Kontroll- als auch in der CPPD-Gruppe die mediane Diagnosesicherheit sowohl der beiden CT-Bewerter, als auch der klinischen Bewerterin insgesamt in der sichereren Hälfte (>5) der Konfidenzskala (0-10) lag. In der Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bewertern – die mediane Sicherheit der klinischen Diagnose lag bei 7/10, die der CT-Diagnose bei 9 bzw. 6/10. In der CPPD-Gruppe hingegen zeigten sich deutlichere und auch statistisch signifikante Unterschiede in der medianen Diagnosesicherheit. Während die Diagnosesicherheit der klinischen Bewerterin mit 6/10 in dieser Gruppe etwas niedriger lag als in der Kontrollgruppe lag die Sicherheit der CT-Bewerter mit 8 bzw. 9/10 höher als in der Kontrollgruppe.



**Abbildung 23. Diagnosesicherheit.** Boxplot-Diagramm der Diagnosesicherheiten aller Rater. Linke Gruppierung = Kontrollgruppe. Rechte Gruppierung = CPPD-Gruppe. Y-Achse = Diagnosesicherheit in Punkten (0-10). Einzelne Punkte = Ausreißer, Studien-ID der Patienten mit angegeben.

Gruppe	Bewerter	Median	SD	Perzentile			p-Wert
				25.	50.	75.	
Kontroll- gruppe (n=19)	CT 1	9	3,061	4	9	10	0,597
	Klin.	7	2,136	6	7	8	
	CT 2	6	1,393	4	6	7	0,063
	Klin.	7	2,136	6	7	8	
CPPD- Gruppe (n=27)	CT 1	<b>9</b>	1,960	7	9	9	0,001
	Klin.	6	1,553	5	6	7	
	CT 2	<b>8</b>	1,762	7	8	9	0,003
	Klin.	6	1,553	5	6	7	

**Tabelle 10. Verteilung der Diagnosesicherheit.** CT 1 = Diagnosesicherheit CT-Bewerter 1 (TD). CT 2 = Diagnosesicherheit CT-Bewerter 2 (ZK). Klin. = Klinische Diagnosesicherheit (SH). Statistisch signifikant höhere mediane Diagnosesicherheit durch Fettschrift hervorgehoben.

Darüber hinaus wurden die Sensitivität und die Spezifität der CT der klinischen Diagnose als Referenzstandard errechnet. Die beiden Kreuztabellen, die die Grundlage dieser Analyse bildeten, sind in der Folge dargestellt (siehe Tabellen 11 und 12):

		Klinische Diagnose CPPD		Gesamt
		Nein	Ja	
Diagnose CPPD CT-Bewerter 1	Nein	18	8	26
	Ja	1	19	20
Gesamt		19	27	46

**Tabelle 11. Kreuztabelle klinische Diagnose und CT-Bewerter 1.**

		Klinische Diagnose CPPD		Gesamt
		Nein	Ja	
Diagnose CPPD CT-Bewerter 2	Nein	16	8	24
	Ja	3	19	22
Gesamt		19	27	46

**Tabelle 12. Kreuztabelle klinische Diagnose und CT-Bewerter 2.**

Aus diesen Tabellen ergaben sich für Bewerter 1 eine Sensitivität von 0,704 und eine Spezifität von 0,947 und für Bewerter 2 ebenfalls eine Sensitivität von 0,704 und eine Spezifität von 0,842. Der positive und negative prädiktive Wert war 0,950 und 0,692 für Bewerter 1 und 0,864 und 0,667 für Bewerter 2. Die positiven und negativen Likelihood Ratios waren 13,283 und 0,312 für Bewerter 1 und 4,456 und 0,351 für Bewerter 2.

## **5. Diskussion**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals systematisch die CT-Morphologie der CPPD Handgelenksarthropathie analysiert und verwandten Erkrankungen gegenübergestellt. Als neue und spezifische Marker konnten Verkalkungen des Bandapparates der Handwurzel indentifiziert werden.

### **5.1. Patientenkollektiv**

Die Geschlechtsverteilung der Patienten unserer Studie war in beiden Gruppen gleich. Das durchschnittliche Alter lag in der CPPD-Gruppe mit 68,1 Jahren über dem in der Kontrollgruppe (60,8 Jahre). Dieses ist wichtig in Hinblick auf die epidemiologischen Beobachtungen der im Alter stark zunehmenden Prävalenz von Knorpelverkalkungen [8] und muss bei der Interpretation der entsprechenden Daten berücksichtigt werden.

Als Alleinstellungsmerkmal unserer Studie hervorzuheben ist, dass die Prävalenzen radiographischer Merkmale der CPPD erstmals denen einer nicht-gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt wurden – diese litten an einer Reihe anderer, teils degenerativer, teils entzündlicher Gelenkerkrankungen, wie etwa der rheumatoiden Arthritis, der Polyarthrose oder der Hämochromatose. Auf diesem Wege war es möglich eine Reihe etablierter radiographischer Charakteristika der CPPD als nicht hochspezifisch für diese Erkrankung zu identifizieren, wie im Weiteren dargelegt werden soll.

### **5.2. Radiologische Charakteristika**

#### **5.2.1. Arthrosemuster und carpale Fehlstellungen**

Arthrotische Veränderungen in STT- und radiocarpalem Gelenk gelten als typische Pathologien im Rahmen der CPPD, während Gelenke mit hoher mechanischer Belastung, wie etwa das Daumensattelgelenk eher ausgespart bleiben [38]. In den von uns untersuchten Patienten konnten wir dies nicht reproduzieren – tatsächlich war die Arthrose des Daumensattelgelenks die häufigste beobachtete Arthrose und in der CPPD-Gruppe sogar häufiger als in der Kontrollgruppe. Die als zentraler Teil

der CPPD-Arthropathie beschriebene Verschmälerung des scapho-radialen Gelenkspaltes wurde auch in unserem Patientenkollektiv beobachtet, jedoch nicht bedeutend mehr als in der Kontrollgruppe (12% vs. 11%) - gleiches gilt für die STT-Arthrose (17% und 14% vs. 22% und 21%).

Als Grundlage des typischen Arthroseusters im Rahmen der CPPD wird angenommen, dass Kristallablagerungen im Bandapparat zu einer veränderten Stellung der Handwurzelknochen und durch die auf diese Weise veränderte Biomechanik zum typischen Arthrosemuster führen. Unsere auf Basis dieser Hypothese angestellte Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Verkalkungen des Lig. scapholunare und einer scapholunären Dissoziation bzw. einer scaphoidalen Rotationssubluxation konnte jedoch keine höhergradige Assoziation zeigen. Hieraus lässt sich schließen, dass der Mechanismus, der zur Insuffizienz des scapholunären Bandes führt, komplexer ist als ein reiner Elastizitätsverlust durch Kalzifizierung und dass vielmehr ein komplexer Entzündungsprozess anzunehmen ist. Untermauert wird dies durch die Tatsache, dass weder die scapholunäre Dissoziation, noch die scaphoidale Subluxation in unserer CPPD-Gruppe häufiger beobachtet wurden als in der Kontrollgruppe. Auch die Hypothese, dass eine Radialmigration des Scaphoids die Grundlage der STT-Arthrose bildet konnte in unserem Patientenkollektiv nicht bestätigt werden.

Aus diesen Daten lässt sich schließen, dass die CPPD-typischen arthrotischen Veränderungen nicht dazu geeignet sind, zuverlässig zwischen CPPD-assoziierten und anderen Gelenkerkrankungen zu unterscheiden, und dass ihr Wert in der radiologischen Diagnostik möglicherweise überdacht werden muss. Trotz der eingeschränkten Aussagekraft unserer Daten aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs werfen die Ergebnisse dieser Studie weitere Fragen über den Pathomechanismus der CPPD Arthropathie auf, deren Beantwortung weiterer Studien bedarf.

### **5.2.2. Hakenosteophyten**

Der Stellenwert von hakenförmigen Osteophyten in der Diagnostik der CPPD bleibt kontrovers. In unserem Patientenkollektiv waren Hakenosteophyten insgesamt ein seltenes Merkmal, welches in der CPPD-Gruppe nicht häufiger beobachtet wurde als

in der Kontrollgruppe. Hierzu muss allerdings ergänzt werden, dass manche Autoren (z.B. Freyschmidt [30]) die Handgelenksarthropathie, die mit der Hämochromatose einhergeht, als sekundäre CPPD bezeichnen. Im Rahmen unserer Studie wurde der Patient mit Hämochromatose durch die klinische Bewerterin der Kontrollgruppe zugeordnet – dieser zeigte allerdings keine Hakenosteophyten.

### **5.2.3. Verkalkungen**

Verkalkungen des hyalinen und Faserknorpels gelten als zentralstes Merkmal der CPPD. Auch in unserer Studienpopulation konnten wir die Verkalkungen des Discus articularis ulnae als typisches Merkmal der CPPD bestätigen. Darüber hinaus konnten wir Knorpelverkalkungen im scapholunären Gelenk in 44% der CPPD-Patienten (vs. 18% in der Kontrollgruppe) zeigen. Dieses Merkmal ist bisher noch nicht als Charakteristikum der CPPD beschrieben, was darin begründet liegen dürfte, dass der scapholunäre Gelenkspalt in der konventionellen Projektionsradiographie weitgehend überlagert ist, sodass Verkalkungen an dieser Lokalisation bisher keine Beachtung fanden. Diese fehlende Kapazität der Projektionsradiographie die intracarpalen Gelenke überlagerungsfrei darzustellen ist mit großer Wahrscheinlichkeit auch der Grund dafür, dass der Bandapparat der Handwurzel bisher wenig Beachtung bei der Suche nach Verkalkungen im Rahmen der CPPD gefunden hat. Ausgenommen hiervon ist das lunotriquetrale Gelenk, welches auch in einer Routine-AP Aufnahme in der Regel überlagerungsfrei abgebildet ist, und welches als Prädilektionsstelle für CPP-Ablagerungen bereits durch Yang et al. etabliert werden konnte [39]. Ergänzend hierzu konnten wir im Rahmen dieser Studie zeigen, dass auch andere Ligamente der Handwurzel, allen voran das scapholunäre Band häufig von der Ablagerung von Calciumphosphaten betroffen sind. Tatsächlich zeigten sich bei keinem der untersuchten Merkmale ein größerer Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe (76% vs. 18%). Etwas weniger deutlich, aber dennoch bemerkenswert waren die Unterschiede in der Häufigkeit von Bandverkalkungen im Bereich des STT-Gelenks, sowie des hamato-capitalen Gelenks.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass im Rahmen dieser Arbeit jede Form von Knorpel-, Band- und Kapselverkalkungen als Ausdruck von Ablagerung von CPP-Kristallen angenommen wurde. Da dies nicht durch mikroskopischen Kristallnachweis untermauert werden konnte, bleibt die Annahme spekulativ. Nicht nur CPP-Kristalle, sondern auch basische Calciumverbindungen (BCP), z.B. Hydroxyapatit, können verschiedenen Arten der Kristallinduzierten (Peri-) Arthritis zugrunde liegen [58]. Als Beispiele hierfür seien das sogenannte Milwaukee-Schulter-Syndrom als nicht-inflammatorische Variante der BCP-Arthropathie [59] sowie die akute calcifizierende Periarthritis (ACP) genannt [60]. Während erstere fast ausschließlich die Schultern betrifft, kann letztere neben Schulter und Hüfte auch an der Hand auftreten und dort eine akute Monoarthritis hervorrufen, die klinische Ähnlichkeit mit der CPP-Arthritis haben kann [61]. Radiologisch unterscheidbar sind die beiden Entitäten dadurch, dass die ACP praktisch exklusiv die Sehnen betrifft [62] während die Kalkablagerungen bei der CPPD wie bereits ausführlich beschrieben eher im hyalinen und Faserknorpel sowie dem Bandapparat zu finden sind, und typischerweise mit arthrotischen Veränderungen und subchondraler Zystenbildung einhergehen, welche im Rahmen einer ACP kaum beobachtet werden [60]. Ein zur Differenzierung zwischen diesen beiden Krankheiten geeignetes Charakteristikum ist zudem die Tatsache, dass die im Rahmen der ACP darstellbaren Kalzifizierungen reversibel sind [62].

#### **5.2.4. Erosionen**

Erosionen sind bisher nicht als radiographisches Merkmal der CPPD beschrieben. Dies liegt vermutlich zumindest zum Teil daran, dass Aufhellungen in der Projektionsradiographie oftmals als Zysten interpretiert werden [63]. In unserer Testpopulation wurden Erosionen der Hand in beiden Gruppen beobachtet. Dies ist durch die Tatsache erklärbar, dass sich die Kontrollgruppe nicht aus gesunden Probanden, sondern aus Patienten mit anderen rheumatisch-entzündlichen und damit zum Teil auch erosiv verlaufenden Erkrankungen zusammensetzte. Aus diesen Daten lässt sich damit schließen, dass der im Rahmen der CPPD ablaufende Entzündungsprozess zumindest zum Teil auch ossär destruierend abzulaufen scheint. So sahen wir z.B. Erosionen an verkalkten Bändern. Eine direkte Korrelation zwischen dem Auftreten von Verkalkungen und Erosionen konnte jedoch nicht

nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Erkenntnis kann spekuliert werden, dass der Entstehungsmechanismus der von uns gefundenen Erosionen eher Parallelen zur erosiven Osteoarthrose als z.B. zur Gicht aufweist. Zur Untermauerung dieser These bedarf es allerdings weiterführender Studien.

#### **5.2.5. Zysten**

Subchondrale Zysten gelten schon lange als zentrales Merkmal der CPPD – als wichtigste Prädilektionsstellen gelten hauptsächlich das Os scaphoideum und Os lunatum [43]. In unserer Studienpopulation waren zystische Veränderungen im Os scaphoideum in beiden Gruppen gleich häufig (jeweils 38%). Zysten im Os lunatum wurden in der Kontrollgruppe sogar fast doppelt so häufig (24% vs. 44%) beobachtet. Auch abseits dieser vorbeschriebenen Merkmale ergab sich aus den Ergebnissen der quantitativen Analyse kein offensichtliches Muster zystischer Veränderungen, anhand dessen eine Unterscheidung zwischen CPPD- und Kontrollgruppe möglich erschien. Hieraus kann geschlossen werden, dass die veränderte carpale Biomechanik, die die Grundlage dieser zystischen Veränderungen bildet, nicht spezifisch für die CPPD ist.

#### **5.2.6. Grenzwertoptimierungsanalyse**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob eine bestimmte Kombination von Parametern identifizierbar ist, die eine verlässliche Unterscheidung zwischen Patienten mit CPPD und anderen Arthritiden zulässt. Die mit dieser Absicht mittels der Grenzwertoptimierungsanalyse getestete Kombination aus in der Literatur etablierten Parametern erwies sich als nicht geeignet, da die AUCs mit 0,675 für Bewerter 1 bzw. 0,619 für Bewerter 2 nahe 0,5 und damit die Trefferwahrscheinlichkeit des Summenscores relativ nahe der Ratewahrscheinlichkeit lagen.

Die Testung von Parametern, die in der quantitativen Analyse dieser Studie als CPPD-typisch identifiziert wurden, ergab ein anderes Bild. Auch wenn keine Einigkeit zwischen den Bewertern bzgl. der optimalen Kombination von Parametern zur Identifizierung der CPPD bestand, zeigte sich in allen Fällen eine größere Fläche unter Kurve als bei der Analyse der etablierten Parameter.

Auch wenn kein formaler Score für die Diagnostik der CPPD aus diesen explorativen Daten ableitbar war, unterstreichen die Ergebnisse doch die bislang nicht erkannte Wichtigkeit von Bandverkalkungen in der Diagnostik der CPPD. Die CT erlaubt den sicheren Nachweis dieser Verkalkungen.

### **5.3. Inter-Reader Reliabilität**

Die CT zeigte in unserer Analyse mit einer Sensitivität von 0,704 und einer Spezifität von 0,947 bzw. 0,842 insgesamt eine hohe diagnostische Präzision. Diese Werte sind natürlich vorbehaltlich der Tatsache, dass die Prüfung nicht gegen den Goldstandard, sondern gegen den in dieser Studie genutzten klinischen Referenzstandard erfolgte. Auch die Übereinstimmung der beiden CT-Bewerter in Bezug auf die Diagnose war trotz unterschiedlicher Grade an Erfahrung in der CT-Diagnostik mit einem Kappa von 0,91 exzellent. Auch die Übereinstimmung in Bezug auf den Ausprägungsgrad einzelner Merkmale war mit 89,6% hoch – dieses kann auch auf die Erstellung eines Atlas' vor der Durchführung der Bewertungen zurückgeführt werden.

### **5.4. Referenzstandard**

Als ein wichtiger methodischer Schwachpunkt dieser Arbeit muss der verwendete Referenzstandard genannt und diskutiert werden. Der von der EULAR vor kurzem (2011) bestätigte Goldstandard für die Diagnose der CPPD ist der Nachweis von Calciumpyrophosphatdihydratkristallen in einer Knorpelbiopsie bzw. in der Synovialflüssigkeit eines betroffenen Gelenks [6]. Statt auf Basis des Kristallnachweises wurde im Rahmen dieser Studie die Diagnose retrospektiv anhand von aus der Routinedokumentation entnommenen klinischen und paraklinischen Informationen gestellt. Diese Art der Diagnosestellung birgt ein auf der Hand liegendes Risiko der Subjektivität. Zudem stellt die ungewöhnliche Bewertungssituation der klinischen Bewerterin (reines Aktenstudium statt direkter Kontakt zum Patienten, ggf. für eine größere diagnostische Sicherheit fehlende Laborparameter) ein mögliches Hindernis für maximale diagnostische Präzision dar. Einen Hinweis hierauf bietet zudem die etwas niedrigere Diagnosesicherheit der klinischen Bewerterin.

Dennoch bleibt zu bemerken, dass diese Daten Fragen darüber aufwerfen, warum der direkte Kristallnachweis scheinbar gerade im Bereich der Hand so selten eingesetzt wird – im Rahmen unserer Studie zum Beispiel nur in 4 von 46 Fällen. Eine Ursache hierfür mag darin zu finden sein, dass auch bei vorhandenem Erguss im Sinne einer akuten Arthritis an dieser Lokalisation oftmals kein Punktat gewonnen werden kann. Auch wenn keine größeren Studien zu Misserfolgsraten von Gelenkpunktionen vorliegen, so findet man doch sowohl in unserem Patientenkollektiv (lediglich 2 von 4 Handgelenkpunktionen erfolgreich) als auch in älteren Studien (z.B. Resnick et al. [43]: lediglich 11 von 18 Handgelenkpunktionen erfolgreich) Hinweise darauf, dass dieses Verfahren im klinischen Alltag nicht in jedem Fall ein erfolgversprechendes diagnostisches Verfahren darstellt. Hinzu kommt, dass die Mehrzahl der CPPD Patienten nicht das typische Bild einer akuten Kristallarthritis zeigen, sondern vielmehr einen subakut bis chronischen Verlauf – demzufolge wäre sogar in der Mehrzahl der Fälle bei Vorliegen einer CPPD nicht zwingend ein punktabler Erguss erwartbar. Darüber hinaus zeigten Swan et al. in einer systematischen Literaturanalyse, dass die Reliabilität von SF-Analysen in Bezug auf den Nachweis von CPP-Kristallen deutlich weniger unumstritten ist als in Bezug auf den Nachweis von Natriumuratkristallen [64]. Besonderer Kritikpunkt hier war die teilweise alarmierend geringe Kapazität der untersuchten Labore bei der Detektion von CPP-Kristallen – in einer zugegebenermaßen etwas älteren Studie von Hasselbacher wurden nur 12% der CPP-Proben korrekt identifiziert [65].

## 6. Fazit und Ausblick

Im Rahmen dieser Studie wurde erstmals mittels Schnittbildgebung systematisch und unter Einbezug einer Vielzahl an bildmorphologischen Charakteristika das Muster der Handgelenksarthropathie der CPPD ermittelt und mit klinisch verwandten Arthropathien verglichen. So konnten Bandverkalkungen des Carpus als neues und spezifisches morphologisches Charakteristikum der CPPD-Handgelenksarthropathie identifiziert werden. Diese sind mit partieller Ausnahme des Lig. lunotriquetrale in der herkömmlichen projektionsradiographischen Diagnostik bisher nur unzureichend darstellbar. In der Grenzwertoptimierungsanalyse zeigten sich zudem die neu identifizierten ligamentären Verkalkungen in ihrer diagnostischen Präzision den in der Literatur vorbeschriebenen Charakteristika überlegen. Als mögliches neues Merkmal der CPPD-Handgelenksarthropathie konnte das Auftreten von Erosionen ermittelt werden. In der Literatur identifizierte Hypothesen zu den biomechanischen Pathomechanismen der CPPD-Arthropathie konnten in unserer Studienpopulation empirisch nicht bestätigt werden.

Die Inter-Rater-Reliabilität der CT bei der Frage nach CPPD war exzellent. Die Strahlenexposition der Methode ist zudem gering. Die CT ist somit sehr gut geeignet, das etablierte diagnostische Vorgehen bei unklarer Handarthropathie als weiteres Routineverfahren zu ergänzen.

Zur Überprüfung und zur Verifikation der Erkenntnisse dieser explorativen Studie an einem relativ kleinen Patientenkollektiv sollte sich eine prospektive Studie mit dem Nachweis von CPP-Kristallen als Referenzstandard anschließen.

## 7. Anhang

### 7.1. Abkürzungsverzeichnis

ACP	Akute kalzifizierende Periarthritis
AUC	area under the curve = Fläche unter der Kurve
ANK	progressive ankylosis gene (mouse)
ANKH	Humanes Homolog des ANK-Gens
BCP	Basischer Calciumphosphatverbindungen
CMC	Carpometacarpal(-gelenk)
CPP	Calciumpyrophosphat(-dihydrat)
CPPD	Calciumpyrophosphat(-dihydrat) Ablagerungserkrankung
CT	Computertomographie
EULAR	European League Against Rheumatism
MCP	Metacarpophalangeal(-gelenk)
NALP3	Nacht Domain-, Leucine-Rich Repeat-, und PYD-Containing Protein 3
NTPPPH	Nucleosidtriphosphatpyrophosphohydrolase
ROC	Receiver Operating Characteristic
STT	Scaohoid/Trapezium/Trapezoideum

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Scaphoradiale Arthrose in der Projektionsradiographie. ....	10
Abbildung 2. Hakenosteophyten in der Projektionsradiographie .....	11
Abbildung 3. Scapho-lunäre Dissoziation in der Projektionsradiographie. ....	13
Abbildung 4. Knorpel- und Bandverkalkungen in der Projektionsradiographie.....	14
Abbildung 5. Bewertete Regionen. ....	21
Abbildung 6. Scoringbogen.....	22
Abbildung 7. Atlas – Arthrosen.....	24
Abbildung 8. Atlas – Hakenosteophyten.....	24
Abbildung 9. Atlas – Scapholunäre Dissoziation. ....	25
Abbildung 10. Atlas – Scaphoidale Rotationssubluxation. ....	26
Abbildung 11. Atlas – Verkalkungen.....	27
Abbildung 12. Atlas – Zysten.....	27
Abbildung 13. Atlas – Erosionen.....	28
Abbildung 14. Häufigkeit Arthrosen und Hakenosteophyten. ....	35
Abbildung 15. Häufigkeit Verkalkungen.....	36
Abbildung 16. Häufigkeit Knorpelverkalkungen.....	37
Abbildung 17. Häufigkeit Band- bzw. Kapselverkalkungen.....	38
Abbildung 18. Häufigkeit Erosionen. ....	39
Abbildung 19. Häufigkeit Zysten .....	40
Abbildung 20. ROC-Analyse – etablierte Charakteristika. ....	41
Abbildung 21. ROC-Analyse Verkalkungen (Bewerter 1). ....	43
Abbildung 22. ROC-Analyse Verkalkungen (Bewerter 2). ....	45
Abbildung 23. Diagnosesicherheit. ....	50

### 7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Diagnosen Kontrollgruppe.....	32
Tabelle 2. Alters- und Geschlechtsverteilung. ....	33
Tabelle 3. Aufschlüsselung der Summenscores. ....	42
Tabelle 4. AUCs der ROC-Kurven für Bewerter 1.....	44
Tabelle 5. AUCs der ROC-Kurven für Bewerter 2.....	45
Tabelle 6. Korrelation von Verkalkungen und carpalen Fehlstellungen.....	46
Tabelle 7. Arthrosemuster.....	47
Tabelle 8. Kreuztabelle Diagnose CT-Bewerter. ....	48
Tabelle 9. Kreuztabelle CT- und klinische Diagnose. ....	49
Tabelle 10. Verteilung der Diagnosesicherheit.....	50
Tabelle 11. Kreuztabelle klinische Diagnose und CT-Bewerter 1.....	51
Tabelle 12. Kreuztabelle klinische Diagnose und CT-Bewerter 2.....	51

## 7.4. Tabellenanhang

Merkmal	Lokalisation	Fallgruppe (n=27)			Kontrollgruppe (n=19)			Übereinstimmung	
		Ja	Nein	Exkludiert	Ja	Nein	Exkludiert	Absolut	%
Arthrosen	MCP-I (1)	6	14	7	1	12	6	33	71,7
	MCP-II (2)	6	14	7	5	13	1	38	82,6
	MCP-III (3)	5	18	4	4	14	1	41	89,1
	MCP-IV (4)	2	23	2	1	17	1	43	93,5
	MCP-V (5)	0	25	2	4	14	1	43	93,5
	CMC-I (6)	16	9	2	6	10	3	41	89,1
	CMC-II (7)	0	26	1	2	16	1	44	95,7
	CMC-III (8)	1	26	1	1	16	2	43	93,5
	CMC-IV (9)	0	27	0	0	17	2	44	95,7
	CMC-V (10)	0	25	2	0	17	2	42	91,3
	Scaph.-Trapezium (11)	3	19	5	4	14	1	40	87,0
	Scaph.-Trapezoideum (12)	4	20	3	4	15	0	43	93,5
	Ham.-Cap. (13)	0	25	2	0	17	2	42	91,3
	Scaph.-Rad. (14)	3	23	1	2	17	0	45	97,8
	Lun.-Cap. (15)	2	25	0	3	15	1	45	97,8
	Ham.-Triq. (16)	1	26	0	0	17	2	44	95,7
	Lun.-Rad. (17)	2	24	1	1	17	1	44	95,7
	Lun.-Triq. (18)	0	27	0	0	19	0	46	100,0
	Rad.-Uln. (19)	4	20	3	0	15	4	39	84,8
Osteophyten	MCP-I (1)	0	25	2	0	19	0	44	95,7
	MCP-II (2)	5	26	1	3	15	1	44	95,7
	MCP-III (3)	4	21	2	1	18	0	44	95,7
	MCP-IV (4)	1	25	1	1	18	0	45	97,8
	MCP-V (5)	1	25	1	0	17	2	43	93,5
	Rad.-Uln. (19)	1	24	2	1	15	3	41	89,1
Dissoziation	Scaph.-Lun. (29)	5	21	1	3	15	1	44	95,7
Subluxation	Scaphoideum (24)	6	18	3	3	15	1	42	91,3
Knorpelverkalkungen	MCP-I (1)	1	24	2	0	16	3	41	89,1
	MCP-II (2)	0	24	3	0	17	2	41	89,1
	MCP-III (3)	0	24	3	1	18	0	43	93,5
	MCP-IV (4)	0	25	2	1	17	1	43	93,5
	MCP-V (5)	0	22	5	1	18	0	41	89,1
	CMC-I (6)	4	18	5	1	14	4	37	80,4
	CMC-II (7)	0	26	1	1	17	1	44	95,7
	CMC-III (8)	1	25	1	2	17	0	45	97,8
	CMC-IV (9)	1	23	3	0	18	1	42	91,3
	CMC-V (10)	0	23	4	0	18	1	41	89,1
	Rad.-Uln. (19)	5	17	5	1	14	4	37	80,4
	Scaph.-Lun. (29)	8	10	9	3	14	2	35	76,1
	Discus triangularis (30)	8	10	9	2	15	2	35	76,1
	Scaph.-Trap.-Trapezo. (31)	4	14	9	4	14	1	36	78,3
Cap.-Ham. (32)	2	21	4	0	18	1	41	89,1	
Lun.-Triq.-Ham.-Cap. (33)	3	18	6	3	15	1	39	84,8	
Band-/Kapsel-Verkalkungen	MCP-I (1)	4	23	0	1	17	1	45	97,8
	MCP-II (2)	6	20	1	2	17	0	45	97,8
	MCP-III (3)	4	22	1	3	16	0	45	97,8
	MCP-IV (4)	2	24	1	2	17	0	45	97,8
	MCP-V (5)	2	23	2	3	16	0	44	95,7
	CMC-I (6)	9	18	0	2	16	1	45	97,8
	CMC-II (7)	2	24	1	3	16	0	45	97,8
	CMC-III (8)	1	25	1	1	18	0	45	97,8
	CMC-IV (9)	1	25	1	2	16	1	44	95,7
	CMC-V (10)	1	25	1	0	19	0	45	97,8
	Rad.-Uln. (19)	5	18	4	1	15	3	39	84,8
	Scaph.-Lun. (29)	19	6	2	3	14	2	42	91,3
	Discus triangularis (30)	7	11	9	3	16	0	37	80,4
	Scaph.-Trap.-Trapezo. (31)	14	11	2	3	16	0	44	95,7
Cap.-Ham. (32)	12	14	1	3	16	0	45	97,8	
Lun.-Triq.-Ham.-Cap. (33)	16	10	1	3	16	0	45	97,8	
Zysten	MCP-I (1)	6	21	0	3	12	4	42	91,3
	MCP-II (2)	5	19	3	3	15	1	42	91,3
	MCP-III (3)	6	17	4	3	13	3	39	84,8
	MCP-IV (4)	4	18	5	2	15	2	39	84,8
	MCP-V (5)	3	21	3	2	15	2	41	89,1
	CMC-I (6)	5	19	3	4	14	1	42	91,3
	CMC-II (7)	1	25	1	1	14	4	41	89,1
	CMC-III (8)	0	25	2	1	16	2	42	91,3
	CMC-IV (9)	0	27	0	0	17	2	44	95,7
	CMC-V (10)	0	26	1	0	18	1	44	95,7

	Ulna (28)	6	16	5	2	15	2	39	84,8
	Trapezium (20)	7	17	3	4	14	1	42	91,3
	Trapezoideum (21)	5	20	2	4	13	2	42	91,3
	Capitatum (22)	10	12	5	11	6	2	39	84,8
	Hamatum (23)	3	23	1	3	14	2	43	93,5
	Scaphoideum (24)	8	13	6	6	10	3	37	80,4
	Lunatum (25)	6	19	2	8	10	1	43	93,5
	Triquetrale/Pisiforme (26)	6	17	4	6	13	0	42	91,3
Radius (27)	4	21	2	4	13	2	42	91,3	
<b>Erosionen</b>	MCP-I (1)	5	21	1	5	11	3	42	91,3
	MCP-II (2)	3	17	7	7	11	1	38	82,6
	MCP-III (3)	5	17	5	5	11	3	38	82,6
	MCP-IV (4)	2	23	2	5	12	2	42	91,3
	MCP-V (5)	3	20	4	5	10	4	38	82,6
	CMC-I (6)	6	16	5	3	15	1	40	87,0
	CMC-II (7)	3	17	7	4	11	4	35	76,1
	CMC-III (8)	2	23	2	4	11	4	40	87,0
	CMC-IV (9)	2	22	3	7	12	0	43	93,5
	CMC-V (10)	0	25	2	3	14	2	42	91,3
	Ulna (28)	5	14	8	4	10	5	33	71,7
	Trapezium (20)	8	11	8	4	10	5	33	71,7
	Trapezoideum (21)	9	15	3	7	11	1	42	91,3
	Capitatum (22)	12	11	4	7	8	4	38	82,6
	Hamatum (23)	5	15	7	6	12	1	38	82,6
	Scaphoideum (24)	10	9	8	8	8	3	35	76,1
	Lunatum (25)	5	14	8	8	8	3	35	76,1
	Triquetrale/Pisiforme (26)	8	13	6	5	10	4	36	78,3
Radius (27)	3	19	5	5	12	2	39	84,8	

## 7.5. Literaturverzeichnis

1. Felson, D.T., et al., *The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study*. J Rheumatol, 1989. **16**(9): p. 1241-5.
2. Martel, W., et al., *Further observations on the arthropathy of calcium pyrophosphate crystal deposition disease*. Radiology, 1981. **141**(1): p. 1-15.
3. Kohn, N.N., et al., *The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the "pseudogout syndrome". II. Identification of crystals*. Ann Intern Med, 1962. **56**: p. 738-45.
4. McCarty, D.J., *Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease--1975*. Arthritis Rheum, 1976. **19 Suppl 3**: p. 275-85.
5. Fuerst, M., [Chondrocalcinosis. Clinical impact of intra-articular calcium phosphate crystals]. Z Rheumatol, 2014. **73**(5): p. 415-9.
6. Zhang, W., et al., *European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(4): p. 563-70.
7. Salaffi, F., et al., *Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study*. Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(6): p. 819-28.
8. Wilkins, E., et al., *Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly*. Ann Rheum Dis, 1983. **42**(3): p. 280-4.
9. O'Duffy, J.D., *Clinical studies of acute pseudogout attacks: comments on prevalence, predispositions, and treatment*. Arthritis Rheum, 1976. **19 Suppl 3**: p. 349-52.
10. Rosenthal, A., *Pseudogout: Presentation, Natural History, And Associated Conditions*, in *Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout and Apatite*

- Associated Syndromes*, R. Wortmann, et al., Editors. 2006, Taylor & Francis Group: New York. p. 99-116.
11. Masuda, I., K. Ishikawa, and G. Usuku, *A histologic and immunohistochemical study of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease*. Clin Orthop Relat Res, 1991(263): p. 272-87.
  12. Tenenbaum, J., et al., *Comparison of phosphohydrolase activities from articular cartilage in calcium pyrophosphate deposition disease and primary osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 1981. **24**(3): p. 492-500.
  13. Rachow, J.W. and L.M. Ryan, *Adenosine triphosphate pyrophosphohydrolase and neutral inorganic pyrophosphatase in pathologic joint fluids. Elevated pyrophosphohydrolase in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease*. Arthritis Rheum, 1985. **28**(11): p. 1283-8.
  14. Ho, A.M., M.D. Johnson, and D.M. Kingsley, *Role of the mouse ank gene in control of tissue calcification and arthritis*. Science, 2000. **289**(5477): p. 265-70.
  15. Rosenthal, A.K., et al., *The progressive ankylosis gene product ANK regulates extracellular ATP levels in primary articular chondrocytes*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(5): p. R154.
  16. Dalbeth, N. and D. Haskard, *Pathophysiology of Crystal-Induced Arthritis*, in *Crystal-Induced Arthropathies: gout, Pseudogout and Apatite Associated Syndromes*, R. Wortmann, et al., Editors. 2006, Taylor & Francis Group: New York. p. 239-254.
  17. Martinon, F., et al., *Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome*. Nature, 2006. **440**(7081): p. 237-41.
  18. Williams, C.J., et al., *Autosomal dominant familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease is caused by mutation in the transmembrane protein ANKH*. Am J Hum Genet, 2002. **71**(4): p. 985-91.
  19. Pendleton, A., et al., *Mutations in ANKH cause chondrocalcinosis*. Am J Hum Genet, 2002. **71**(4): p. 933-40.

20. Jones, A.C., et al., *Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease*. Semin Arthritis Rheum, 1992. **22**(3): p. 188-202.
21. van Vulpen, L.F., et al., *The detrimental effects of iron on the joint: a comparison between haemochromatosis and haemophilia*. J Clin Pathol, 2015. **68**(8): p. 592-600.
22. Adamson, T.C., et al., *Hand and wrist arthropathies of hemochromatosis and calcium pyrophosphate deposition disease: distinct radiographic features*. Radiology, 1983. **147**(2): p. 377-81.
23. Stockman, A., L.G. Darlington, and J.T. Scott, *Frequency of chondrocalcinosis of the knees and avascular necrosis of the femoral heads in gout: a controlled study*. Ann Rheum Dis, 1980. **39**(1): p. 7-11.
24. de Lange, E.E. and T.E. Keats, *Localized chondrocalcinosis in traumatized joints*. Skeletal Radiol, 1985. **14**(4): p. 249-56.
25. Oliviero, F., et al., *Prevalence of calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in synovial fluid of patients with previously diagnosed joint diseases*. Joint Bone Spine, 2013. **80**(3): p. 287-90.
26. Neame, R.L., et al., *UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(6): p. 513-8.
27. Deane, K. and S. West, *Differential Diagnosis of Monarthritis*, in *Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout and Apatite Associates Syndromes*, R. Wortmann, et al., Editors. 2006, Taylor & Francis Group: New York. p. 135-156.
28. Canhao, H., et al., *Cross-sectional study of 50 patients with calcium pyrophosphate dihydrate crystal arthropathy*. Clin Rheumatol, 2001. **20**(2): p. 119-22.
29. Chen, L. and H.J. Schumacher, *Synovial Fluid Analysis for Identification of Crystals*, in *Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout and Apatite*

- Associated Syndromes*, R. Wortmann, et al., Editors. 2006, Taylor & Francis Group: New York. p. 169-172.
30. Freyschmidt, J., *Skeletterkrankungen: klinisch-radiologische Diagnose und Differentialdiagnose.*, in *Skeletterkrankungen: klinisch-radiologische Diagnose und Differentialdiagnose.*, U. Heilmann, Editor. 2008, Springer: Berlin, Heidelberg, New York. p. 844-851.
  31. Krimmer, H., et al., [*Post-traumatic carpal collapse (SLAC- and SNAC-wrist)--stage classification and therapeutic possibilities*]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 1997. **29**(5): p. 228-33.
  32. Steinbach, L.S., *Calcium pyrophosphate dihydrate and calcium hydroxyapatite crystal deposition diseases: imaging perspectives*. *Radiol Clin North Am*, 2004. **42**(1): p. 185-205, vii.
  33. Stabler, A., [*The pathophysiological etiological mechanism of destructive wrist joint arthropathy in pseudogout*]. *Rofo*, 1992. **156**(1): p. 73-6.
  34. Doherty, W. and J.L. Lovallo, *Scapholunate advanced collapse pattern of arthritis in calcium pyrophosphate deposition disease of the wrist*. *J Hand Surg Am*, 1993. **18**(6): p. 1095-8.
  35. Frankel, V.H., *The Terry-Thomas sign*. *Clin Orthop Relat Res*, 1977(129): p. 321-2.
  36. Tischler, B.T., et al., *Scapholunate advanced collapse: a pictorial review*. *Insights Imaging*, 2014. **5**(4): p. 407-17.
  37. Abe, Y., K. Doi, and Y. Hattori, *The clinical significance of the scaphoid cortical ring sign: a study of normal wrist X-rays*. *J Hand Surg Eur Vol*, 2008. **33**(2): p. 126-9.
  38. Utsinger, P.D., D. Resnick, and N.J. Zvaifler, *Wrist arthropathy in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease*. *Arthritis Rheum*, 1975. **18**(5): p. 485-91.

39. Yang, B.Y., et al., *Distribution of calcification in the triangular fibrocartilage region in 181 patients with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease*. Radiology, 1995. **196**(2): p. 547-50.
40. Li, G., et al., *Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(6): p. 223.
41. Ondrouch, A.S., *Cyst Formation in Osteoarthritis*. J Bone Joint Surg Br, 1963. **45**(4): p. 755-60.
42. Durr, H.D., et al., *The cause of subchondral bone cysts in osteoarthrosis: a finite element analysis*. Acta Orthop Scand, 2004. **75**(5): p. 554-8.
43. Resnick, D. and P.D. Utsinger, *The wrist arthropathy of "pseudogout" occurring with and without chondrocalcinosis*. Radiology, 1974. **113**(3): p. 633-41.
44. Diekhoff, T. and K.G. Hermann, *[Imaging in rheumatic diseases. Rheumatoid arthritis and differential diagnostics]*. Radiologe, 2012. **52**(10): p. 937-48; quiz 949-50.
45. Harris, E.D., Jr., *Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy*. N Engl J Med, 1990. **322**(18): p. 1277-89.
46. Ehrlich, G.E., *Osteoarthritis beginning with inflammation. Definitions and correlations*. JAMA, 1975. **232**(2): p. 157-9.
47. Dirim, B., et al., *Relationship between the degeneration of the cruciate ligaments and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: anatomic, radiologic study with histologic correlation*. Clin Imaging, 2013. **37**(2): p. 342-7.
48. Kellner, H., W. Zoller, and P. Herzer, *[Ultrasound findings in chondrocalcinosis]*. Z Rheumatol, 1990. **49**(3): p. 147-50.
49. Frediani, B., et al., *Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(4): p. 638-40.

50. Matsumura, M. and S. Hara, *Images in clinical medicine. Crowned dens syndrome*. N Engl J Med, 2012. **367**(23): p. e34.
51. Misra, D., et al., *CT imaging for evaluation of calcium crystal deposition in the knee: initial experience from the Multicenter Osteoarthritis (MOST) study*. Osteoarthritis Cartilage, 2015. **23**(2): p. 244-8.
52. Bahk, W.J., et al., *Huge tophaceous pseudogout associated with tenosynovial chondromatosis arising from flexor digitorum tendon sheaths of the foot: a case report*. Skeletal Radiol, 2013. **42**(12): p. 1755-9.
53. KELLGREN, J.H. and J.S. LAWRENCE, *Radiological assessment of osteoarthritis*. Ann Rheum Dis, 1957. **16**(4): p. 494-502.
54. Mukaka, M.M., *Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research*. Malawi Med J, 2012. **24**(3): p. 69-71.
55. Landis, J.R. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics, 1977. **33**(1): p. 159-74.
56. Gosch, D., K. Gosch, and T. Kahn, *[Conversion coefficients for estimation of effective dose to patients from dose area product during fluoroscopy x-ray examinations]*. Rofo, 2007. **179**(10): p. 1035-42.
57. Saltybaeva, N., et al., *Estimates of effective dose for CT scans of the lower extremities*. Radiology, 2014. **273**(1): p. 153-9.
58. Kanyakorn, J. and L. Ryan, *Clinical Manifestations of Basic Calcium Phosphate (Apatite) Deposition Disease*, in *Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout and Apatite Associated Syndromes*, R. Wortmann, et al., Editors. 2006, Taylor & Francis Group: New York. p. 117-134.
59. Nadarajah, C.V. and I. Weichert, *Milwaukee shoulder syndrome*. Case Rep Rheumatol, 2014. **2014**: p. 458708.
60. Doumas, C., et al., *Acute calcific periarthritis of the hand and wrist: a series and review of the literature*. Emerg Radiol, 2007. **14**(4): p. 199-203.

61. Moyer, R.A., D.C. Bush, and T.M. Harrington, *Acute calcific tendinitis of the hand and wrist: a report of 12 cases and a review of the literature.* J Rheumatol, 1989. **16**(2): p. 198-202.
62. Siegal, D.S., et al., *Calcific tendinitis: a pictorial review.* Can Assoc Radiol J, 2009. **60**(5): p. 263-72.
63. de Bucourt, M., et al., *Cyst-like lesions in finger joints detected by conventional radiography: comparison with 320-row multidetector computed tomography.* Arthritis Rheum, 2012. **64**(4): p. 1283-90.
64. Swan, A., H. Amer, and P. Dieppe, *The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey.* Ann Rheum Dis, 2002. **61**(6): p. 493-8.
65. Hasselbacher, P., *Variation in synovial fluid analysis by hospital laboratories.* Arthritis Rheum, 1987. **30**(6): p. 637-42.

## 7.6. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Katharina Ziegeler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Explorative Analyse des computertomographischen Arthropathie- und Verkalkungsmusters der Hand bei Calciumpyrophosphatdihydrat Depositionserkrankung (CPPD)“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## 7.7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Kay-Geert Hermann für die Vergabe des interessanten Themas, für die Begleitung des Projekts, für sein stetig offenes Ohr und für unverzichtbare Tipps und Anregungen.

Ein außerordentliches Dankeschön gilt zudem auch meinem Betreuer Herrn Dr. med. Torsten Diekhoff für seine unermüdliche und geduldige Unterstützung und umgehender Hilfe bei allen kleinen und großen Fragen.

Darüber hinaus gilt mein Dank Frau Dr. med. Sandra Hermann für großartige Assistenz bei allen klinisch-rheumatologischen Aspekten dieses Projekts und die Bereitstellung des klinischen Referenzstandards.

Auch danke ich Herrn Andreas Böttner für wertvolle Hinweise zur statistischen Auswertung.

Ich möchte meinen Eltern und meiner Familie danken, die mich jederzeit unterstützt, bestärkt und ermutigt haben und ohne die weder mein Medizinstudium noch diese Dissertation möglich gewesen wären.

Zuletzt möchte ich meiner Freundin Virginie Kreuzinger für ihren Beistand, ihr Verständnis und ihre wertvollen kritischen Fragen danken.

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