

2. Grundlagen

2.1. Technik der Magnetresonanztomografie

Historische Entwicklung:

Die Entdeckung der magnetischen Kernresonanz gelang 1946 unabhängig voneinander durch die Arbeitsgruppen von Bloch und Purcell (^{13, 14}). Bloch erhielt dafür später den Nobelpreis für Physik.

Erst 1973 wurde von Lauterbur vorgeschlagen, die Resonanzsignale räumlich zu kodieren und für die Bildgebung im medizinischen Bereich zu nutzen. Nach weiteren Entwicklungen (u.a. durch Mansfield) eröffnet die MRT seit Ende der 1970er Jahre faszinierende Einblicke in die Anatomie des lebenden Menschen. Diese Technologie ist heutzutage so bedeutsam, daß Lauterbur's und Mansfield's Arbeiten aktuell mit dem Medizinnobelpreis 2003 gewürdigt wurden.

Es lassen sich ohne Belastung durch ionisierende Strahlungen bei hervorragender Differenzierbarkeit verschiedener Gewebe und guter örtlicher Auflösung beliebige Schnittführungen in allen Richtungen des Raumes wählen, um den menschlichen Körper auf morphologische Korrelate seiner Krankheiten hin zu untersuchen.

Die Methode, obwohl zeit- und kostenintensiv, setzte sich mit stetigen Verbesserungen der Technik seit etwa 1990 als wertvolle Möglichkeit der Untersuchung auch der Sakroiliakalgelenke durch. Die Vorteile der MRT liegen vor allem in der Darstellung von Weichgeweben, welche in pathologischen Prozessen primär verändert sind und sich der konventionellen radiologischen Diagnostik weitgehend entziehen (¹⁵).

Physikalische Grundlagen:

Die Methodik der Magnetresonanz ist recht komplex, daher sei im voraus der Verweis auf weiterführende Lektüre für den Interessierten (^{16, 17, 18}) gestattet.

Zum Verständnis der Magnetresonanstechnik muß weit in physikalische Bereiche vorgedrungen werden. Im Prinzip „dreht“ sich alles um Protonen, die Wasserstoffkerne. Protonen haben die Eigenschaft, eine Ladung zu besitzen und sich ständig um die eigene Achse zu drehen (=KERN-SPIN). Diese bewegte Ladung

ist stets von einem Magnetfeld begleitet, das sich wiederum entsprechend ausreichend großen anderen Magnetfeldern ausrichtet (ähnlich einer Kompaßnadel im Erdmagnetfeld). Das Magnetfeld kann dabei entweder von einem statischen Ferromagneten (Feldstärke nur bis max. 0,5 Tesla) oder durch einen supraleitenden Elektromagneten erzeugt werden; je höher das Magnetfeld ist, desto besser wird das Signal und somit das Bild.

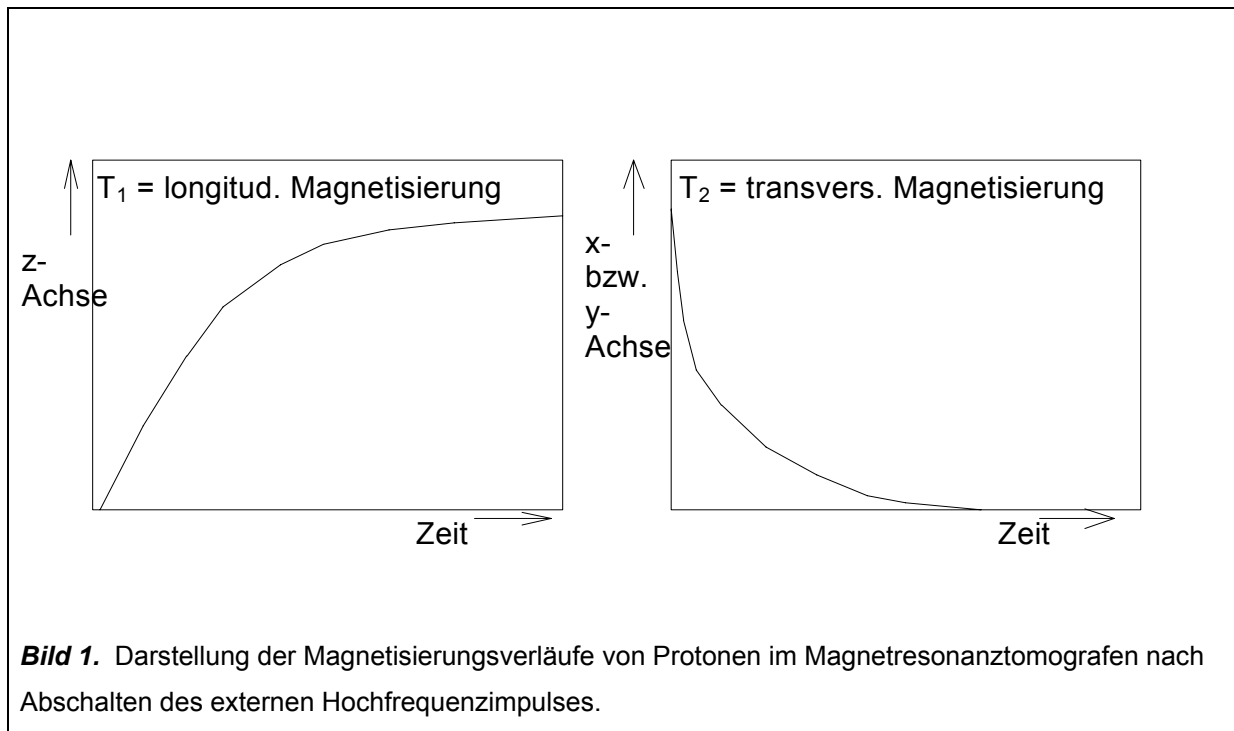
Bei den Protonen gibt es 2 Varianten: Sie können sich parallel oder antiparallel des äußeren Feldes ausrichten, wobei hier minimal unterschiedliche Energieinhalte existieren. Die Besetzungszahldifferenz zwischen parallelem und antiparallelem Energieniveau nimmt mit zunehmender Magnetfeldstärke, mit zunehmender Dichte der Protonen im Gewebe und mit abnehmender Temperatur zu: sie beträgt z.B. für 1 Tesla bei 37°C 7×10^{-6} Protonen. Dies bedeutet, daß nur der geringe Überschuß von 7 parts per million (ppm) Atomkernen im niedrigeren Energieniveau zur Signalgebung beiträgt, da von komplementären Protonen ausgehende Effekte einander nach außen aufheben.

Stößt man nun die im Magnetfeld (allgemein als z-Richtung bezeichnet) ausgerichteten Protonen mittels einer bestimmten Radiofrequenzstrahlung (Larmorfrequenz) an, nehmen die Protonen Energie auf und verlagern ihren Magnetvektor aus der z-Ebene. Diese Radiofrequenz ist isotopenspezifisch und läßt sich als das Produkt aus Magnetfeldstärke (in T) und der gyromagnetischen Konstante (für Protonen ca. 42,58 MHz/T) beschreiben. Daraus ergibt sich für die im Rahmen dieser Arbeit angewandte Technik von 1,5 Tesla Magnetfeldstärke ein Wert von etwa 63,8 MHz. Nur dann besteht eine RESONANZ der Hochfrequenz-Radiostrahlung mit der Protonenrotationsfrequenz.

Wird die Radiofrequenz abgeschaltet, wirkt das äußere Magnetfeld wieder als stärkste Kraft auf die Protonen, diese bewegen sich in ihre Ausgangsposition (steady state) zurück und strahlen dabei die zuvor aufgenommene Energie wieder mit der identischen Larmorfrequenz nach außen ab. Diese Strahlung ist mittels hochsensitiver Antennen empfangbar und auswertbar.

Die Magnetisierung der Protonen kann in 2 Kategorien aufgeteilt werden: eine longitudinale (in Richtung des äußeren Magnetfeldes, der z-Achse) und eine transversale (senkrecht dazu, d.h. in der x-y-Ebene). Wie im folgenden **Bild 1.** zu

sehen ist, nimmt die longitudinale Magnetisierung (auch als T_1 -Relaxation bezeichnet) nach Abschaltung der Radiowelle zu, die Transversalmagnetisierung (T_2 -Relaxation) dagegen ab. Die T_1 -Relaxation ist vor allem vom Protonengehalt abhängig, die T_2 -Relaxation hingegen überwiegend von der Protonenbindung und Wechselwirkungen mit anderen Atomen.



Die Kontrastverhältnisse sind innerhalb gewisser Grenzen über die Parameter Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE) zur Einstellung der Radiofrequenzstrahlung im Rahmen sogenannter Sequenzen (=computergesteuertes Ablaufprogramm einer MRT-Messung) beeinflussbar, wohingegen die Kenngrößen T_1 und T_2 für das jeweilige Gewebe spezifisch sind.

Die Abhängigkeit dieser Größen vom Gewebetyp und ihre Änderungen bei inflammatorischen und neoplastischen Vorgängen stellen in der MRT die Grundlage für die Gewebedifferenzierung dar. Klassischerweise werden T_1 -gewichtete und T_2 -gewichtete Sequenzen unterschieden.

Im Laufe der Zeit sind diverse weitere Sequenzen entwickelt worden, die neben Einsparung von Untersuchungszeit auch der besonderen Betonung verschiedener Gewebeeigenschaften dienen. Hierzu gehören sogenannte GE- (Gradientenecho),

FLASH- (fast low angle shot imaging, ¹⁹), FISP- (fast imaging with steady precession), TSE- (Turbo-Spinecho) und STIR- (Short-Tau-Inversion-Recovery) Sequenzen.

Bei der STIR-Sequenz (²⁰), die auch im Rahmen dieser Arbeit besonders betrachtet wird, wird durch Wahl einer kurzen Inversionszeit (TI) ein Bild erstellt, in welchem die Netto-Longitudinal-Magnetisierung von Fett ein Minimum aufweist, so daß das Signal von Fett unterdrückt wird und normales Fettmark im Knochen dunkel imponiert. Der T₁- und T₂-Kontrast der anderen Gewebe verhält sich hingegen additiv, so daß Areale mit hoher Konzentration an freiem Wasser wie Entzündungen, Ödeme oder Tumorgewebe hohe Signalintensitäten aufweisen (²¹). Diese Untersuchung kann daher als sensitive Suchsequenz für entzündliche Läsionen eingesetzt werden.

Eine Zuordnung der MRT-Signale zu dem Ort ihrer Entstehung, die sogenannte Ortskodierung, ergibt das Magnetresonanzbild. Ein Rekonstruktionsverfahren zur Ortsauflösung erfolgt in Anlehnung an mathematische Transformationen in der Computertomografie und wird als (Fast-)Fourier-Transformation bezeichnet (^{22, 23}). Übrigens erhielt Ernst 1991 u.a. für diese Arbeiten den Nobelpreis für Chemie.

Nach dieser rechnerischen Umsetzung der empfangenen Signale ergeben sich im Bild die in **Tabelle 1.** aufgeführten Signalverteilungen.

Gewebe, Beispiele	T ₁ -betonte Messung	T ₂ -betonte Messung
Fett und spongioser Knochen beim Erwachsenen	Sehr hell	Hell
Flüssigkeit, Ödeme	Dunkel	Sehr hell
Knorpel	Dunkel	Dunkel
Muskulatur	Mittel	Mittel
Kompakta der Knochen, Luft	Sehr dunkel	Sehr dunkel
Fließendes Blut	Sehr dunkel	Sehr dunkel

Tabelle 1. Darstellung der Gewebetypen im magnetresonanztomografischen Bild

Die Kompakta der Knochen und Luft enthalten keine relevanten Konzentrationen von Protonen, weshalb sie kein MR-Signal geben. Blut gibt (durch

den Fluß bedingt) nicht an der Stelle der Anregung durch den Hochfrequenz-Impuls, sondern an anderer Position sein Signal ab und erscheint dadurch ebenfalls dunkel. (Zur Darstellung von Blutgefäßen sind besondere Meßsequenzen, die sogenannte MR-Angiografie, erforderlich, die eben jene Bewegungen der im Blut enthaltenen Protonen bei der Signalauslesung berücksichtigen.)

Die Datenerfassung des MR-Tomografen ist aufgrund des o.g. geringen Signals relativ anfällig für Artefakte. So führen kleine Bewegungen des Patienten während der Messung zu wellenartigen, oft schwer interpretierbaren Bildern. Bewegt sich der Patient zwischen verschiedenen Messungen, werden die vor- und nachher angefertigten Schichtbilder nur noch bedingt vergleichbar. Hat der Patient metallische Teile (z.B. Implantate) im untersuchten Gebiet, kommt es aufgrund Verzerrungen des lokalen Magnetfeldes zu Signalauslöschungen. Rhythmische Vorgänge (Puls, Atmung) verursachen ebenfalls wellenförmige Artefakte. In dem für diese Studie untersuchten Gebiet werden Blutpulsations-Störungen (insbesondere durch Arteria iliaca und Nebenäste) durch sogenannte Vorsättigungsimpulse wirksam unterdrückt. Artefakte werden u.a. durch die mehrfache Wiederholung einer Messung (sog. Akquisitionen) während einer Untersuchungssequenz reduziert.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen der MRT:

Zur Frage nach Nebenwirkungen dieser Untersuchungsmethode gab es mehrere, teilweise recht umfangreichen Studien (u.a. ^{24, 25, 26}). Als Ergebnis ist festgestellt, daß die relativ starken elektrischen (Sendeleistung der Hochfrequenzantennen ca. 10 Kilowatt) und magnetischen Felder (bis zu 2 Tesla) nur geringe Wirkungen auf den menschlichen Organismus haben. Daher ist die Kernspintomografie nach heutigem Erkenntnisstand ohne akutes oder dauerhaftes Schädigungspotential für Patienten und Bedienpersonal.

Die Grenzwerte für Kernspin-Untersuchungen an Menschen - in Deutschland durch das Bundesamt für Strahlenschutz festgelegt - betragen:

- statisches Magnetfeld von maximal 2 Tesla,
- Energieabsorption < 1 Watt/kg KG (bei Teilexposition bis zu 5 W/kg KG),
- des weiteren besondere Festlegungen zu Hochfrequenz-Sendeanlagen.

Diese Werte sind im internationalen Vergleich ähnlich und werden mit den gebräuchlichen magnetresonanztomografischen Anlagen eingehalten. Sie bieten einen vielfachen Sicherheitsabstand zu nachgewiesenen gesundheitsgefährdenden Bereichen der jeweiligen Entität.

Als Nebenwirkung wurden u.a. optische Halluzinationen (das Sehen von Blitzen) und eine Anhebung der T-Welle im EKG beschrieben, deren Dignität unklar ist und die eine besondere Überwachung von Patienten mit Erregungsbildungs- und Reizleitungsstörungen des Herzens erfordert. Zudem kommt es durch Energieabsorption zu einer geringfügigen Erwärmung des Körpers, die durch Regulationsmechanismen wie verstärkte Atmung und Schwitzen kompensiert wird und nur bei kreislaufinsuffizienten Patienten zu berücksichtigen ist. Ein kleineres Übel ist die Lärmbelästigung (lautes Klopfen), die durch Schaltvorgänge des Tomografen hervorgerufen wird.

Zu berücksichtigen sind ebenfalls die Wirkungen, die auf der Anziehungskraft des Magnetfeldes beruhen. Dies gilt für ferromagnetische Metallteile (z.B. Schmuck, implantierte medizinische Geräte [Herzschrittmacher, Insulinpumpe, Gefäßclips] und andere inkorporierte metallische Körper [z.B. Granatsplitter]). Die Wirkung des Magnetfeldes besteht in der Beschleunigung; die verwendete Radiostrahlung kann unter Umständen durch Induktion von Wirbelströmen eine Erwärmung des metallischen Gegenstandes hervorrufen. Diese Effekte sind in antimagnetischem Material (Gold, Platin, Titan etc.) nur gering ausgeprägt.

Weil bislang nur unzureichende Kenntnisse zu möglichen Auswirkungen der Magnetresonanzuntersuchung auf das ungeborene Leben existieren, ist von einer Untersuchung Schwangerer (auf jeden Fall im 1. Trimenon) abzusehen.

Eine Beschränkung ist durch die Klaustrophobie in der Magnetröhre (\emptyset etwa 50 cm) gegeben, die den Untersuchungsabbruch bei ca. 1-2 % der Patienten verursacht.

Kontrastmitteleinsatz:

Verschiedene Metallionen besitzen die Eigenschaft des Paramagnetismus. Das heißt, diese Teilchen haben die Eigenschaft, das Magnetfeld in ihrem direkten Umfeld zu verändern und damit die T1-Relaxation zu verkürzen. Infolge dessen steigt die Signalintensität im T1-gewichteten Bild (²⁷). Dieser Effekt ist bei Gadolinium(III)-

Ionen am stärksten ausgeprägt (aber auch bei anderen Elementen, z.B. Mangan oder Eisen, vorhanden). Da Gadolinium selbst stark toxisch ist, wird es an Komplexbildner (z.B. DTPA, Diethylen-triamin-pentaessigsäure) gebunden. Es bleibt dadurch intravasculär und kann keine zytotoxischen Effekte verursachen. Durch die Applikation des Kontrastmittels lassen sich pathologisch veränderte, aber auch physiologisch gut durchblutete Strukturen kontrastreicher hervorheben.

Im klinischen Gebrauch befindet sich seit einigen Jahren das Präparat Magnevist® (Fa. Schering AG, Berlin). Darin ist das Gadolinium-DTPA in einer Konzentration von 0,5 mmol/ml enthalten. Für Untersuchungen mit klinischer Fragestellung hat sich eine Gabe von 0,1 mmol pro kg Körpergewicht als intravenöse Injektion bewährt. Auch in den MRT-Untersuchungen, auf denen die vorliegende Arbeit beruht, wurde die vorgenannte Dosierung verwendet.

Gadolinium-DTPA wird nach der i.v.-Applikation aufgrund nur geringer Proteinbindung im Blut rasch über glomeruläre Filtration renal ausgeschieden. Es ist sehr gut verträglich und hat nur selten Nebenwirkungen allergischer bzw. pseudoallergischer Art (lokale Wärme- und Schmerzwahrnehmung an der Injektionsstelle, Geschmacksempfindungen, selten Übelkeit, Erbrechen, sehr selten anaphylaktoider Schock, ²⁸). Aufgrund dessen ist das Risiko der Kontrastmittelgabe als sehr gering einzuschätzen und der Einsatz bei gegebener Indikation und nach vorheriger Aufklärung des Patienten medizinisch vertretbar.

2.2. Anatomie und Physiologie der Sakroiliakalgelenke

Die Region der Sakroiliakalgelenke (SIG) befindet sich bilateral zwischen dem Os ilium und dem Os sacrum. Die Begrenzung gegen die Umgebung erfolgt über eine Gelenkkapsel, welche durch zahlreiche Bänder (Ligamenta sacroiliaca anteriora/posteriora/ interossea/ sacrotuberalia und sacrospinalia) verstärkt wird. Diese Bänder bewirken eine ausgeprägte Einschränkung der Beweglichkeit des Gelenkes durch eine Aufhängung des Os sacrum zwischen den Ossa iliae. Die stärksten und physiologisch bedeutendsten dieser Bänder sind die Ligg. sacroiliaca posteriora, gelegen im Spatium retroarticulare.

Die Gelenkfläche ist häufig etwas bogenförmig konfiguriert und in ihrer Maximalausdehnung gegenüber der Körperlängsachse um etwa 45° nach ventral geneigt. Die Größe der Gelenkfläche beträgt etwa 17,5 cm² je Seite beim Erwachsenen, recht häufig ist eine Asymmetrie zwischen beiden Gelenkes der jeweiligen Person vorhanden (²⁹). Die Gelenkauskleidung erfolgt durch Gelenkknorpel (Chondrium) über den Knochenflächen. Der iliakale Knorpelanteil ist deutlich schmaler (ca. 1 mm) als jener der sakralen Seite (bis 3 mm). Prinzipiell besteht ein kleiner Gelenkspalt zwischen den jeweiligen Knorpelschichten, dieser ist jedoch meistens auch mittels hochauflösender bildgebender Verfahren wie der MRT in vivo nicht zu visualisieren. Die Gelenkkapsel selbst besitzt eine Synovia.

Der Bereich der Verbindung von Kapsel-Band-Apparat und Knochen wird als Enthese bezeichnet. Jene ist im Bereich des SIG als fibroartilaginöse Struktur anzutreffen und gekennzeichnet durch den Übergang von Sehne → unkalifiziertem Faserknorpel → abrupter Wechsel zu kalifiziertem Faserknorpel und → Verankerung im Knochen. Der Bereich zwischen unkalifiziertem und kalifiziertem Knorpel ist durch eine scharfe Linie histomorphologisch zu trennen (sog. tidemark; ³⁰). Anteile der Gelenkkapsel setzen sich über das Gelenk hinweg in das Periost fort.

Die Beteiligung der Enthesien ist nach Ansicht verschiedener Wissenschaftler (McGonagle, Khan et al. ³¹) Ausgangspunkt der Sakroiliitis. Andere Kollegen betonten, daß Synovitis und mononukleäre Infiltrate des subchondralen Knochens primär seien (u.a. Francois ³²).

Am SIG zeigt sich als röntgenologisches Frühzeichen einer Beteiligung im Rahmen eines Entzündungsprozesses bei SpA eine Pseudo-Gelenkpalterweiterung. Im späteren Krankheitsverlauf ist eine zunehmende – in der Regel im iliakalen Anteil beginnende - Sklerosierung der knöchernen Strukturen mit Erosionen und schließlich komplette Zerstörung des Gelenkknorpels mit knöcherner Durchbauung des Gelenkes (sog. Ankylose) zu beobachten.

An der Wirbelsäule zeigt sich die Ankylose als typische Syndesmophytenbildung mit dem - heutzutage seltenen – Spätbild der „Bambusstab-Wirbelsäule“; erste diesbezügliche Veränderungen sind meistens im thorakolumbalen Übergangsbereich zu finden.

Ein Beispiel für die Anatomie sowie die in dieser Studie angewandte Schematisierung ist in **Bild 2** auf Seite 26 dargestellt.

2.3. Spondyloarthritiden

Demografie:

Die Ankylosierende Spondylitis (AS, synonym Morbus Bechterew) galt über viele Jahre als seltene, schwere und verkrüppelnde Skeletterkrankung der Männer. Erst nach Entwicklung entsprechender Diagnostika (Röntgen, Labor) und Erweiterung des klinischen Erfahrungsschatzes wurde deutlich, daß es sich bei Spondyloarthritiden (SpA) um ein weites Krankheitsspektrum mit hoher Variabilität des - in der Regel schubförmigen - Verlaufes handelt.

In Deutschland haben einer Studie zufolge bis zu 2% der Blutspender ⁽³³⁾ eine SpA mit einem Überwiegen des männlichen Geschlechtes von etwa 2-3 zu 1. Jedoch nur etwa ein Zehntel der Patienten sind durch die Erkrankung klinisch wesentlich beeinträchtigt, was für Deutschland allerdings etwa 100.000 therapiebedürftige Personen bedeutet. Einer britischen Studie ist zu entnehmen, daß etwa 5% der ambulanten Patienten mit dem Symptom "Rückenschmerz" eine SpA haben ⁽³⁴⁾. Der Erkrankungsbeginn liegt im allgemeinen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Dies begründet auch die hohe volkswirtschaftliche Bedeutung dieser Erkrankungen (Auftreten bei jungen, im Arbeitsprozeß stehenden Personen; relativ hoher Grad an Berentungen und Arbeitsunfähigkeit, ^{35, 36}).

Ätiologie der Sakroiliitis und Ankylose:

Trotz zahlreicher Untersuchungen bleibt die Ätiologie der SpA bis heute weitgehend ungeklärt. Ein Zusammenhang mit bakteriellen Infektionen des Gastrointestinal- oder Urogenitaltraktes (häufig werden Chlamydia trachomatis, Salmonella enteritidis oder Yersinia enterocolitica erwähnt) wurde vielfach vermutet und drängt sich gelegentlich anamnestisch auf. Weitere Untersuchungen dazu waren jedoch widersprüchlich, insbesondere ließ sich in Biopsiematerial aus SpA-Patienten keine bakterielle Erbinformationen der o.g. Keime nachweisen ⁽³⁷⁾.

Auch die Möglichkeit einer autoimmunen Reaktion auf ein Antigen (z.B. auf das Proteoglycan Aggrecan; ³⁸) - evtl. auch als Kreuzreaktivität zu einem infektiösen Agens - bleibt weiter offen.

In histologischen und immunzytologischen Untersuchungen von Biopsien aus dem SIG fanden sich neben T-Lymphozyten und Makrophagen hohe Gehalte von

des Immunmediators Tumor-Nekrosefaktor alpha (TNF- α , ³⁹), was wahrscheinlich jedoch nur einer pathophysiologischen Reaktion auf einen bislang unklaren Auslöser entspricht. Diese Beobachtungen unterscheiden sich nur wenig von Befunden bei rheumatoider Arthritis. Dennoch stellt das TNF- α -Molekül über verschiedene Effekte einen zentralen Bestandteil der Entzündungskaskaden bei SpA dar: es induziert den programmierten Zelltod (Apoptose), die Freisetzung anderer Zytokine wie z.B. Interleukin (IL)-6 und IL-8 sowie die Freisetzung von Metalloproteinasen (MMP) aus neutrophilen Granulozyten, Fibroblasten und Chondrozyten (⁴⁰).

Weitere Zytokine wurden - möglicherweise als Auslöser, zumindest jedoch als Mediatoren der Entzündungsreaktion - bei SpA gefunden, hierzu gehören IL-1, -2, -6, -8, -11 und -15. Die Aktivierung verschiedener MMP (namentlich MMP-1, MMP-3 und MMP-9; ^{41, 42, 43}) hat wahrscheinlich ebenfalls eine Relevanz.

Als Faktor, der die Knochenneubildung und somit die Ankylose provoziert, wird z.B. der transforming growth factor beta (TGF- β) vermutet, auch hier bestehen weitere Unklarheiten, ob dies ursächlich oder nur eine pathophysiologische Reaktion ist.

Es zeigt sich eine enge Verbindung zwischen SpA und dem Auftreten des Histokompatibilitäts-Antigens HLA-B27 in Blut und Geweben. Dieser genetische Parameter erklärt gut die erhöhte Inzidenz von SpA unter nahen Verwandten (etwa 20-30% der Verwandten 1. Grades entwickeln ebenfalls eine SpA). HLA-B27-Positivität ist bei über 90 % der AS-Patienten vorhanden, bei M. Reiter immerhin bei 50%. In der Normalbevölkerung Mitteleuropas findet sich HLA-B27 bei etwa 5-10%. Es zeigen sich enorme Unterschiede der Prävalenz beim Vergleich zu anderen Bevölkerungen und Rassen; bei Schwarzafrikanern sind HLA-B27 und SpA insgesamt recht selten. Bei PsA und AIBD zeigen sich hingegen allenfalls gering erhöhte HLA-B27-Fraktionen. Die eigentliche physiologische Funktion und das Wechselspiel von HLA-B27 und SpA sind trotz zahlreicher Untersuchungen bis heute unklar. Ein positiver Nachweis von HLA-B27 im Blut hat einen positiv prädiktiven Wert für Vorhersage einer AS von etwa 20% (⁴⁴). Ein Nachweis des Antigens scheint einen schwereren und chronischen Verlauf der SpA mit Entwicklung einer AS vorherzusagen, wobei auch die hierzu vorliegenden Daten widersprüchlich sind (⁴⁵).

Weitere genetische Komponenten sind zu vermuten, so ist das Erkrankungsrisiko bei gleichzeitigem Vorliegen von HLA-B27 und HLA-B60 etwa dreifach erhöht.

Der Nachweis des Rheumafaktors und antinukleärer Antikörper (ANA) fällt für gewöhnlich negativ aus (daher auch die Bezeichnung seronegative SpA).

Klinisches Bild:

Klassisches Merkmal ist der tiefsitzende - durch die Sakroiliitis verursachte - sogenannte „entzündliche Rückenschmerz“. Er ist charakterisiert durch langsamen Beginn, nächtliches Beschwerdemaximum, Besserung nach Bewegung und mit antiphlogistischer Medikation (⁴⁶). Außerdem beklagen die Patienten häufig eine Morgensteifigkeit.

Neben den bereits oben beschriebenen Veränderungen von SIG und Wirbelsäule finden sich gehäuft weitere klinische Beschwerden wie:

- asymmetrische Oligoarthritis der stammnahen Gelenke insbesondere der unteren Extremitäten (etwa bei der Hälfte der Patienten Hüft- und/oder Kniegelenk; nur bei ca. 10 % auch kleine Gelenke beteiligt)
- Enthesitis an Achillessehne, Plantarfaszie und als Daktylitis
- Augenbeteiligung als meist einseitiger Iritis/Uveitis (bei ca. 1/3 der Patienten, gehäuftes Auftreten von Rezidiven, ⁴⁷)
- gelegentlich kardiale Mitbeteiligung (Reizleitungsstörung, Aorteninsuffizienz, Pericarditis)
- bei ca. 2/3 der Patienten unspezifisch-entzündliche Veränderungen der Kolonschleimhaut (klinisch häufig asymptomatisch, ⁴⁸)
- pulmonale Beteiligung durch reduzierte Atemexkursionen, außerdem Auftreten einer apikalen pulmonalen Fibrose
- begleitende Allgemeinsymptome wie erhöhte Temperatur, Müdigkeit, Inappetenz, Anämie oder Gewichtsverlust als Zeichen einer systemischen entzündlichen Aktivität (Laborchemie mit beschleunigter Blutsenkungsgeschwindigkeit bzw. mäßig erhöhtem C-reaktivem Protein)
- Osteoporose mit dem erhöhten Risiko einer Fraktur aufgrund der chronischen Entzündung und einer relativen Immobilisation der Patienten
- seltener nach langem Krankheitsverlauf sekundäre Amyloidose.

Diagnostik:

Aktuell werden die im folgenden zitierten Kriterien der European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) zur Diagnostik der SpA verwendet (⁴⁹):

Diagnostische Kriterien für Spondyloarthritiden der ESSG

- entzündlicher Rückenschmerz
- und/oder
- asymmetrische Synovitis der unteren Extremität
- sowie eines der folgenden Kriterien:
- positive Familienanamnese (für AS, Psoriasis, Uveitis, ReA, entzündliche Darmerkrankung)
 - Enthesiopathie (Schmerzen an Achillessehnen- oder Plantarsehnenansatz)
 - vorausgegangene gastrointestinale oder urogenitale Infektion
 - Psoriasis
 - Chronisch entzündliche Darmerkrankung.

Ebenfalls für die klinische Interpretation nützlich und häufig bei SpA-Patienten zu finden, primär aber nicht in den ESSG-Kriterien enthalten, sind Uveitis, Daktylitis und HLA-B27-Positivität (⁵⁰).

Die Spondyloarthritiden können anhand weiterer klinischer Merkmale in folgende Entitäten unterteilt werden:

Untergruppen der Spondyloarthritiden

- Ankylosierende Spondylitis (AS)
- SpA bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (AIBD)
- SpA bei reaktiver Arthritis (ReA, synonym Morbus Reiter)

- SpA bei Psoriasis (PsA)
- undifferenzierte SpA (uSpA, bei Diagnose nicht weiter zu klassifizieren).

Alle vorgenannten Erkrankungsformen zeigen fließende Übergänge; im fortgeschrittenem Erkrankungsstadium und bei entsprechenden radiologischen Veränderungen können alle Formen als Ankylosierende Spondylitis betrachtet werden. Die ReA ist häufig weniger chronisch, eine Entwicklung zur AS ist selten.

Für die Diagnose der AS werden die im folgenden aufgeführten modifizierten New York Kriterien (⁵¹) angewandt:

Modifizierte New York Kriterien für die Diagnose der AS

- tiefsitzender entzündlicher Rückenschmerz über mehr als 3 Monate,
- Einschränkung der Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule mit Morgensteifigkeit bei Anteroflexion und Seitbeugung
- reduzierte Thoraxexkursion bei Inspiration
- positiver Röntgennachweis der Sakroiliitis mit Grad II beidseits oder Grad III-IV einseitig.

Eine Schwierigkeit der Diagnosestellung der AS nach o.g. Kriterien liegt im oftmals langen Intervall seit Beschwerdebeginn bis zum Auftreten röntgenologischer Zeichen, in der Literatur finden sich Angaben von durchschnittlich 9 Jahren, typische radiologische Veränderungen der Wirbelsäule zeigen sich noch später (⁵²).

Gegenüber den anderen SpA-Typen soll die Ankylosierende Spondylitis ausgeprägtere und vor allem beidseitige SIG-Veränderungen aufweisen (⁵³).

Ein großer Vorteil der MRT bei SpA liegt in der frühen Erfassung akut entzündlicher Veränderungen der Weichgewebe im Bereich der SIG, insbesondere wenn kontrastmittelgestützte Sequenzen verwendet werden. Mit diesen läßt sich sogar eine semiquantitative Aussage zur Entzündungsaktivität machen, welche mit der klinischen Beschwerdeintensität korreliert (⁵⁴). Außerdem ist durch Verlaufsuntersuchungen auch eine objektive Therapiekontrolle möglich (z.B. nach lokaler Steroidapplikation, ⁵⁵). Eine verbesserte Aussage zu ersten knöchernen

Veränderungen (Erosionen), vor allem bei unsicheren Befunden im nativen Röntgenbild, ist durch die Computertomografie möglich (^{56, 57}). Die Skelettszintigrafie hat sich aufgrund der geringen Spezifität (hohe Quote falsch positiver Befunde) nicht für die Diagnostik der Sakroiliitis durchsetzen können.

Therapie der SpA:

Es sind primäre Ziele (Schmerzlinderung, Besserung der Lebensqualität) und sekundäre Ziele (Erhaltung der Beweglichkeit und Selbständigkeit, Verhinderung von Folgeerkrankungen wie Osteoporose und Amyloidose) anzustreben. Insbesondere zu der Effektivität der verschiedenen Therapien auf die sekundären Zielen gibt es nur unzureichende Erkenntnisse, die therapeutischen Möglichkeiten waren bis vor wenigen Jahren sehr unbefriedigend.

Das primäre Ziel, die Schmerzlinderung des Patienten, kann in der Regel mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR, z.B. Salycilate, Diclofenac) erreicht werden. Selten ist bei hochakuten Verläufen die Gabe von systemischen Steroiden notwendig, welche jedoch aufgrund des breiten Nebenwirkungsspektrums und der notwendigen hohen Dosen (erfahrungsgemäß ca. 30 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag) gemieden wird. Eine lokale Applikation von Steroiden in besonders stark betroffenen Regionen (z.B. SIG oder große Gelenke) ist hingegen nützlich, gleiches gilt am Auge bei Iritis/Uveitis.

Seit wenigen Jahren wird eine Behandlung der Spondyloarthritis bei therapieresistenten Patienten mit systemischer Gabe von Wirkstoffen gegen den Tumor-Nekrosefaktor alpha (TNF- α) mit primär sehr gutem Erfolg durchgeführt(⁵⁸). Seit kurzem besteht eine zugelassene Indikation für den TNF- α -Antikörper Infliximab (Remicade[®]); die Langzeiterfahrungen hierzu (Infektionen, Neoplasien, Krankheitsverlauf und Effekt bezüglich der sekundären Therapieziele per se) bleiben abzuwarten. Diese Therapie ist, auch wegen der enormen Kosten von ca. 25.000 Euro pro Jahr, nur wenigen Patienten mit schweren Krankheitsverläufen vorbehalten. Verschiedene weitere Blocker des TNF- α -Moleküls befinden sich in der klinischen Entwicklung, gleiches gilt für Antikörper gegen andere proinflammatorische Zytokine wie Interleukin IL-1.

Eine aus der Therapie der rheumatoiden Arthritis abgeleitete sogenannte Basistherapie, z.B. mit dem Wirkstoff Sulfasalazin, ist nur bei peripherer Gelenkbeteiligung zu erwägen. Eine Wirksamkeit dieser Medikation auf Veränderungen des Stammskeletts konnte nicht belegt werden und die Wirkpotenz ist insgesamt unbefriedigend.

Durch die Gabe von Bisphosphonaten - kürzlich belegt am Beispiel von monatlichen intravenösen Pamidronatdosen - lassen sich klinische Besserungen erzielen (⁵⁹). Jedoch auch für diese Therapie ist der Langzeiteffekt noch ungeklärt, weiterführende Studien zur Dosisfindung sind erforderlich; die Ergebnisse verschiedener Studien sind bislang widersprüchlich (⁶⁰).

Die Radiotherapie der Wirbelsäule ist wahrscheinlich effektiv, sie wird heutzutage wegen des prinzipiellen Risikos der Leukämieinduktion aber nur noch selten angewandt. Die vorhandenen publizierten Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit entsprechen nur bedingt den heutigen Erfordernissen. Auch die Nutzung von Radiumchlorid-224 als Emittent von Alphastrahlung ist prinzipiell möglich und in Deutschland zur Therapie zugelassen, unterliegt jedoch zahlreichen Anwendungsbeschränkungen und der Pflicht zur langfristigen Verlaufskontrolle (⁶¹).

Eine interessante weitere Behandlungsmöglichkeit könnte die Gabe von Thalidomid mit TNF- α -suppressivem Effekt sein, wozu bislang aber nur relativ kleine Studien zur Anwendung bei SpA vorliegen (⁶²); einem breiten Einsatz dieser Therapie steht die unrühmliche Vergangenheit der Substanz (Contergan[®]-Skandal) wahrscheinlich entgegen. Ob die Nutzung von Inhibitoren verschiedener Metalloproteinasen (Therapiestudien bislang nur bei Leberzirrhose) hilfreich ist, wird die Zukunft zeigen.

Ein wesentlicher Behandlungsaspekt ist die regelmäßige Krankengymnastik zur Vorbeugung von Fehlhaltungen (Kyphoseprophylaxe!) sowie zur Kräftigung der Muskulatur und Erhaltung der Beweglichkeit von Wirbelsäule und Gelenken.