

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

DISSERTATION

**Stellenwert von B- Mode – , Power Doppler – und
Kontrastverstärker – Sonographie bei RA Patienten unter
anti-TNF- α Therapie**

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

**VORGELEGT DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT CHARITÉ –
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN**

von

**André Hensch
aus Eberswalde**

Gutacher: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Backhaus
2. Prof. Dr. med. J. Sieper
3. Prof. Dr. med. B. Manger

Datum der Promotion: 03.09.2010

INHALTSVERZEICHNIS

DISSERTATION	I
INHALTSVERZEICHNIS	III
DANKSAGUNG.....	VI
1. EINLEITUNG	1
1.1 ZIELSTELLUNG.....	2
1.2 DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS.....	3
1.3 PATHOMECHANISMUS	4
1.4 KLINIK DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS	5
1.5 DIAGNOSTIK	8
1.5.1 Konventionelle Röntgenuntersuchung.....	9
1.5.2 Arthrosonographie	10
1.5.3 Magnetresonanztomographie	11
1.5.4 Computertomographie	12
1.5.5 Gelenk- bzw. Skelettszintigraphie.....	13
1.5.6 Laborchemische Analysen.....	13
1.6 THERAPIE DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS.....	14
2. PATIENTEN UND METHODEN	17
2.1 PATIENTEN.....	17
2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	17
2.1.2 Alter und Geschlecht	18
2.1.3 Medikamentöse Therapie der Patienten.....	18
2.2 METHODEN	19
2.2.1 Klinische Untersuchungen	20
2.2.2 Die Laborparameter.....	21
2.2.3 Bildgebende Diagnostik	23
2.2.4 Vergleich der Patientenzufriedenheit Ultraschall versus MRT	28
2.2.5 Die statistische Analyse.....	28
3. ERGEBNISSE	29
3.1 SYNOVITIS SUMMENScores	29
3.1.1 Synovitis Summenscores für den B-mode und PD-US	29
3.1.2 Korrelation des B-mode- und PD-US der Fingergelenke mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchung der entsprechenden Regionen.....	30

3.1.3	Korrelation des B-mode- und PD-US der Handgelenke mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchung der entsprechenden Regionen.....	31
3.2	AUSWERTUNG DER KONVENTIONELLEN RÖNTGENUNTERSUCHUNG.....	31
3.3	ARTHROSONOGRAPHIE	32
3.3.1	Transversale Korrelation zwischen den quantitativen und semiquantitativen Ergebnissen der B-mode-US Untersuchung	32
3.3.2	Transversale Korrelation zwischen B-mode- und PD-US	32
3.3.3	Longitudinale Korrelation zwischen B-mode- und PD-US	33
3.4	TRANSVERSALE KORRELATION DES B-MODE UND DES PD-US MIT DEN ERGEBNISSEN DER MRT-UNTERSUCHUNG	34
3.5	KONTRASTMITTELENHANCEMENT, ENHANCEMENT SLOPE UND SEMIQUANTITATIVE BEURTEILUNG DES KV-US.....	35
3.5.1	Transversale Korrelation zwischen Kontrastmittelenhancement, Enhancement slope und der semiquantitativen Beurteilung des KV-US	35
3.5.2	Longitudinale Korrelation zwischen dem KV-US und der MR-Tomographie ...	35
3.5.3	Transversale Korrelation zwischen den verschiedenen Ultraschalltechniken einer prominenten Gelenkregion	36
3.6	VERLAUFSBESCHREIBUNG DER ULTRASCHALL-, DER MRT-, DER KLINISCHEN- SOWIE DER LABOR-PARAMETER UNTER THERAPIE MIT ADALIMUMAB	37
3.6.1	Laborparameter	37
3.6.2	Klinische Parameter.....	37
3.6.3	Bildgebende Diagnostik im einjährigen Untersuchungszeitraum.....	38
3.7	VERLAUFSBESCHREIBUNG DER ULTRASCHALL-, DER KLINISCHEN- SOWIE DER LABOR-PARAMETER UNTER THERAPIE MIT MTX UND ARAVA.....	44
3.7.1	Laborparameter	44
3.7.2	Klinische Parameter.....	44
3.7.3	Bildgebende Diagnostik	46
3.8	AUSWERTUNG DES FRAGEBOGENS ZUR PATIENTENZUFRIEDENHEIT	47
4.	DISKUSSION	48
5.	ZUSAMMENFASSUNG	58
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	61
7.	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN.....	76
8.	VERZEICHNIS DER TABELLEN	77
9.	LISTE DER ABKÜRZUNGEN	78

10. ANHANG	80
10.1 BILDBEISPIELE	80
10.2 FRAGEBOGEN.....	85
11. LEBENSLAUF.....	86
12. ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	86

DANKSAGUNG

Ich möchte mich recht herzlich bei Herrn Prof. Dr. Gerd-R. Burmester für die Ermöglichung der Verfassung dieser Promotionsarbeit bedanken. Des weiteren vielen Dank an das Team der Rheumatologischen Fachambulanz sowie die Studienabteilung für Ihre Hilfe bei der Erhebung der klinischen Daten.

Einen besonderen Dank möchte ich Schwester Silvia aussprechen, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Vielen Dank auch Dr. med. Hermann für die Durchführung und die Auswertung der MRT Untersuchungen. Für Ihre Hilfe bei der Berechnung der Statistik möchte ich mich bei Dr. Katja Frieler vom Institut für Statistik der Charité bedanken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meiner Familie, meiner Frau Susanne sowie Johannes Steinberg für Ihre unermüdliche Rückendeckung sowie Motivation.

Ein besonderer Dank gilt Sarah Ohrndorf für die gemeinsame Arbeit und Ihre Hilfe beim Verfassen der Publikation.

Mein größter Dank gilt Frau PD Dr. med. Marina Backhaus für Ihre außerordentliche Betreuung der Arbeit über den gesamten Zeitraum, für die Möglichkeit den Kongress in Wiesbaden sowie verschiedene Weiterbildungen zu besuchen und für Ihre Unterstützung bei meinen ersten klinischen Erfahrungen im Rahmen verschiedener Praktika.

1. EINLEITUNG

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung unbekannter Ätiologie. Im Vordergrund steht die symmetrische Gelenksymptomatik an den Händen und Füßen, wobei auch die großen Gelenke betroffen sein können. Für die Verlaufsbeurteilung ist das konventionelle Röntgen der Hände und Vorfüße das Mittel der Wahl, da in der Regel überall vorhanden, validiert und gut reproduzierbar. Frühe pathologische Veränderungen wie Weichteilschwellung, Ergussbildung und synoviale Proliferation sind dagegen mit dem konventionellen Röntgen nur eingeschränkt zu beurteilen, so dass die Arthrosonographie (Synonym: Gelenk-ultraschall) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT, MR-Tomographie) jeweils mit und ohne Kontrastmittelverstärkung immer mehr in der Diagnostik entzündlicher Gelenkerkrankungen an Bedeutung gewinnen.

Insbesondere die Synovitis spielt bei der Verlaufsbeurteilung der Erkrankung eine entscheidende Rolle, da diese unter anderem als prognostischer Faktor für eine Knochenschädigung (45, 92) gilt. Mit Hilfe des B-mode, Power Doppler (PD) und des Kontrastverstärker (KV) Ultraschalls (US) ist es möglich, standardisiert sowohl Weichteil- als auch entzündliche Knochenveränderungen zu erfassen.

Die frühe Diagnosestellung einer RA und die zeitnahe Einleitung einer Basistherapie mit DMARD's (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) sind sehr bedeutsam, um eine Knochendestruktionen zu verhindern.

Die daraus resultierende Notwendigkeit einer schnellen und effizienten Therapie erklärt, dass sich die meisten klinischen Studien mit der Früherkennung sowie mit der Behandlung der Früharthritiden beschäftigen (64, 81, 96, 147).

Im Gegensatz dazu liegt der Schwerpunkt dieser Studie in der Analyse und Beschreibung des Krankheitsverlaufes von Patienten, die eine längere Krankengeschichte aufweisen und bei denen schon verschiedene Basistherapien versagt haben.

1.1 Zielstellung

Ziel der Studie ist es, einen geeigneten Synovitis Summenscore verschiedener Gelenkregionen der Hand für die Verlaufsbeurteilung bei entzündlicher Weichteilschwellung/Synovitis im Zuge einer RA zu entwickeln. Dieser soll sowohl Veränderungen im B-mode- als auch im PD-US erfassen und die aktivsten Fingergelenk- sowie auch Handgelenk-Regionen mit einschließen. Der Score soll einfach zu bestimmen sein und sich für die klinische Routine eignen.

Dazu wurden die einzelnen Gelenk-Regionen der Hand (Metacarpophalangeal- (MCP) und proximalen Interphalangeal- (PIP) Gelenke II bis V von palmar und dorsal; Handgelenk-Regionen radial, medial, ulnar jeweils von palmar und dorsal) zu verschiedenen Summenscores zusammengefasst, wobei der Schwerpunkt auf den Vergleich zwischen palmarer und dorsaler Handseite gelegt wurde.

Ein weiteres Ziel der Studie ist die Darstellung der gelenkbezogenen Veränderungen unter anti-TNF- α (Adalimumab) und DMARD Therapie über zwölf Monate mit Hilfe der Athrosonographie (B-mode-, PD- und KV-US) und der Magnetresonanztomographie. Dabei soll der Stellenwert der drei angewandten Ultraschallkomponenten in Bezug auf die Aktivitätsbestimmung und die Sensitivität synovitischer Veränderungen unter Therapie bewertet werden und mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchung verglichen werden.

Es soll weiterhin das Ansprechen der anti-TNF- α (Adalimumab) und DMARD Therapie beurteilt werden, insbesondere unter dem Aspekt des langen Krankheitsverlaufes sowie der bisherigen Therapieresistenz der untersuchten Patienten.

Zusätzlich zur Erfassung der Parameter der Krankheitsaktivität bzw. der Funktionalität der unterschiedlichen Geräte soll mit Hilfe von Fragebögen die Patientenzufriedenheit bei der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zur MRT-Untersuchung verglichen werden, um Rückschlüsse auf die Akzeptanz und Compliance der Patienten ziehen zu können.

1.2 Definition, Epidemiologie und Ätiologie der Rheumatoiden Arthritis

Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritits = cP)

„Die Rheumatoide Arthritis (RA = chronische Polyarthritits = cP) ist eine entzündliche Systemerkrankung, die hauptsächlich charakterisiert ist durch eine chronische Entzündung der Innenauskleidung der Gelenkhöhlen (Synovialitis), die unbehandelt zur Gelenkdestruktion führt.“(38, Gerok et al., 2007, S.873)

Epidemiologisch tritt die Rheumatoide Arthritis im Formenkreis der entzündlichen-rheumatischen Gelenkerkrankungen am häufigsten auf. Legt man die Klassifikation des American College of Rheumatologie zugrunde, beträgt die Prävalenz ca. 0,5-1 %, wobei Frauen etwa zwei bis drei Mal häufiger erkranken als Männer. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt zwischen 34-83/100.000 pro Jahr (Angabe für Frauen) (25, 148). Die Krankheit manifestiert sich bei Frauen vermehrt im fünften bis sechsten Lebensjahrzehnt, bei Männern liegt der Gipfel zwischen dem 65.-75. Lebensjahr (128).

Weiterhin ist zu erwähnen, dass Patienten die an der RA erkrankt sind, eine signifikant höhere Mortalität zeigen als gesunde Menschen (52, 108, 109, 112, 149).

Die **Ätiologie** der Erkrankung ist weitgehend unbekannt. Die Rheumatoide Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung. Genetische Faktoren wie das humane Leukozytenantigen (HLA)-DR4 und die Aminosäuresequenz des HLA-DRB1 (Position 67–74) stehen im Verdacht für eine RA verantwortlich zu sein. Das Antigen HLA-DR3 kann gehäuft auftreten und gibt einen Anhaltspunkt zum Schweregrad der RA (47, 109, 112, 140). Verschiedene Studien belegen, dass die genetische Prädisposition ebenfalls eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt. So lässt sich ein zwei- bis vierfach erhöhtes RA-Risiko für Verwandte ersten Grades im Vergleich zu Nicht-Verwandten beobachten (65).

Bei eineiigen Zwillingen konnte eine 12 bis 15 %ige Wahrscheinlichkeit, dass beide Kinder an RA erkranken, belegt werden, während die Rate bei zweieiigen Zwillingen bei 3 bis 4 % lag (1). Mütterliche Gene scheinen eine besondere Bedeutung bei der Manifestation der Erkrankung zu haben, was sich durch eine erhöhte Prävalenz der Erkrankung im Rahmen verschiedener Studien nachweisen ließ (65, 112).

Als weitere Ursachen für die Entstehung einer RA werden Viren (Epstein-Barr-Virus, Parvovirus B19, Zytomegalievirus, Retroviren) sowie Bakterien (Mycoplasmen, Mycobakterien) diskutiert. In verschiedenen Studien wurden diesbezüglich Hinweise entdeckt, die auf eine Assoziation mit verschiedenen Erregern schließen lässt (9, 88, 99, 109, 135).

Ferner lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Krankheitsverlauf und den endokrinen geschlechtsgebundene Faktoren herstellen, da es während der Schwangerschaft zu einem Rückgang und postpartal zu einem Anstieg der Krankheitsaktivität kommt (38, 109).

1.3 Pathomechanismus

Die Gewebsentzündung im Rahmen der RA ähnelt in ihrer Genese der Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ, wobei der ursächliche Stimulus nicht genau bekannt ist. Verantwortlich könnte ein exogenes Antigen oder ein Autoantigen wie Kollagen, ein Immunglobulin oder ein Heat-shock-Protein sein.

Das früheste Ereignis scheint eine unspezifische Entzündung zu sein, welche durch das Auftreten von Makrophagen und mononukleären Zellen in den tiefen Zellschichten der Synovialmembran charakterisiert ist. Daraufhin kommt es zur Infiltration vorwiegend von CD4-positiven T-Zellen. Diese differenzieren sich innerhalb des RA-Synoviums hauptsächlich in T_H1 -Effektorzellen, die das proinflammatorische Zytokin IFN- γ produzieren. Die Differenzierung in T_H2 -Effektorzellen, die das antiinflammatorische Zytokin IL-4 produzieren, scheint nicht möglich. Ohne diesen regulatorischen Einfluss kommt es zur Aktivierung von weiteren HLA-DR+ Makrophagen, welche wiederum die proinflammatorischen Zytokine IL-1 und TNF- α produzieren. Die T-Lymphozyten exprimieren darüber hinaus Oberflächenmoleküle (CD 154) und andere Zytokine. Daraus resultieren die Proliferation von B-Zellen und deren weitere Differenzierung zu Antikörper produzierenden Plasmazellen. Das führt zur vermehrten Bildung von Immunglobulinen und Rheumafaktoren. Weiterhin erfolgt die Aktivierung des Komplementsystems, was die Produktion von Anaphylatoxinen (C3a und C5a) steigert. Die Infiltration weiterer polymorphkerniger Leukozyten sowie die Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen wie Histamin und Prostaglandin E_2 sorgen dann für eine weitere Verstärkung des entzündlichen Prozesses (14).

Der genaue Mechanismus der Knorpel- und Knochenschädigung ist bisher nicht vollständig geklärt. Die hauptsächliche Zerstörung findet in dem Bereich statt, in welchem sich das wuchernde synoviale Gewebe (Pannus) über Knorpel und Knochen ausdehnt. Im Pannus-Gewebe lassen sich vor allem proliferierende Fibroblasten, kleine Blutgefäße und verschiedene Leukozyten (T-Lymphozyten, Neutrophile Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen) finden. Diese produzieren destruierende Enzyme wie Kollagenasen und neutrale Proteasen. Die genannten Zytokine, insbesondere IL-1 und TNF, aktivieren zusätzlich Chondrozyten sowie Osteoklasten und regen diese zur Produktion weiterer proteolytischer Enzyme bzw. zur Demineralisierung an (14).

1.4 Klinik der Rheumatoiden Arthritis

Die Erkrankung beginnt bei 10 bis 20 % der Patienten mit unspezifischen allgemeinen Symptomen wie Ermüdbarkeit, Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, subfebrile Temperaturen und Parästhesien.

Die manifestierte RA ist gekennzeichnet durch eine symmetrische Arthritis, welche sich durch das Auftreten von Morgensteifigkeit von mehr als 60 Minuten, Schmerzen (Ruhe-, Bewegungs- und Druckschmerz), Schwellung (prall elastisch bei Gelenkerguss; weiche Schwellung bei synovialer Proliferation), Überwärmung und Funktionsbehinderung der Gelenke äußert (18, 38, 137). Bei Beschwerdepersistenz von drei bis sechs Monaten ist eine RA oder eine andere rheumatische Erkrankung sehr wahrscheinlich (29).

Hauptmanifestationsort sind die Fingergrund-, die Fingermittel- sowie die Handgelenke, wobei die Gelenkregionen zumeist symmetrisch betroffen sind (108, 119). Darüber hinaus können auch andere Gelenke (Zehengrund-, Kiefer- und kleine Gelenke der Halswirbelsäule) Ort der Erstmanifestation sein.

Ein atypischer Verlauf findet sich bei 30 % der Patienten, hierbei handelt es sich um einen mono- oder oligoartikulären asymmetrischen Gelenkbefall. Der Krankheitsverlauf ist bei 80 % der Patienten schleichend, 20 % zeigen einen akuten Verlauf mit deutlicher Progression der Beschwerden innerhalb weniger Tage (38).

Folge der chronischen Arthritis ist die Gelenkdestruktion, zunächst mit Zerstörung der Knorpel- dann der Knochenstruktur. Im Verlauf treten Gelenkflächeninkongruenzen,

Fehlbelastungen, Subluxation, Luxation, Zerstörung des bindegewebigen Halteapparates sowie als Endzustand eine vollständige Ankylosierung auf (108, 119).

Nach länger andauernder Erkrankung wird das Krankheitsbild maßgeblich durch die Gelenkdestruktion bestimmt, die zu einer charakteristischen Deformität der Gelenke führt. Eine typische Veränderung ist die ulnare Deviation an Finger- und Zehengrundgelenken. Weiterhin sind die Schwanenhalsdeformität (Überstreckung der Fingermittelgelenke und Beugung der Endphalanx) sowie die Knopflochdeformität (durch seitliches Abgleiten der Strecksehnen kommt es zur Beugung im Fingermittelgelenk und zur Überstreckung im Fingerendgelenk) charakteristisch. Im Bereich des Daumens, der für den Großteil der Handleistungen im Alltag bedeutsam ist, gibt es die 90/90 Deformität. Hierbei handelt es sich um eine starke Beugung im Daumengrundgelenk und eine Überstreckung im Interphalangealgelenk.

Durch synovialitische und tenosynovialitische Proliferation kann es an den Handgelenken zum Karpaltunnelsyndrom kommen (38).

An den Fußgelenken lassen sich bei Betroffenen analoge Deformitäten nachweisen, dabei sind die laterale (fibuläre) Deviation und die dorsale Luxation im Zehengrundgelenk, überstreckte Grundphalangen sowie gebeugte Endphalangen zu nennen. Des Weiteren kann durch das Auseinanderweichen der Mittelfußknochen ein rheumatischer Spreizfuß entstehen.

Eine weitere Manifestation ist die Zervikalarthritits mit Beteiligung der Halswirbelsäule. Hierbei sind insbesondere die atlantodentalen, intervertebralen und unkovertibralen Gelenke betroffen, woraus eine mögliche Rückenmarkskompression bis hin zum hohen Querschnittsyndrom resultieren kann.

Extraartikuläre Bindegewebe wie Schleimbeutel, Sehnen und Sehnenscheiden können ebenfalls mitbetroffen sein, in diesem Zusammenhang ist insbesondere die Poplitealzyste (Baker-Zyste) zu nennen. Die Baker-Zyste entsteht zumeist durch eine präformierte Verbindung zwischen den Bursae des M. gastrocnemius medialis bzw. des M. semimembranosus und der Kniegelenkshöhle.

Neben den gelenkbezogenen Veränderungen können weitere extraartikuläre Organmanifestationen beobachtet werden. Hierbei sind insbesondere Rheumaknoten charakteristisch. Diese derben, meist schmerzlosen periostalen Knoten sind üblicherweise über druckbelasteten Regionen (Ellenbogenstreckseite, Fingerstreckseite) zu finden. Rheumaknoten werden histologisch als eine zentrale fibrinoide Nekrose beschrieben, die von epitheloidzelligen Histiozyten umgeben ist.

Weiterhin vorkommende Manifestationen der RA sind die Vaskulitis (Mononeuritis multiplex), die Serositis (Pleuritis exsudativa), Lungenfibrose, pulmonale Hypertension, das Sicca-Syndrom sowie der seltener auftretende viszerale (Perikarditiden, Herzklappenbeteiligung, koronar Arteriitiden, Lebermitbeteiligung, Nierenamyloidosen) und okuläre (Skleritis, Episkleritis) Befall. Die Vaskulitis tritt häufig als Fingervaskulitis oder Raynaud-Phänomen auf. Hämatologisch kann eine hypochrome Anämie mit niedrigem Serumeisen, reduziertem Transferrin und erhöhtem Ferritin im Rahmen der chronischen Entzündung beobachtet werden (38).

Prognostisch ungünstige Faktoren für den Verlauf einer Rheumatoiden Arthritis, die durch epidemiologische Studien ermittelt wurden, sind **Tabelle 1** zu entnehmen.

Tabelle 1: Prognostisch ungünstige Faktoren für den Verlauf einer RA
- Geschlecht: Frauen erleiden eine größere Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit; die krankheitsbedingte Mortalität ist bei Frauen höher
- Erkrankungsalter > 60 Jahren bei Beginn der Erkrankung
- positiver Rheumafaktor frühzeitig im Krankheitsverlauf
- positive Antikörper gegen cyclisch citrullinierte Peptide (Anti-CCP)
- fehlende soziale Bezugssysteme, schlechte ökonomische Bedingungen und niedriges Bildungsniveau
- Rauchen

*(41, 87 , 109 , 128 , 151)

1.5 Diagnostik

Für die Diagnosestellung ist das klinische Erscheinungsbild von entscheidender Bedeutung, insbesondere das Vorhandensein einer entzündlichen Gelenkschwellung. Hierfür sind die vom American College of Rheumatology (ACR) 1988 aufgestellten Klassifikationskriterien (**Tabelle 2**) maßgebend. Danach kann von einer Erkrankung ausgegangen werden, wenn mindestens vier der sieben Kriterien erfüllt sind.

Tabelle 2 Klassifikation des American College of Rheumatology (ACR) für die Rheumatoide Arthritis (51).
1. Morgensteifigkeit der Gelenke von mindestens 1h Dauer
2. Arthritis an mehr als drei Gelenkbereichen: Weichteilschwellung oder Erguss gleichzeitig an mindestens drei Gelenkbereichen
3. Arthritis von Hand- oder Fingergelenke: Schmerzen + Schwellung von Handwurzelgelenken, proximalen Interphalangealgelenken (PIP) oder Metakarpophalangealgelenken (MCP)
4. symmetrische Arthritiden: Gleichzeitiger Befall desselben Gelenkbereiches beider Körperhälften
5. Rheumaknoten: Subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen oder Extensorflächen oder im juxtaartikulären Bereich.
6. Nachweis von Rheumafaktoren im Serum
7. typische Röntgenveränderungen der Hände: Gelenknahe Osteoporose, Erosionen (osteoarthrotische Veränderungen allein sind nicht ausreichend)
Die Diagnose einer chronischen Polyarthritis gilt als gesichert bei Erfüllung von vier dieser sieben Kriterien. Kriterien eins bis vier müssen für mindestens sechs Wochen bestehen

Um klinisch die Diagnose einer Rheumatoiden Arthritis stellen zu können, haben bildgebende Verfahren wie das konventionelle Röntgen, die Arthrosonographie, die Magnetresonanztomographie, die Computertomographie (CT) und die Gelenk- bzw. Skelettszintigraphie immer mehr an Bedeutung gewonnen und sind somit aus dem klinischen Alltag kaum mehr wegzudenken.

1.5.1 Konventionelle Röntgenuntersuchung

Für die Verlaufsbeurteilung ist das konventionelle Röntgen beider Hände und Füße das Mittel der Wahl, da in der Regel überall vorhanden, validiert und gut reproduzierbar. Zu Beginn der Erkrankung lassen sich Veränderungen schwer nachweisen, es können jedoch Weichteilschwellungen im Bereich der klinisch auffälligen Gelenke sichtbar sein (108).

Die ersten Knochendestruktionen treten in der Regel zwischen dem 6. und 24. Monat der Erkrankung auf und sind an den Unterbrechungen der kortikalen Grenzlamellen zu erkennen. Charakteristisch für die Rheumatoide Arthritis sind Erosionen (Knochenläsionen an der Knorpel-Knochen-Grenze) insbesondere an den kleinen Hand- und Fußgelenken. Darüber hinaus finden sich Usuren (ausgestanzte wirkende Knochendefekte) und Gelenkspaltverschmälerungen (38, 59, 74).

In späteren Phasen der Erkrankung lassen sich je nach Krankheitsverlauf Subluxationen, Luxationen und Ankylosierungen radiologisch nachweisen (38, 59). Für eine standardisierte Auswertung wurden verschiedene Graduierungen entwickelt. Hierbei ist insbesondere der Larsen-Score (69) zu erwähnen (**Tabelle 3**). Weitere Scores sind die modifizierten Scores nach Steinbrocker, Sharp et al., Van der Heijde und Rau et al..

Tabelle 3: Larsen-Score (69)

LARSEN-SCORE
Grad 0 = ohne pathologischen Befund
Grad 1 = geringe Veränderungen wie Weichteilschwellungen, gelenknahe Osteoporose oder geringe Gelenkverschmälerung
Grad 2 = definitive Veränderungen wie kleine Erosionen an Finger- und Zehengelenken, Gelenkspaltverschmälerung in den großen Gelenken
Grad 3 = deutliche Veränderungen wie Erosionen und Gelenkverschmälerungen
Grad 4 = schwere Veränderungen wie nur noch teilweise vorhandene Gelenkflächen
Grad 5 = mutilierende Veränderungen wie große Deformität bei verschwundener Gelenkfläche

Technische Grundlagen der Röntgenuntersuchung:

Durch das Anlegen von Spannung an eine Röntgenröhre werden Elektronen von der Glühkatode in Richtung Anode beschleunigt. Die auf die Anode prallenden Elektronen erzeugen so elektromagnetische Wellen (Röntgenstrahlung). Röntgenstrahlung, die durch Gewebe tritt, sorgt für eine Schwärzung des Röntgenfilms. Die unterschied-

liche Strahlenabsorption im Gewebe sorgt für natürliche Kontraste. Gewebe wie Fett, Muskeln und Haut absorbieren wenig Strahlung und sind als dunkle Bereiche auf dem Röntgenbild sichtbar. Gewebe wie Knochen absorbieren dagegen viel Strahlung und hinterlassen dadurch einen weißen Schatten auf dem Röntgenbild.

1.5.2 Arthrosonographie

In der Diagnostik rheumatischer Gelenkerkrankungen gewinnt die Verwendung des Ultraschalls immer mehr an Bedeutung. Die technische Entwicklung in diesem Bereich hat in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte gemacht, so dass neben dem B-mode Ultraschall (B-mode-US) zunehmend auch der Power Doppler Ultraschall (PD-US) und der Kontrastverstärker Ultraschall (KV-US) in der Diagnostik rheumatischer Erkrankungen Anwendung finden. Dabei können unter anderem Weichteil- (Ergüsse, Tenosynovitis, Tendinitis und Sehnenrupturen) sowie Knochenveränderungen (Erosionen, Osteophyten und freie Gelenkkörper) erfasst werden.

Bei klinisch schwer zu untersuchenden Gelenken (z.B. dem Hüftgelenk) kann dieses Verfahren ebenfalls zur Diagnostik eines Gelenkergusses und der Synovialisproliferation dienen. Außerdem eignet sich die Ultraschalluntersuchung als Bedside-Methode zur Festlegung eines möglichen Punktionsortes (z.B. bei Baker-Zysten oder Gelenkergüssen) und insbesondere zur dynamischen Untersuchung bei speziellen klinischen Fragestellungen (z.B. Ruptur der Rotatorenmanchette der Schulter).

Der **B-mode-US** eignet sich besonders zur Erfassung der Synovitis, welche als Kombination von Synovialisproliferation und entzündlichem Erguss definiert wird (102). Weiterhin können Tenosynovitis und Knorpel-Knochenläsionen/Erosionen (5, 104, 141) mit dem B-mode-US sicher erfasst werden. Oberflächliche Knorpel-Knochenläsionen lassen sich so früher nachweisen als mit konventioneller Röntgentechnik (2, 4, 5, 104, 131, 141). Einschränkend ist zu erwähnen, dass nur oberflächliche Gelenkstrukturen beurteilbar sind (43) und eine Differenzierung von aktiven und chronischen Prozessen zum Teil nicht objektiv möglich ist (102).

Der **PD-US** hat sich als zuverlässiges diagnostisches Mittel für die Verlaufsbeurteilung bei verschiedenen Arthritiden (6, 57, 106, 142) bewährt, insbesondere bei der Rheumatoiden Arthritis (143). Der PD-US visualisiert (21, 95) die Vaskularisation der synovialen Proliferation (2, 6, 17, 39, 44, 49, 107, 141), welche im Zuge einer pathologischen Neoangiogenese (118, 130, 133) auftritt. Die Detektion der Perfusion macht somit eine Differenzierung zwischen Erguss und Synovitis möglich (117, 142).

Die Methode ist nur begrenzt zum Nachweis eines Blutflusses bei kleinen Gefäßen (32, 40) und zur Differenzierung möglicher zugrunde liegender Erkrankungen (RA, PsA, reaktive Arthritis, Kristallarthritis) geeignet (117, 120).

Der **KV-US** ist ein relativ neues Verfahren in der Diagnostik rheumatologischer Erkrankungen. Dieses Verfahren kann die Ausdehnung und den Grad bzw. die Differenzierung aktiver intraartikulärer Synovitis (12, 19, 24, 31, 32, 60, 61, 62, 75) mit höherer Sensitivität darstellen, wofür insbesondere die Kontrastmittel der 2. Generation (SonoVue[®] Bracco Diagnostics, Netherlands) verantwortlich sind (60, 153). Der KV-US ermöglicht eine genauere Darstellung der Dicke der intraartikulären Synovialis und verbessert den Nachweis der Neovaskularisation insbesondere an kleinen Gelenken (60).

Der Rückgang aktiver Synovialis, welcher sich mit Hilfe des KV-US und PD-US darstellen lässt, gilt als Nachweis einer erfolgreichen Therapie. Dabei ist insbesondere die Unterscheidung von aktiver synovialer Proliferation und fibrösem Pannus entscheidend für die therapeutische Verlaufsbeurteilung (100, 153).

Technische Grundlagen der Sonographie:

Legt man ein elektrisches Wechselfeld an einen „piezoelektrischen“ Kristall an, so wird dieses zur Schwingung gebracht und es entstehen Ultraschallwellen. Ein Schallkopf enthält heute mehrere „piezoelektrische“ Elemente. Er fungiert als Sender der Schallwellen aussendet und als Empfänger, indem reflektierte Schallwellen (Echos) in elektrische Spannung umgewandelt werden. Dies wird als Puls-Echo-Methode bezeichnet. Zur Bildberechnung kann mit Hilfe der Schallwellengeschwindigkeit und der Zeitdauer vom Ausstrahlen bis zum Eintreffen des reflektierten Schalls eine Distanz berechnet werden (59).

1.5.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT-Untersuchung (Synonym: Kernspintomographie) ist aktuell das Verfahren mit der höchsten Aussagefähigkeit. Es lassen sich sowohl Weichteilveränderungen, insbesondere die synoviale Schwellung und der Gelenkerguss, als auch frühe Knochenveränderungen wie Knochenmarködeme und Erosionen beurteilen (45, 50, 92, 114). Für die Beurteilung der kleinen Gelenke ist die MRT-Untersuchung als Goldstandard der Bildgebung anzusehen (50, 89, 91), wobei der Ultraschall immer mehr an Bedeutung gewinnt. Insbesondere bei der Darstellung von Erosionen an den PIP-Gelenken scheint der US der MR-Tomographie überlegen zu sein (95).

In verschiedenen Studien konnten charakteristische pathologische Veränderungen aufgrund einer Synovialitis im Rahmen der RA nachgewiesen werden. Unter der Verwendung von MRT-Kontrastmitteln (Gadolinium-DTPA) konnte eine Korrelation zu histologischen Proben nachgewiesen werden (37, 89, 93, 94, 132).

Im Vergleich zur konventionellen Röntgenuntersuchung lassen sich pathologische Knochenveränderungen zu einem früheren Zeitpunkt der Erkrankung nachweisen (56, 66, 76, 77, 136). Ein weiterer Vorteil des Verfahrens ist das Fehlen ionisierender Strahlen.

Als Nachteile des Verfahrens sind der hohe apparative Aufwand und die daraus resultierenden Kosten anzusehen. Weiterhin sind verschiedene, für die Durchführung limitierende Faktoren wie Herzschrittmacher, Cochleaimplantate, Klaustrophobie, Kontrastmittelunverträglichkeiten und Schwangerschaft insbesondere im ersten Trimenon zu nennen. Bei polyarthritisch eingeschränkten Patienten kann die Verwendung eines geschlossenen Systems zu einem vorzeitigen Abbruch der Untersuchung bzw. zu einer Minderung der Bildqualität führen. Ursächlich sind zumeist Bildartefakte aufgrund der eingeschränkten Beweglichkeit des Patienten oder aufgrund akut auftretender Schmerzen.

Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie:

Grundlage der Magnetresonanztomographie sind sehr starke Magnetfelder sowie elektromagnetische Wechselfelder im Radiofrequenzbereich. Dadurch lassen sich verschiedene Atomkerne im Körper anregen, vornehmlich Verwendung finden Wasserstoffkerne (Protonen). Diese so angeregten Atomkerne senden schwache elektromagnetische Felder aus, deren Signale empfangen werden können. Grundlage für die Bildentstehung sind unterschiedliche Relaxationszeiten der verschiedenen Gewebearten sowie der ungleiche Gehalt an Wasserstoff-Atomen in den Geweben (z.B. Muskel, Knochen) des menschlichen Körpers (59).

1.5.4 Computertomographie (CT)

Die CT-Untersuchung spielt in der Diagnostik entzündlicher Gelenkerkrankungen eine untergeordnete Rolle, kann allerdings bei speziellen Fragestellungen wie Zervikalarthritiden, beginnender Myelopathie und vermuteter Denzerosion indiziert sein (38).

1.5.5 Gelenk- bzw. Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie ist ein Verfahren, welches den ganzen Körper abbildet und Erkrankungen des Bewegungsapparates darstellen kann. Eine sichere Differenzierung zwischen tumorbedingten, entzündlichen und degenerativen Knochenveränderungen ist jedoch nicht möglich (38). Hauptindikation für die Skelettszintigraphie sind das Screening auf Skeletttumoren und der unklare „Ganzkörperschmerz“ zum Ausschluss anderer Ursachen.

1.5.6 Laborchemische Analysen

Bei Patienten, die an einer Rheumatoiden Arthritis erkrankt sind, lassen sich in der Regel verschiedene serologische Entzündungszeichen nachweisen.

Insbesondere eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CrP, ein akute Phase Protein), sowie eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) können für eine Entzündung im Rahmen der RA sprechen.

Das Vorhandensein dieser Entzündungsparameter ist jedoch kein sicherer Nachweis für die Erkrankung, wobei das CrP eine hohe Korrelation zur Krankheitsaktivität besitzt. Diese eher unspezifischen Laborparameter sind bei der Diagnostik und Bewertung der Krankheitsaktivität immer im Zusammenhang mit den klinischen Symptomen zu betrachten (38, 51).

Bei 65 bis 80 % aller Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis lassen sich Rheumafaktoren (RF) im Serum nachweisen. RF sind Immunglobuline am häufigsten vom Typ IgM, die an den konstanten (Fc-)Teil von IgG-Molekülen binden. Diese sind jedoch nicht spezifisch, da sie auch bei anderen Erkrankungen (Systemischen Lupus erythematoses, Sarkoidose, Lues, Tuberkulose, Endocarditis lenta) und bei 3 % der Nichterkrankten auftreten können. Allerdings zeigen seropositive RA-Patienten (Rheumafaktoren vorhanden) im Vergleich zu seronegativen Patienten (keine Rheumafaktoren vorhanden) einen ungünstigeren Krankheitsverlauf. Für die Testung steht der IgM-RF ELISA mit einer Spezifität von ca. 80 % und einer Sensitivität von ca. 70 % sowie der Latex Test mit einer Sensitivität von ca. 55 % und einer Spezifität von ca. 93 % zur Verfügung (38, 51, 101).

Ein weiterer Marker der RA sind die Anti-Citrullin-Antikörper (Anti-CCP-Ak, Antikörper gegen cyclisch citrullinierte Peptide). Diese haben im Vergleich zum Rheumafaktor eine vergleichbare Sensitivität (ca. 80 %) bei erhöhter Spezifität (ca. 96 %). Die Anti-Citrullin-Ak eignen sich somit besonders bei RF-negativen Patienten sowie frühen

Verlaufsformen der RA und können Hinweis auf einen progredient-destruierenden Krankheitsverlauf geben (8, 10, 36, 58, 70, 85). Die Rolle der Anti-Citrullin-Ak bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie des Krankheitsverlaufs wird aktuell noch diskutiert (98).

Zum differentialdiagnostischen Ausschluss von Kollagenosen oder Vaskulitiden kann eine Urinuntersuchung und die Bestimmung Antinukleärer Antikörper (ANA) und Anti-Neutrophiler cytoplasmatischer Antikörper (ANCA) indiziert sein. Eine Testung von HLA-B27 zum Ausschluss von Spondyloarthritis und die Untersuchung auf einen erhöhten Harnsäurespiegel zur Abgrenzung der polyartikulären Gicht kann ebenfalls erforderlich sein (38, 51).

1.6 Therapie der RA

Die Komplexität der Rheumatoiden Arthritis erfordert eine ganzheitliche Behandlung und sollte sich nicht nur auf die verschiedenen Gelenkmanifestationen konzentrieren. Insbesondere die Bewältigung und der Umgang mit den psychosozialen Aspekten der Erkrankung sind für die Betroffenen von großer Bedeutung. Nur die Zusammenarbeit konservativ und operativ tätiger Rheumatologen mit Hausärzten, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeitern, Pflegekräften sowie mit Psychologen kann bei aggressiven Verlaufsformen der RA eine optimale therapeutische Versorgung absichern (134, 138, 139), die Wirksamkeit der Therapie sicher überwachen und unerwünschte Nebenwirkungen rechtzeitig erkennen.

Um dies zu gewährleisten, ist eine regelmäßige Verlaufsbeurteilung mit Dokumentation des aktuellen Status von Bedeutung. Zu diesem Zweck eignet sich insbesondere der Disease Activity Score (DAS 28 siehe Methoden), welcher sich aus dem subjektiven Empfinden des Patienten (visuelle Analogskala - VAS), einer Untersuchung der Gelenke sowie den Laborparametern bestimmen lässt und regelmäßig im Abstand von drei Monaten durchgeführt werden sollte. Je nach Höhe des DAS 28 kann die Therapie angepasst oder beibehalten werden.

Weiterhin sollte der behandelnde Arzt regelmäßig die Laborparameter in Bezug auf akute Ereignisse (BSG, CrP) sowie das Vorhandensein einer Anämie überprüfen. Zur Verlaufsbeurteilung radiologischer Veränderungen ist ein konventionelles Röntgen im Abstand von ein bis zwei Jahren anzuraten.

Medikamentöse Therapie

Ein besonderes Anliegen sollte die möglichst frühe Therapieeinleitung nach Diagnosestellung einer RA sein, da die Gelenkdestruktion zu Beginn der Erkrankung am schnellsten fortschreitet und sich am besten durch eine frühzeitige medikamentöse Therapie inhibieren lässt. Bei etwa zweidrittel der Betroffenen ist nach fünf Jahren andauernder Erkrankung eine drastische Funktionseinschränkung zu beobachten (71, 146, 152).

Als Basistherapeutika werden eine Reihe verschiedener DMARD's (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; z.B.: Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Auranofin) eingesetzt, welche in Form einer Mono- oder Kombinationstherapie verwendet werden können. DMARD's können die Krankheitsprogression verhindern und somit die Funktionalität der Gelenke erhalten (29, 81, 147). Die Wirkung der DMARD's tritt nach zwei bis sechzehn Wochen verzögert ein und ist durch zahlreiche Studien im Vergleich zu Placebos belegt (22, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 145). Wie bereits erwähnt, kann insbesondere die Einleitung einer Basistherapie mit DMARD's in den ersten sechs Monaten nach Beschwerdebeginn die Langzeitprognose deutlich verbessern. Dies lässt sich auch radiologisch durch signifikant weniger Erosionen nachweisen (54, 55, 73). Eine kontinuierliche Einnahme von DMARD's kann das Risiko radiologisch fassbarer Progressionen nahezu halbieren (82).

DMARD's zeichnen sich durch starke Nebenwirkungen aus, diese sind jedoch mit denen nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) (34) vergleichbar. Nebenwirkungen und Ineffektivität sorgen dafür, dass innerhalb von sechs Jahren im Durchschnitt 3,3 DMARD's pro Patient verwendet werden müssen. 55 % müssen wegen unerwünschten Nebenwirkungen, 60 % wegen Ineffektivität abgesetzt werden (34).

Zu den neu entwickelten Medikamenten zählen die so genannten Biologicals. In Deutschland sind für die RA die TNF-inhibierenden Substanzen (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) und IL-1-Effekte blockierende Therapeutika (Anakinra) zugelassen. Die TNF-Inhibitoren Infliximab, Etanercept und Adalimumab sind bei Patienten indiziert, die nur unzureichend auf eine Therapie mit mindestens zwei DMARD's einschließlich MTX angesprochen haben.

In der folgenden Studie wurde Adalimumab angewendet (Handelsname HUMIRA®; Hersteller ABBOTT Laboratorien), ein therapeutischer humaner monoklonaler Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor- α , welcher daher auch als anti-TNF- α Blocker bezeichnet wird. Adalimumab wird neben der Behandlung der Rheumatoider Arthritis

auch in der Therapie der Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans und Morbus Crohn eingesetzt. In verschiedenen Studien ist die erhöhte Wirksamkeit bei einer Kombinationstherapie mit MTX und Leflunomid im Vergleich zur Monotherapie belegt worden (20, 53, 116, 144).

Ein weiterer wichtiger Baustein der medikamentösen Therapie ist die Behandlung mit Glucocorticoiden. Diese zeichnen sich durch eine rasch einsetzende Linderung der Symptome sowie eine entzündungshemmende Wirkung aus (68). Die Wirkung ist der der NSAR überlegen (42). Glucocorticoide eignen sich in hohen Dosen besonders zur Akutbehandlung und zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt der DMARD's. In niedrigen Dosen können sie zusätzlich zur Basistherapie das Entstehen radiologischer Veränderungen vermindern (127).

Corticoide können systemisch und lokal in Form einer Intraartikulären Injektion appliziert werden. Sie sind jedoch aufgrund starker Nebenwirkungen nur in geringen Dosen (5-7,5 mg) zur Dauermedikation geeignet. Typische Nebenwirkungen sind Infektionen, Katarakte, die Abnahme der Knochendichte, Nebennierenrindenatrophie, diabetogene Wirkung sowie Muskelatrophie, Stammfettsucht und Vollmondgesicht (72). Zur Ergänzung der Therapie werden unter anderem NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika; z.B.: Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin) verwendet. Diese bewirken eine Reduktion der Gelenkschmerzen sowie der Gelenksteifigkeit und Sorgen somit für eine Verbesserung der Mobilität des Patienten. Das Krankheitsbild als solches wird durch die NSAR nicht verbessert (15, 35). Limitierend für Ihren Einsatz können die Nebenwirkungen sein. Häufig treten gastrointestinale Nebenwirkungen, Flüssigkeitsretention, Hypertonie, Nieren- und Lebertoxizität auf (11, 33, 72, 150).

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patienten

2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum von März 2005 bis April 2007 wurden 15 Patienten durch die Rheumatologische Fachambulanz (Dispensaire) sowie die Abteilung Neue Therapien der Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der medizinischen Fakultät der Charité rekrutiert und untersucht. Bei allen eingeschlossenen Patienten ist eine nach ACR-Kriterien (Tab. 2) bestehende Rheumatoide Arthritis klassifiziert.

Die Patienten mussten zum Einschluss in die Studie folgende Kriterien erfüllen:

1. An einer Rheumatoiden Arthritis erkrankt sein
2. Mindestens zwei im Zuge der Erkrankung erhaltene DMARD-Therapien (Mono- und Kombinationstherapie) vorweisen
3. Erkrankungsdauer länger als zwei Jahre
4. Mindestens fünf geschwollene und fünf schmerzhaft Gelenke aufweisen
5. Das 18. Lebensjahr vollendet haben und nicht älter als 70 Jahre sein

Zum Ausschluss führten folgende Kriterien:

1. Vorliegen einer malignen Erkrankung oder Infektionserkrankung
2. Herzinsuffizienz NYHA-II-IV
3. Schwere pulmonale und hepatische Erkrankungen
4. Kinderwunsch oder Schwangerschaft
5. Pacemaker oder andere Metallimplantate im Körper, die das Magnetfeld bei der MRT Untersuchung stören könnten bzw. deren Funktion im Magnetfeld nicht gewährleistet werden könne
6. Eine Tuberkulose, welche durch einen Screening-Test (PPD-Test, Röntgen-Thorax) ausgeschlossen wurde; bei latenter Tuberkulose erfolgte eine Prophylaxe (Isozid 300 mg/d) für neun Monate
7. Zum Ausschluss führten die Gegenanzeigen in der Gebrauchs- und Fachinformation für Adalimumab in der Adalimumab-Behandlungsgruppe

2.1.2 Alter und Geschlecht

Es wurden 15 Patienten, davon 14 Frauen und ein Mann in die Studie eingeschlossen. Ihr medianes Alter betrug zu Beginn der Studie 50,8 Jahre (SD = 11,8; min-max: 33-70). Die mediane Krankheitsdauer lag bei 8,4 Jahren (SD = 6,2; min-max: 2-20). Innerhalb der Studie wurden alle Patienten mit einer DMARD Therapie behandelt, 12 Patienten erhielten zusätzlich eine anti-TNF- α Therapie.

2.1.3 Medikamentöse Therapie der Patienten

DMARD-Therapien vor Studienbeginn: Von den 15 eingeschlossenen Probanden hatten fünf Patienten neben den in den Einschlusskriterien geforderten zwei DMARD-Therapien vor Studienbeginn noch eine weitere. Die genaue Verteilung der Medikamente unter den 15 Patienten ist der **Tabelle 4** zu entnehmen.

Tabelle 4: Verteilung der DMARD's vor Studienbeginn

DMARDs vor Studienbeginn	Anteil P
Leflunomid (Arava)	46,7 %
Sulfasalazin (Azulfidine)	53,3 %
Auranofin (Gold)	6,7 %
Methotrexat (MTX)	73,3 %
Hydroxychloroquinsulfat (Quensyl)	13,3 %
Methotrexat+Leflunomid	13,3 %
Methotrexat+Sulfasalazin	6,7 %
Methotrexat+Etanercept	6,7 %
Methotrexat+Hydroxychloroquinsu.	13,3 %

Medikamentöse Therapie während der Studie: Insgesamt wurden 12 der 15 Probanden mit einer anti-TNF- α Therapie bestehend aus Adalimumab (40 mg/14 täglich s.c.) behandelt.

Weiterhin erhielten diese Patienten zusätzlich folgende DMARD's: sechs Patienten erhielten Methotrexat, zwei erhielten Leflunomid, zwei Patienten erhielten Methotrexat in Kombination mit Leflunomid, einer bekam Methotrexat in Kombination mit Hydroxychloroquinsulfat und ein weiterer Patient erhielt Methotrexat in Kombination mit Sulfasalazin.

Die Patienten (n = 3), die ausschließlich mit einer konventionellen DMARD-Therapie behandelt wurden, erhielten alle Methotrexat in Kombination mit Leflunomid.

Die Verteilung der einzelnen DMARD's unter allen Probanden sowie die durchschnittlichen Dosierung sind **Tabelle 5** zu entnehmen.

Tabelle 5: Verteilung der DMARD's und Dosierung während der Studie

Medikamente	Methotrexat	Leflunomid	Hydroxychloroquinsu.	Sulfasalazin
Patienten	13/15	7/15	1/15	1/15
mittlere Dosis	13,7 mg	18,3 mg	400 mg	2000 mg

Im einjährigen Untersuchungszeitraum wurden alle Patienten mit Glucocorticoiden behandelt. 14 Patienten erhielten Prednisolon, täglich im Durchschnitt 5,7 mg. Ein Patient erhielt Methylprednisolon (im untersuchten Jahr im Durchschnitt 10,6 mg). Die Patienten unter anti-TNF- α Therapie nahmen im Durchschnitt 5,8 mg Prednisolon ein. In der DMARD-Gruppe wurden im Durchschnitt 5,0 mg Prednisolon eingenommen.

Weiterhin erhielten 60 % (n = 9) der Patienten NSAR (die genaue Verteilung sowie die durchschnittlichen Dosen sind **Tabelle 6** zu entnehmen).

Tabelle 6: Verteilung der NSAR während der Studie

Medikamente	Diclofenac	Celecoxib	Acetylsalicylsäure	Ibuprofen	Indometacin
Patienten	3/15	2/15	1/15	2/15	1/15
mittlere Dosis	69,4 mg	300 mg	100 mg	800 mg	100 mg

2.2 Methoden

Die rekrutierten Probanden wurden vor der Therapieumstellung sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten untersucht, wobei jeweils eine klinische-, eine laborchemische-, eine B-mode-US-, eine PD-US- und eine KV-US-Untersuchung stattgefunden hat. Die genannten Untersuchungen fanden jeweils innerhalb eines Tages statt. Die Laborparameter wurden in einem Zeitraum von maximal zwei Wochen vor bzw. nach der US Untersuchung bei unveränderter Therapie erhoben. Zu Beginn und nach Ablauf des einjährigen Untersuchungszeitraums fand jeweils eine MRT-Untersuchung

statt. Des Weiteren erfolgte circa sechs Monate vor Studienbeginn sowie am Ende der Studie ein konventionelles Röntgen im Rahmen des jährlich durchgeführten Stagings.

Jedes Untersuchungsverfahren wurde durch einen fachkundigen Spezialisten durchgeführt und ausgewertet (Ultraschall: MB; Röntgen, MRT: KGH). Die Auswertung erfolgte unabhängig von den Ergebnissen der jeweils anderen Untersuchungsverfahren und Untersuchungszeitpunkte.

Für die Studie liegt ein Ethikvotum vor. Weiterhin haben alle Patienten vor Eintritt in die Studie, nach entsprechender Aufklärung, eine Einverständniserklärung unterzeichnet.

2.2.1 Klinische Untersuchungen

Für die klinischen Untersuchungen, welche durch geschultes Fachpersonal durchgeführt wurden, standen standardisierte Dokumentationsbögen zur Verfügung. Auf diesen wurden die aktuelle Medikation sowie das subjektive Befinden, der allgemeine und der rheumatologische Status der Patienten erfasst.

Zur Erhebung des rheumatologischen Status wurden 28 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und Weichteilschwellung untersucht (basierend auf dem DAS 28). Untersucht wurden dabei beide Schulter-, Knie-, Ellenbogen- und Handgelenke sowie die Metacarpophalangeal- (MCP) und proximalen Interphalangeal- (PIP) Gelenke eins bis fünf beider Hände. Die Dokumentation der Befunde erfolgte qualitativ:

0 = kein pathologischer Untersuchungsbefund

1 = pathologischer Untersuchungsbefund

Für die Auswertung wurde jeweils die Summe der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke gebildet. Des Weiteren wurden die Dauer der Morgensteifigkeit und die subjektive Krankheitsaktivität mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) erfasst. Die Patienten sollten dazu auf einer 100 mm langen Geraden, welche die Krankheitsaktivität symbolisierte (Intensität von links nach rechts zunehmend), eine Markierung so einzeichnen, dass diese die Stärke ihrer aktuellen Beschwerden zum Ausdruck bringt. Für die Auswertung wurde von links bis zur Markierung gemessen und das Ergebnis in mm angegeben.

Disease Activity Score (DAS 28)

Zur standardisierten Einschätzung der aktuellen Krankheitsaktivität der RA wurden verschiedene klinische Scores entwickelt. Der am häufigsten gebrauchte ist der DAS 28. Dieser Score verbindet sowohl klinische als auch laborchemische Parameter mit dem subjektiven Empfinden des Patienten. Der DAS 28 beinhaltet 28 von der EULAR (European League Against Rheumatism) festgelegte Gelenke (beide Schulter-, Ellenbogen-, Hand- und Kniegelenke sowie die MCP- und PIP-Gelenke eins bis fünf beider Hände). Für die Berechnung des DAS 28 sind folgende Parameter zu erheben:

- Anzahl der geschwollenen Gelenke
- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der ersten Stunde
- Subjektives Patientenurteil zur Krankheitsaktivität in Form der VAS

DAS 28 = $(0,56 \times \text{Wurzel aus Anzahl schmerzhafter Gelenke}) + (0,28 \times \text{Wurzel aus Anzahl geschwollener Gelenke}) + (0,70 \times \ln(\text{BSG 1. Stunde})) + (0,014 \times \text{Patientenurteil in mm})$

Auswertung: Ein Ergebnis von weniger als 2,6 spricht für eine Remission, ein Wert zwischen 2,6-3,2 steht für eine milde Krankheitsaktivität, ein Wert zwischen 3,2-5,1 spricht für eine mäßige Aktivität und ein Wert größer als 5,1 spricht für eine hohe Aktivität der RA. Bei einer Differenz zum Ausgangswert im Rahmen einer Verlaufsbeurteilung von mehr als 1,2 kann man von einer guten bis mäßigen Verbesserung der Beschwerden ausgehen. Ist die Differenz jedoch kleiner als 0,6, spricht dies für keine Verbesserung.

Der DAS 28 eignet sich zur Darstellung der aktuellen Aktivität wie auch zur Verlaufsbeurteilung und gibt Hinweise in Bezug auf die Notwendigkeit und Wirksamkeit einer Therapie (67).

2.2.2 Die Laborparameter

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein wurden an den jeweiligen Untersuchungstagen (vor Therapieumstellung sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten) zur Beurteilung der Entzündungsaktivität bestimmt. Rheumafak-

tor und Antikörper gegen citrullinierte Proteine wurden zu Beginn der Studie und nach zwölf Monaten ermittelt.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Die BSG ist ein unspezifisches Verfahren und wird nach Westergreen bestimmt. Im ungerinnbar gemachten Blut kommt es zur Sedimentation. Im Zuge entzündlicher Prozesse und Neoplasien kann es zu beschleunigten Sedimentation kommen (51).

Normwert: Männer bis 15 mm/h

Frauen bis 20 mm/h

C-reaktives Protein (CrP)

Das CrP ist ein klassisches „Akute-Phase-Protein“, welches als unspezifische Antwort auf entzündliche Prozesse und Tumoren gebildet wird. Die Bildung wird in der Leber durch Interleukin-6 und andere Zytokine induziert. Das CrP reagiert auf akute Entzündungsprozesse im Vergleich zur BSG sensitiver, es steigt im Anfangsstadium schneller an und sinkt bei Regression der Erkrankung (CrP: ca. zwei Wochen; BSG ca. vier Wochen) (51).

Referenzbereich: < 5 mg/l

Rheumafaktor (RF)

Als Rheumafaktoren bezeichnet man Autoantikörper verschiedener Ig-Klassen, welche gegen das Fc-Fragment des IgG gerichtet sind. Routinemäßig wird RF-IgM nachgewiesen, dazu kann der Latexagglutinationstest oder der Hämagglutinationstests nach Waaler-Rose verwendet werden. RF sind nicht spezifisch für die Rheumatoide Arthritis, sie sind initial in ca. 40 %, im weiteren Krankheitsverlauf in ca. 80 % positiv. Ein hoher RF-Titer ist tendenziell mit einem schwereren Verlauf und einer extraartikulären Manifestation assoziiert (51).

Referenzbereich: < 24 IE

Antikörper gegen citrullinierte Proteine (Anti-CCP-Ak)

Anti-CCP-Ak besitzen eine höhere Spezifität (> 95 %) bei vergleichbarer Sensitivität im Vergleich zu RF. Gleichzeitiges Vorliegen von Anti-CCP-Ak und RF erhöht den Vorhersagewert für die Entwicklung einer RA. Die Höhe der Werte korreliert nicht mit dem Verlauf der Erkrankung (51).

Referenzbereich: < 20 U/ml

2.2.3 Bildgebende Diagnostik

2.2.3.1 Konventionelle Röntgenuntersuchung

Die Untersuchung mittels des konventionellen Röntgens erfolgte in zwei Ebenen entsprechend den Richtlinien der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Das Vorhandensein von Erosionen wurde qualitativ auf einer ja (1) – nein (0) Basis beschrieben. Die radiologische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Steinbrocker Scores (113).

2.2.3.2 Arthrosonographie

In der Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis sind frühe pathologische Veränderungen wie Weichteilschwellung, Ergussbildung und synoviale Proliferation mit dem konventionellen Röntgen nur eingeschränkt zu beurteilen, so dass die Arthrosonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) jeweils mit und ohne Kontrastmittelverstärkung immer mehr an Bedeutung gewinnen.

Die Ultraschall-Untersuchung (Gerät: Technos, MPX, ESAOTE) fand an der klinisch dominanten (beschwerdeführenden) Hand statt. Für den **B-mode Ultraschall** (13,0 MHz) wie auch für den **Power Doppler Ultraschall** (10,0 MHz) wurde ein Linear-Schallkopf verwendet. Mit beiden US-Verfahren wurden dorsal und palmar die Hand-, MCP- und PIP-Gelenke untersucht. Beim B-mode-US wurde die quantitative Anhebung der Gelenkkapsel des proximalen Gelenkspaltes gemessen. Zusätzlich erfolgte eine semiquantitative Beurteilung der Gelenke (103); Grad 0 = normal; Grad 1 = diskrete Synovitiszeichen/Kapselanhebung; Grad 2 = mäßige Synovitiszeichen/Kapselanhebung; Grad 3 = deutliche Synovitiszeichen/Kapselanhebung)(**Abb. 6 und 7**).

Mit Hilfe des PD-US wurde die intraartikuläre Vaskularisation (unterhalb der Gelenkkapsel) gemessen und semiquantitativ bewertet (86, 129): Grad 0 = kein erkennbares Doppler-Signal (Farbpixel) / kein Fluss; Grad 1 = einzelne Doppler-Signale / wenig Fluss; Grad 2 = mehrere Doppler-Signale / deutlicher Fluss (< 50 % der intraartikulären Gelenkfläche); Grad 3 = nahezu komplette Ausfüllung des Gelenkbereiches mit konfluierenden Doppler-Signalen / starker Fluss (\geq 50 % der intraartikulären Gelenkfläche)(129)(**Abb. 8 und 9**).



Abbildung 1: Ultraschallgerät Technos, MPX, ESAOTE

Für die Untersuchung mittels **Kontrastverstärker Ultraschall** wurde ein 8-4 MHz Schallkopf verwendet. Die Untersuchung erfolgte an einer prominenten Gelenkregion, bei 12 der 15 Patienten dorso-medianseitig am Handgelenk. Bei einem Probanden wurde das Handgelenk von palmo-radial und bei zwei Patienten das MCP Gelenk II von dorsal untersucht.

Zur Echoverstärkung wurde der Ultraschall-Kontrastverstärker der zweiten Generation SonoVue® (Bracco Diagnostics, Netherlands) verwendet, welcher in Form einer Bolus-Applikation (4,8 ml SonoVue® und anschließend 10 ml NaCl) verabreicht wur-

de. Die maximale Anreicherung ist in den ersten 30 Sekunden nach Kontrastverstärker-Gabe nachzuweisen, die Eliminierung erfolgt über die Lunge wobei 75 % nach 11 min entfernt sind (13).

SonoVue® enthält Schwefelhexafluorid (SF₆) und liegt als wässrige Dispersion kleiner, stabilisierter Gasbläschen vor. Schwefelhexafluorid ist ein inertes, ungiftiges Gas, welches in wässrigem Milieu schwer löslich ist. Die Gasbläschen, deren Hülle aus einem stabilisierenden Phospholipidmonolayer besteht, führen zu einer Signalverstärkung der Gefäße und der Mikrozirkulation. Die verbesserte Darstellung der Mikrozirkulation ist im Bereich von Leber und Brust klinisch belegt (7, 63, 79, 115). Die Dispersion enthält bis zu 500 Millionen Mikrobläschen pro Milliliter. Das in den Mikrobläschen eingeschlossene Gasvolumen (SF₆) beträgt 8,0 µl/ml. Der mittlere Durchmesser der Mikrobläschen beträgt 2,5 µm; 90 % der Mikrobläschen sind kleiner als 8,0 µm.

Die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung wurden quantitativ ausgewertet, wobei die minimale und maximale Kontrastmittelanreicherung (Kontrastmittelenhancement)¹ und der Kontrastmittelaufnahmewert (Enhancement slope)² (**Abb.12 und 13**) bestimmt wurden (110). Zusätzlich fand eine semiquantitative Beurteilung (Grad 0-3; Grad 0 = normal, keine KM-Anreicherung, Grad 1 = diskrete KM-Anreicherung intra-artikulär; Grad 2 = mäßige KM-Anreicherung intra-artikulär; Grad 3 = deutliche KM-Anreicherung intra-artikulär) statt (**Abb. 10 und 11**) (110).

¹ Enhancement = (Int peak x 100 %) / Int min

² Slope = (Int peak – Int min) x 100 % / (Int min x time to peak)

Int peak: intensity at peak / maximum

Int min: intensity at minimum

Time to peak: time at endpoint minus time at start of contrast medium enhancement measurement

Die Verwendung von SonoVue® ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Schwefelhexafluorid oder einen der sonstigen Bestandteile von SonoVue®. Der Kontrastverstärker ist absolut kontraindiziert bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, klinisch instabiler ischämischer Herzkrankheit, akutem Myokardinfarkt, Angina pectoris mit Ruheschmerzen, klinisch signifikanter Zunahme der

Symptome in den letzten sieben Tagen nach invasiven Interventionen an den Koronararterien, bei Verdacht auf eine klinische Instabilität (eine Verschlechterung des EKG's, der herzspezifischen Laborbefunde oder der klinischen Befunde), Herzinsuffizienz Klasse III oder IV und schweren Herzrhythmusstörungen.

SonoVue® ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten mit bekanntem Rechts-Links Shunt, schwerer pulmonaler Hypertonie, unkontrollierter systemischer Hypertonie oder bei Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

Synovitis-Aktivitätsscore

Für die Berechnung des optimalen Synovitis-Aktivitätsscore wurden die initialen Daten verwendet. Dazu wurden verschiedene Summenscores aus den semiquantitativen Daten der einzelnen Gelenkregionen der Hand separat für B-mode und Power Doppler Ultraschall gebildet.

Bei der Bildung der Summenscores wurden die Finger- und Handgelenkregionen getrennt betrachtet. Weiterhin wurden die Scores jeweils für die palmar und dorsale Handfläche berechnet. Die Studie orientierte sich bei der Bildung der verschiedenen Gelenkescores an der Arbeit von Scheel und Backhaus (103).

- I.- Summenscore von 2 Fingern; 4 Fingergelenke (MCP-, PIP-Gelenke II – III) jeweils für palmar und dorsal
- II.- Summenscore von 3 Fingern; 6 Fingergelenke (MCP-, PIP-Gelenke II – IV) jeweils für palmar und dorsal
- III.- Summenscore von 4 Fingern; 8 Fingergelenke (MCP-, PIP-Gelenke II – V) jeweils für palmar und dorsal
- IV.- Summenscore von 3 Handgelenk-Regionen (Radial; Medial; Ulnar) jeweils für palmar und dorsal

Um das Ansprechen der Therapie mit Hilfe des B-mode- und PD-US im Verlauf des einjährigen Untersuchungszeitraums darzustellen, wurden folgende Summenscores verwendet.

- V.- Summenscore von 7 Gelenk-Regionen: 4 Fingergelenk-Regionen palmar (MCP-, PIP-Gelenke II – III) + Summe 3 Handgelenk-Regionen dorsal (Radial; Medial; Ulnar)

VI.- Summenscore von 9 Gelenk-Regionen: 6 Fingergelenk-Regionen palmar (MCP-, PIP-Gelenke II – IV) + Summe 3 Handgelenk-Regionen dorsal (Radial; Medial; Ulnar)

2.2.3.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Für die MRT-Untersuchung stand initial ein 0,2 Tesla Gerät (Esaote SpA., Genova, Italy) und ab Februar 2006 ein 1,5 Tesla Gerät (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen, Germany) zur Verfügung. Die ersten neun Untersuchungen zum Zeitpunkt U0 fanden mit dem 0,2 Tesla Gerät statt. Aufgrund technischer Schwierigkeiten wurde für die folgenden 21 Untersuchungen das 1,5 Tesla Gerät (6=U0; 15= U12) verwendet.

Untersucht wurde jeweils die beschwerdeführende Hand vor Therapieumstellung und nach zwölf Monaten andauernder Therapie.

Nach der (3D)-T1-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz-Untersuchung wurde intravenös das nicht ionisierende Kontrastmittel Gadopentetate dimeglumine (Magnevist; Bayer Schering Pharma) in einer Dosis von 0,2 mmol/kg Körpergewicht appliziert.

Die Bewertung der MRT-Bilder, der einzelnen Gelenke, erfolgte mit Hilfe des EULAR (European League Against Rheumatism) - OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) RAMRIS Scores (Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System) (23, 26, 46, 78, 90) durch einen erfahrenen Radiologen (KGH). Bei Verwendung des RAMRIS Scores kann eine variable Anzahl von Gelenken zu einem Summenscore zusammengesetzt werden (**Abb. 14 und 15**).

In dieser Studie wurden die aus den MRT-Daten gebildeten Scores für die Verlaufsdarstellung sowie für den Vergleich zum Ultraschall genutzt, wobei die gleichen Gelenkregionen untersucht wurden. Im Anschluss sind die verwendeten Gelenkregionen aufgeführt:

MRT 7.- Summenscore von 7 Gelenk-Regionen: 4 Fingergelenk-Regionen (MCP-, PIP-Gelenke II – III) + Summe 3 Handgelenk-Regionen (distal radio-ulnar, radio-carpal and intercarpal-carpometacarpal)

MRT 9.- Summenscore von 9 Gelenk-Regionen: 6 Fingergelenk-Regionen (MCP-, PIP-Gelenke II – IV) + Summe 3 Handgelenk-Regionen (distal radio-ulnar, radio-carpal and intercarpal-carpometacarpal)

2.2.4 Vergleich der Patientenzufriedenheit Ultraschall versus Magnetresonanztomographie

Im klinischen Alltag gewinnt die Patientenzufriedenheit im Rahmen des steigenden Konkurrenzdruckes der einzelnen Kliniken immer mehr an Bedeutung. Um die Akzeptanz sowie die Compliance der verschiedenen Untersuchungsverfahren zu bestimmen und mögliche Defizite im Ablauf aufzudecken, wurden die Patienten daher gebeten, einen Fragebogen nach Ablauf der entsprechenden Untersuchung auszufüllen. Dieser bestand aus fünf Fragen, wobei auf einer Analogskala von 1-10 (1 = schlecht/unangenehm, 10 = sehr gut/angenehm) die entsprechende Antwort angekreuzt werden sollte. Für die Auswertung wurden die einzelnen Bewertungen addiert (max. 50, min. 5) und die Anzahl der Punkte zwischen US- und MRT-Untersuchung verglichen. Zusätzlich wurde eine offene Frage gestellt, bei der die Patienten ihre Vorschläge zur Verbesserung des Untersuchungsablaufes äußern sollten.

Fragen:

- **Wurden Sie vor der Untersuchung zu Ihrer Zufriedenheit aufgeklärt?**
- **Wie empfanden Sie die Untersuchung an sich?**
- **Wie wurden Sie während der Untersuchung betreut?**
- **Wie empfanden Sie die Gabe des Kontrastmittels/Echoverstärkers?**
- **Wie zufrieden sind Sie mit dem gesamten Ablauf der Untersuchung?**

Die Beantwortung erfolgte innerhalb von 30 Minuten nach Ablauf der entsprechenden Untersuchung, wobei den Patienten genügend Bedenkzeit gelassen wurde ohne jegliche Einflussnahme des Untersuchers.

2.2.5 Die statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS Version 15.0. Berechnet wurden der Wilcoxon-Test (Exakte Signifikanz zwei-seitig) und der Korrelationskoeffizient nach Spearman. Für die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) wurde beim Wilcoxon-Test das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Für den Test nach Spearman wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (Signifikanz zwei-seitig) bestimmt, des Weiteren wurde der Korrelationskoeffizient berechnet. Die erhobenen Daten wurden zusätzlich deskriptiv ausgewertet und graphisch dargestellt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Synovitis Summenscores

3.1.1 Synovitis Summenscores für den B-mode und PD-US

Bei der Auswertung der Synovitis Summenscores I–III, gebildet aus den Ergebnissen der Fingergelenkregionen, zeigte sich eine erhöhte Aktivität der Fingergelenkregionen in den palmaren Schnittebenen. Hier konnte für den B-mode-US ein signifikanter Unterschied zwischen den palmaren und dorsalen Gelenkregionen festgestellt werden (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig $p < 0,05$; **Tabelle 7**). Mit Hilfe des PD-US konnte an den Fingergelenken zwei bis fünf kein signifikanter Unterschied zwischen den palmaren und dorsalen Schnittebenen dargestellt werden.

Die Summenscores I-III, gebildet jeweils aus den Gelenkregionen von zwei, drei oder vier Fingern, ergaben unabhängig von der Anzahl der untersuchten Gelenke, die gleichen Ergebnisse in Bezug auf die Höhe der palmaren und dorsalen Aktivität (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Synovitis Summenscores I–IV

Summen-Scores	B-mode-US dors./SD	B-mode-US palm./SD	p-Wert palm./dors.	PD-US dors./SD	PD-US palm./SD	p-Wert palm./dors.
I.(MCP-, PIP-Gel. II – III)	1,250/ 0,88**	2,250/ 0,76**	0,001*	0,000/ 0,8**	0,25/ 0,39**	0,637
II. (MCP-, PIP-Gel. II – VI)	1,0/ 0,88**	2,167/ 0,74**	0,001*	0,167/ 0,66**	0,333/ 0,4**	0,797
III. (MCP-, PIP-Gel. II – V)	1,125/ 0,83**	1,875/ 0,78**	0,001*	0,250/ 0,57**	0,250/ 0,38**	0,757
IV. 3 H-R.	2,0/ 0,46**	1,667/ 0,52**	0,646	1,333/ 0,7**	0,333/ 0,6**	0,0004*

* p-Wert $< 0,05$ (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig im Wilcoxon Test)

** Durchschnittliche Aktivität pro Gelenk (Medianwerte) / Standardabweichung)

Die Untersuchung der Handgelenke in sechs Schnittebenen (Radial; Medial; Ulnar jeweils von palmar und dorsal) ergab eine signifikant höhere Aktivität in den dorsalen

Schnittebenen im PD-US (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig $p < 0,05$; **Tabelle 7**). Im B-mode-US zeigten sich ebenfalls erhöhte Medianwerte dorsal, wobei kein signifikanter Unterschied zur Gegenseite nachgewiesen werden konnte.

3.1.2 Korrelation des B-mode- und PD-US der Fingergelenke jeweils von palmar und dorsal mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchung der entsprechenden Regionen

Für die Korrelation des B-mode- und PD-US der Fingergelenke zum MRT wurde der Summenscore bestehend aus acht Gelenkregionen (MCP-, PIP-Gelenkregionen II–V) verwendet und der Spearman Korrelationskoeffizient (KK) berechnet. Die Ergebnisse sind **Tabelle 8** zu entnehmen. Bei Analyse der Daten der Fingergelenke zeigte sich eine signifikante Korrelation des B-mode- und auch des PD-US zur MR-Tomographie. Dabei war eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) sowohl der palmaren als auch der dorsalen Ultraschallschnittebenen zu den Ergebnissen der MR-Tomographie nachweisbar. Beim Vergleich der Korrelationskoeffizienten untereinander zeigten sich die höchsten Werte für beide Ultraschallverfahren in den palmaren Schnitten.

Ausgehend von den Medianwerten konnte nachgewiesen werden, dass sowohl im B-mode- wie auch im PD-US die höhere Aktivität in den palmaren Schnittebenen zu beobachten war. Ein Patient musste aufgrund unvollständiger Daten ausgeschlossen werden.

Tabelle 8: Korrelation des B-mode- und des PD-US der Fingergelenke zum MRT

n = 14 Pat.	Medianwerte [SD]	Korrelation zum MRT
B-mode-US Fingergelenke dors.	9,5 [6,9]	p:0,002 * KK: 0,76
B-mode-US Fingergelenke palm.	14,0 [6,1]	p: 0,0002* KK: 0,84
PD-US Fingergelenke dors.	1,5 [4,8]	p: 0,002 * KK: 0,75
PD-US Fingergelenke palm.	3,0 [3,1]	p: 0,00001* KK: 0,91

* p-Wert $< 0,05$ (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig)

3.1.3 Korrelation des B-mode- und PD-US der Handgelenke jeweils von palmar und dorsal mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchung der entsprechenden Regionen

Für die Korrelation des B-mode- und PD-US der Handgelenke zum MRT wurde der Summenscore bestehend aus drei Gelenkregionen (Radial; Medial; Ulnar) verwendet und der Spearman Korrelationskoeffizient (KK) berechnet. Die Ergebnisse sind **Tabelle 9** zu entnehmen. Die Analyse der Ergebnisse der dorsalen und palmaren Schnitte beider Ultraschallverfahren, in Bezug auf eine Korrelation zu den entsprechenden Regionen der MR-Tomographie, ergab eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) sowohl der dorsalen B-mode- wie auch der dorsalen PD-US Ergebnisse zur MR-Tomographie. Beim Vergleich der Ergebnisse der palmaren Schnittebenen zur MR-Tomographie konnte für beide US-Verfahren kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Tabelle 9: Korrelation des B-mode- und des PD-US der Handgelenke zur MRT

n = 15 Pat.	Medianwerte [SD]	Korrelation zum MRT
B-mode-US Handgelenke dors.	6,0 [1,4]	p:0,02 * KK: 0,61
B-mode-US Handgelenke palm.	5,0 [1,6]	p: 0,17 KK: 0,37
PD-US Handgelenke dors.	4,0 [2,1]	p: 0,02 * KK: 0,59
PD-US Handgelenke palm.	1,0 [1,8]	p: 0,46 KK: 0,21

* p-Wert < 0,05 (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig)

3.2 Auswertung der konventionellen Röntgenuntersuchung

Bei 9 der 15 Patienten ließen sich vor Therapiewechsel erosive Veränderungen im Röntgen der Hände und Füße nachweisen. Nach einjährigem Verlauf der Studie wurden bei denselben Patienten erneut Erosionen nachgewiesen. Eine Progression bzw. Regression in Bezug auf das Vorhandensein von Erosionen konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden. Bei den vor und nach Therapiewechsel erhobenen Steinbrocker Scores zeigte sich bei keinem der Patienten eine Veränderung, unabhängig von der jeweiligen Therapie (TNF- α Inhibitor + DMARD / DMARD Kom-

bination). Insgesamt befanden sich sechs Probanden im Stadium I, vier im Stadium II und fünf im Stadium III nach Steinbrocker.

3.3 Arthrosonographie

3.3.1 Transversale Korrelation zwischen den quantitativen und semi-quantitativen Ergebnissen der B-mode-US Untersuchung

Für die transversale Analyse der Daten mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten (KK) wurden die Daten zum Zeitpunkt U0 verwendet. Der Vergleich der quantitativen (Messung der Anhebung der Gelenkkapsel in mm) und der semiquantitativen Bewertung der Gelenksynovitis zeigte eine signifikante Korrelation nach Spearman. Die Ergebnisse sind **Tabelle 10** zu entnehmen. Untersucht wurden insbesondere die Regionen welche auch in den Summenscores enthalten sind.

Tabelle 10: Korrelation zwischen den quantitativen und semiquantitativen Ergebnissen des B-mode-US (Summenscore aus acht Fingergelenkregionen bzw. drei Handgelenkregionen)

n = 15 Pat.	Medianwerte [SD]	Korrelation quant. (mm)/ semiquant.
B-mode-US Fingergelenke palm. quant. (in mm)	12,80 [8,74]	p: 0,0000* KK: 0,99
B-mode-US Fingergelenke palm. semiquant.	14,0 [6,1]	
B-mode-US Handgelenke dors. quant. (in mm)	14,2 [4,42]	p: 0,0005* KK: 0,79
B-mode-US Handgelenke dors. semiquant.	6,0 [1,4]	

* p-Wert < 0,05 (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig)

3.3.2 Transversale Korrelation zwischen B-mode- und PD-US

In den nachfolgend verwendeten Summenscores wurden jeweils vier beziehungsweise sechs Fingergelenkregionen (MCP-, + PIP-Gelenke II – IV von palmar) sowie drei Handgelenkregionen (radial, medial, ulnar von dorsal) erfasst. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen B-mode- und dem PD-US nachgewiesen werden ($p <$

0,05). Eine positive Korrelation der beiden Ultraschallverfahren war dabei sowohl für den Summenscore bestehend aus sieben (V.) wie auch für den aus neun (VI.) Gelenkregionen nachweisbar. Die genauen Ergebnisse sind **Tabelle 11a** zu entnehmen.

Tabelle 11a: Transversale Korrelation zwischen B-mode- und PD-US

n = 15 Pat.	Medianwerte [SD/range]	Korr. B-mode - PD Ultraschall
B-mode-US (V.)	15,0 [3,55/ 7-18]	p: 0,0098* KK: 0,64
PD-US (V.)	6,0 [3,38/ 0-11]	
B-mode-US (VI.)	19,0 [4,93/ 9-24]	p: 0,0058* KK: 0,67
PD-US (VI.)	7,0 [3,91/ 0-15]	

p-Wert < 0,05 (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig)

3.3.3 Longitudinale Korrelation zwischen B-mode- und PD-US

Um eine Korrelation der Verlaufsdaten zu überprüfen, wurden jeweils die Differenzen der U0/U12 Daten der entsprechenden Untersuchungsverfahren mit einander verglichen. Dabei konnte für den Summenscore V. und VI. eine signifikante Korrelation zwischen B-mode- und PD-US nachgewiesen werden (**Tabelle 11b**).

Tabelle 11b: Longitudinale Korrelation zwischen B-mode- und PD-US

n =15 Pat.	Medianwerte [SD/range]	Korr. B-mode - PD Ultraschall
B-mode-US U0/12 (V.)	4,0 [4,05; -5-10]	p: 0,0007* KK: 0,78
PD-US U0/12 (V.)	2,0 [5,14; -8-10]	
B-mode-US U0/12 (VI.)	5,0 [5,29; -7-12]	p: 0,0000* KK: 0,87
PD-US U0/12 (VI.)	5,0 [5,61; -8-14]	

* p-Wert < 0,05 (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig / Korrelationskoeffizient nach Spearman)

3.4 Transversale Korrelation des B-mode und des PD-US mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchung

Beim Vergleich der verschiedenen Ultraschallkomponenten mit der MR-Tomographie konnte sowohl für den B-mode- als auch für den PD-US eine signifikante Korrelation zu den erhobenen MRT-Daten nachgewiesen werden (**Tabelle 12**). Es wurden hier ebenfalls die Summenscores V. und VI. verwendet. Für den Gelenkescore V., bestehend aus sieben Gelenkregionen, konnte für den PD-US keine signifikante Korrelation zu den Ergebnissen der MRT-Untersuchung nachgewiesen werden. Ein Patient musste aufgrund unvollständiger Daten für die Berechnung der Summenscores ausgeschlossen werden.

Tabelle 12: Korrelation des B-mode- und des PD-US zum MRT

n = 14 Pat.	Medianwerte [SD/range]	Korrelation zum MRT
B-mode-US (V.)	15,0 [3,59/ 0-15]	p: 0,0193* KK: 0,61470086
B-mode-US (VI.)	18,5 [4,97/ 9-24]	p: 0,0066* KK: 0,69
PD-US (V.)	5,5 [3,5/ 0-11]	p: 0,0634 KK: 0,51
PD-US (VI.)	7,0 [4,05/ 7-18]	p: 0,0083* KK: 0,67

* p-Wert < 0,05 (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig)

3.5 Kontrastmittelenhancement, Enhancement slope und semiquantitative Beurteilung des KV-US

3.5.1 Transversale Korrelation zwischen Kontrastmittelenhancement, Enhancement slope und der semiquantitativen Beurteilung des KV-US

Bei der Untersuchung der drei Auswertungsmöglichkeiten des Kontrastverstärker-Ultraschalls (Kontrastmittelenhancement, Enhancement slope und semiquantitative Beurteilung des KV-US) ergab sich eine positive Korrelation, nach Spearman, der drei Methoden zu einander. Dabei konnten p-Werte $< 0,01$ und ein Korrelationskoeffizient von größer als 0,9 nachgewiesen werden (**Tabelle 13**).

Tabelle 13: Korrelation des Kontrastmittelenhancement, Enhancement slope und der semiquantitative Beurteilung des KV-US

n = 15 Pat.	KV Enhancement	Enhancement Slope.	Semi. KV-US
KV Enhancement	-	p: 0,0000* KK: 0,93214286	p: 0,0000* KK: 0,92930877
Enhancement Slope	p: 0,0000* KK: 0,93214286	-	p: 0,0000* KK:0,94600293
Semi. KV-US	p: 0,0000* KK: 0,92930877	p: 0,0000* KK: 0,94600293	-

* p-Wert $< 0,05$ (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig)

Weiterhin wurde eine positive Korrelation der drei KV-US Verfahren zum Laborparameter C-reaktives Protein nachgewiesen (Enhancement Slope – CrP: KK: 0,76, p: 0,001; KV Enhancement – CrP: KK: 0,75, p: 0,001; Semi. KV-US – CrP: KK : 0,84, p: 0,0001).

3.5.2 Longitudinale Korrelation zwischen dem KV-US und der MR-Tomographie

Um die longitudinale Korrelation der Verlaufsdaten zu überprüfen, wurden jeweils die Differenzen der U0/U12 Daten der entsprechenden Untersuchungsverfahren mit einander verglichen. Hierbei ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen den longitudinalen KV-US- und den MRT-Daten nachweisen (KV Enhancement – MRT 7: KK: 0,70, p: 0,007*; Enhancement slope – MRT 7: KK: 0,60, p: 0,03*; semiquantitativer KV-US – MRT 7: KK: 0,60, p: 0,03*).

3.5.3 Transversale Korrelation zwischen den verschiedenen Ultraschall-techniken einer prominenten Gelenkregion

Bei der Auswertung der Daten einer prominenten Gelenkregion konnte eine signifikante Korrelation des B-mode- und des KV-US zu den Ergebnissen der MRT-Untersuchung, der entsprechenden Region, nachgewiesen werden (**Tabelle 14**).

Für den PD-US zeigte sich keine signifikante Korrelation zu den Daten der MR-Tomographie.

Tabelle 14: Vergleich einer prominenten Gelenkregion

n = 15 Pat. (eine prominente Region)	Medianwerte [SD/range]	Korrelation zum MRT
Enhancement	1226,5 [1088,54/ 174,00-4236,33]	p: 0,0291* KK: 0,56
Enhancement slope	86,0 [107,53/ 12,96-372,64]	p: 0,0339* KK: 0,55
Semi. KV-US	2,0 [1,03/ 0-3]	p: 0,0263* KK: 0,57
B-mode-US	2,0 [0,59/ 1-3]	p: 0,0449* KK: 0,52
PD-US	2,0 [0,80/ 1-3]	p: 0,0689 KK: 0,48

* p-Wert < 0,05 (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig / Korrelationskoeffizient nach Spearman)

3.6 Verlaufsbeschreibung der Ultraschall-, der MRT-, der klinischen- sowie der Labor-Parameter unter Therapie mit Adalimumab (n = 12 Pat.) im zwölfmonatigen Verlauf

3.6.1 Laborparameter

Bei der Auswertung der Laborparameter konnte eine signifikante Reduktion des C-reaktiven Proteins, der Antikörper gegen citrullinierte Proteine (Anti-CCP) sowie des DAS 28 festgestellt werden. Das CrP senkte sich dabei erst zwischen dem dritten und sechsten Monat nach Therapieumstellung ($p = 0,045$). Der Rheumafaktor verringerte sich im Mittel innerhalb der zwölf Monate von 33,9 IE auf 24,9 IE, wobei jedoch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse sind **Tabelle 15** zu entnehmen.

Tabelle 15: Verlaufsbeschreibung der Laborparameter

Adalimumab n = 12 Pat.	<u>U0</u> [SD]	<u>U3</u> [SD]	<u>U6</u> [SD]	<u>U12</u> [SD]	<u>p-Wert</u> 0-12 Monate
CrP(< 0,5 mg/dl)	0,87 [1,0]	0,47 [0,84]	0,23* [0,32]	0,22 [0,15]	0,0005
BSG (mm/h)	22,5 [20,53]	16,0 [16,44]	16,5 [22,24]	16,0 [9,26]	0,183
RF (IE)	33,9 [1116,5]	**	**	24,9 [107,9]	0,206
Anti-CCP (U/ml)	203,5 [741,9]	**	**	55,5 [407,6]	0,042
DAS 28	5,27 [0,99]	4,57 * [1,06]	3,54* [1,08]	2,97 [0,91]	0,0005

* p-Wert < 0,05 (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig im Wilcoxon Test) im Vergleich zur vorhergehenden Untersuchung

** Daten nicht erhoben

3.6.2 Klinische Parameter

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung sind **Tabelle 16** zu entnehmen. Bei der Untersuchung auf schmerzhafte und geschwollene Gelenke wurden explizit die 28 Gelenke untersucht und ein Summenscore gebildet, die auch beim Das 28 erfasst wurden. Weiterhin wurden die Krankheitsaktivität mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) und die Morgensteifigkeit (MS) in Minuten erfasst.

Im Laufe des einjährigen Untersuchungszeitraums konnte bei allen Parametern eine signifikante Reduktion ($p < 0,05$) nachgewiesen werden. Ausgehend von den Medianwerten zeigte sich die größte Reduktion in den ersten drei Monaten nach Therapiewechsel. In diesem Zeitraum konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion aller Messwerte nachgewiesen werden. Weiterhin zeigte sich bei Betrachtung der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke zusätzlich ein signifikanter Rückgang der Beschwerden zwischen dem sechsten und zwölften Monat nach Therapiewechsel.

Tabelle 16: Verlaufsbeschreibung der klinischen Parameter

Adalimumab n = 12 Pat.	U0 [SD]	U3 [SD]	U6 [SD]	U12 [SD]	p-Wert 0-12 Monate
VAS	64 [21,18]	26,5* [23,84]	27,5 [17,65]	20,5 [11,25]	0,0005
MS in min	47,5 [118,6]	22,5* [70,31]	0 [29,4]	0 [24,9]	0,0078
schmerzhafte Gelenke (28 Gel.)	6,4 [4,27]	4,0* [4,16]	3,5 [3,68]	0* [2,5]	0,0015
geschwollene Gelenke (28 Gel.)	7,5 [2,82]	3,5* [3,06]	1,5 [1,88]	0* [1,53]	0,0005

* p-Wert $< 0,05$ (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig im Wilcoxon Test) im Vergleich zur vorhergehenden Untersuchung

3.6.3 Bildgebende Diagnostik im einjährigen Untersuchungszeitraum

Eine Übersicht der Ergebnisse ist **Tabelle 17** zu entnehmen. Für die Darstellung des Krankheitsverlaufs mit Hilfe des B-mode- und PD-US wurden im einjährigen Untersuchungszeitraum die Summenscores V. und VI. verwendet.

Bei den mit Adalimumab ($n = 12$) behandelten Patienten konnte in allen Parametern, betrachtet über zwölf Monate, eine signifikante Verringerung der Krankheitsaktivität beobachtet werden. Eine Ausnahme bildeten die Erosionen, welche mit Hilfe der MR-Tomographie nachgewiesen wurden. Hier ließ sich keine signifikante Verringerung feststellen.

Die höchste Reduktion der Synovitis wurde mit Hilfe des B-mode-, PD- und KV-US innerhalb der ersten drei Monate nach Therapieumstellung nachgewiesen ($P < 0,05$). Im Gegensatz zum B-mode- und KV-US konnte mit dem PD-US eine signifikante

Verringerung der Messwerte nicht nur im Zeitraum U0-U3 sondern auch zwischen U3-U6 dargestellt werden.

Die mit der MR-Tomographie erhobenen Daten bestätigen ebenfalls die signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität im einjährigen Untersuchungszeitraum, sowohl für den Summenscore aus sieben als auch aus neun Gelenkregionen.

Tabelle 17: Verlaufsbeschreibung der Bildgebung

Adalimumab n = 12 Pat.	U0 [SD]	U3 [SD]	U6 [SD]	U12 [SD]	p-Wert 0-12 Monate
B-mode-US (V.)	15,0 [3,8]	12,5* [3,2]	9,0 [4,6]	10,0 [3,1]	0,001
B-mode-US (VI.)	19,0 [5,3]	15,5* [4,7]	14,0 [4,9]	11,5 [4,0]	0,001
PD-US (V.)	7,0 [3,7]	3,5* [3,3]	2,0* [1,8]	2,0 [1,3]	0,007
PD-US (VI.)	7,5 [4,3]	3,5* [4,5]	2,0* [2,3]	2,0 [1,3]	0,002
KV-US Enh.	1498,29 [1137,8]	545,14* [742,4]	341,01 [266,7]	456,76 [392,3]	0,002
KV-US Slope	143,55 [111,0]	47,76* [80,4]	33,63 [23,1]	36,90 [30,9]	0,003
KV-US Semi	2,0 [1,0]	1,0* [1,1]	1,0 [0,5]	0,5 [0,8]	0,004
MR 7 Gel.	6,5 [4,7]	**	**	4,0 [2,9]	0,002
MR 9 Gel.	6,5 [6,0]	**	**	4,0 [3,4]	0,002
Erosionen	46,5 [40,6]	**	**	41,5 [40,3]	0,186

* p-Wert < 0,05 (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig im Wilcoxon Test) im Vergleich zur vorhergehenden Untersuchung

** Daten nicht erhoben

In **Abbildung 2** sind die erhobenen Daten des Summenscores VI. für den B-mode-Ultraschall im Verlauf der Therapie mit Adalimumab dargestellt. Zu den vier Untersuchungszeitpunkten bewegten sich die Standardabweichungen zwischen 5,3 und 4,0 (Tabelle 7), wobei die größte Abweichung zum Zeitpunkt U0 vor Therapiewechsel und die geringste zum Zeitpunkt U12 nach zwölf Monaten Therapiedauer nachgewiesen wurde. Im einjährigen Untersuchungszeitraum konnte eine signifikante Reduktion der Parameter nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Die größte Verringerung fand dabei in den ersten drei Monaten statt. Hier konnte eine Verringerung der Summenscores im Durchschnitt um 4,5 Punkte dargestellt werden. In diesem Zeitraum konnte auch eine statistisch signifikante Reduktion der Parameter nachgewiesen werden. In den folgenden neun Monaten nahm die Reduktion der Aktivitätsparameter ab und erreichte in den letzten sechs Monaten nahezu ein gleich bleibendes Niveau.

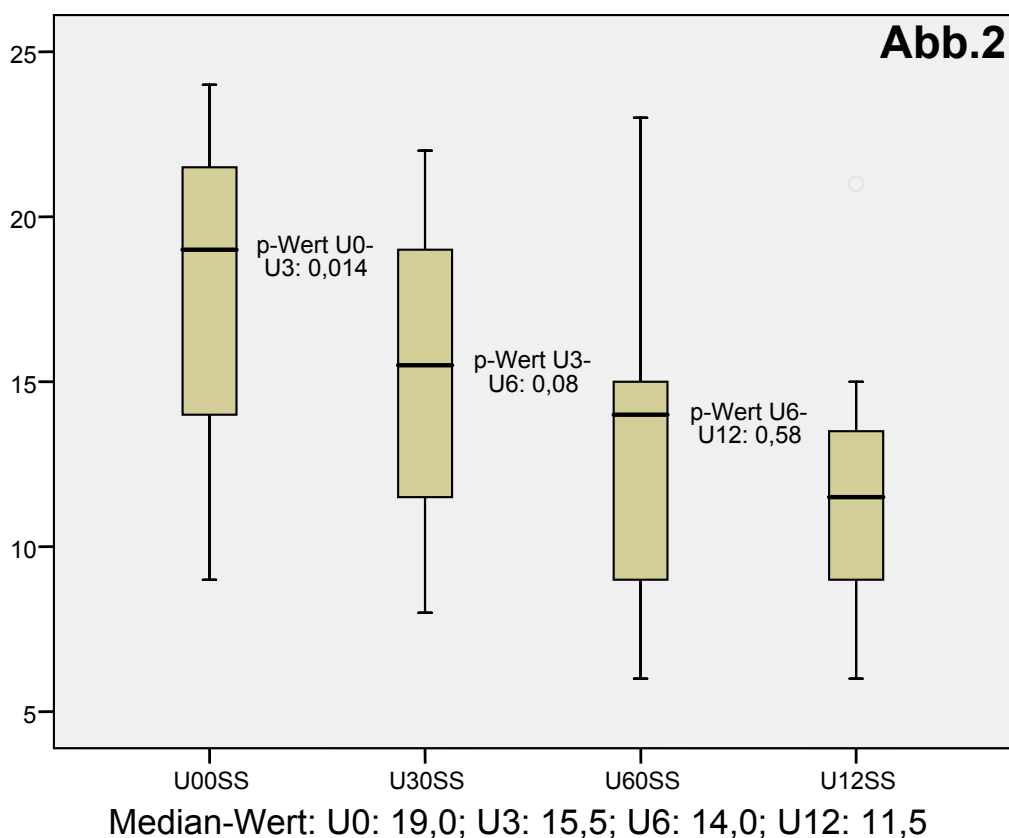


Abbildung 2: Summenscores VI. für den B-mode-US im Verlauf

Abbildung 3 zeigt die Verlaufsdaten des Summenscores VI. für den Power Doppler Ultraschall im einjährigen Untersuchungszeitraum unter Therapie mit Adalimumab. Wie beim B-mode-US waren auch beim PD-US die Standardabweichungen zu Beginn des Untersuchungszeitraums am größten (U3 = 4,5) und am Ende des Untersuchungszeitraums am geringsten (U12 = 1,3).

Im einjährigen Verlauf der Studie wurde eine signifikante Reduktion der Parameter nachgewiesen ($p < 0,05$) (Tabelle 7). Die größte Reduktion war in den ersten sechs Monaten zu beobachten, dabei sanken die Summenscores im Median von 7,5 auf 2,0 Punkte. Weiterhin konnte sowohl in den ersten drei Monaten ($p = 0,004$) als auch zwischen dem dritten und sechsten Monat ($p = 0,031$) eine signifikante Verringerung der Krankheitsparameter nachgewiesen werden. In den letzten sechs Monaten nahm die Reduktion der Parameter wie im B-mode-US ab. Dies zeigte sich insbesondere durch die Stagnation der Messwerte zwischen dem sechsten und zwölften Monat (U6, U12 = 2,0).

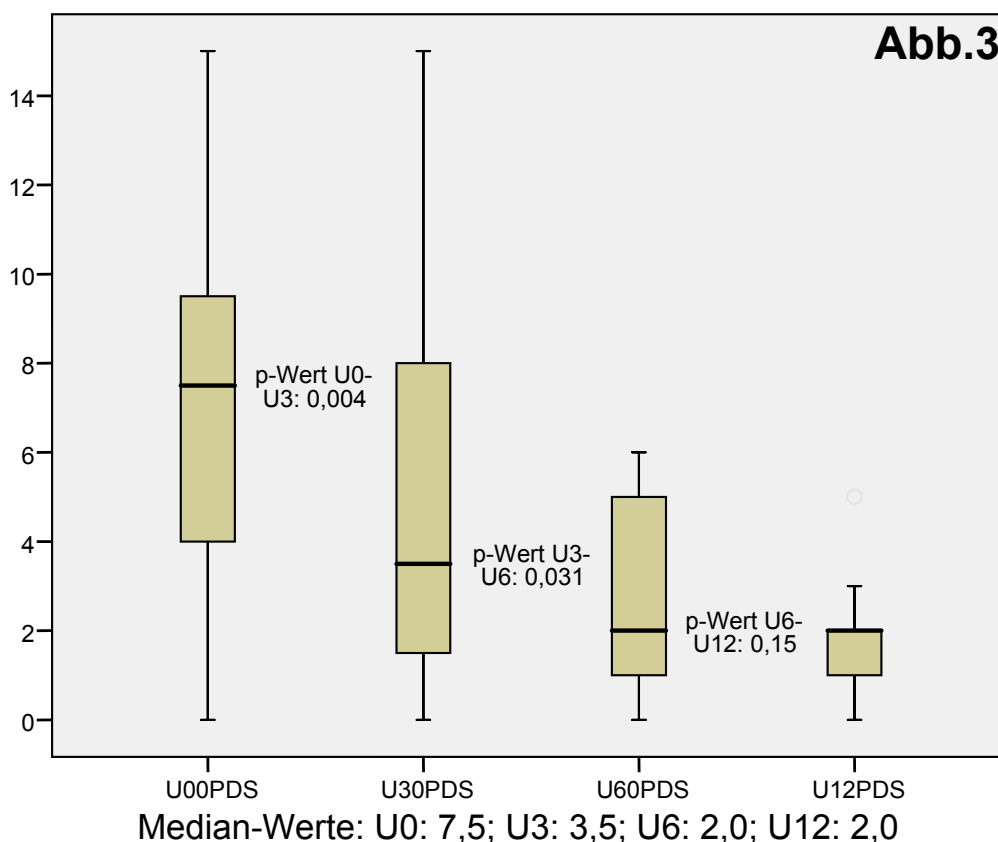


Abbildung 3: Summenscores VI. für den PD-US im Verlauf

In **Abbildung 4** sind die Verlaufsdaten für den KV-US (Enhancement slope) einer prominenten Gelenkregion unter Therapie mit Adalimumab abgebildet. Die Standardabweichung variiert dabei zwischen 111,0 zum Zeitpunkt U0 und 23,1 zum Zeitpunkt U6 nach sechs Monaten.

Die größte Reduktion der Messwerte war parallel zu den anderen Verfahren in den ersten sechs Monaten zu beobachten. Hier verringerten sich die Medianwerte von 143,6 auf 33,6 deutlich, während sie sich in den anschließenden sechs Monaten im Median auf 36,9 leicht erhöhten. Bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum war eine signifikante Reduktion zu beobachten (Tabelle 7). Beim Vergleich der drei Untersuchungszeiträume innerhalb des Jahres konnte nur in den ersten drei Monaten eine signifikante Veränderung nachgewiesen werden ($p = 0,05$).

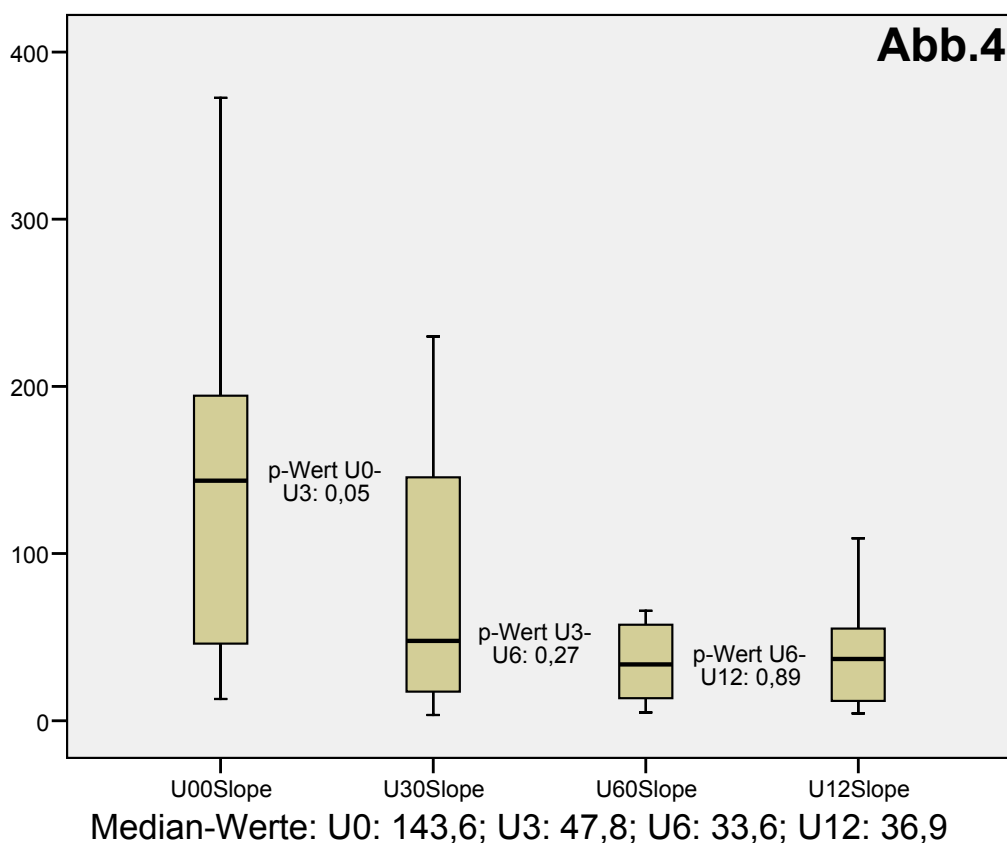


Abbildung 4: KV-US (Enhancement slope) im Verlauf

Abbildung 5 zeigt die Untersuchungsdaten für den DAS 28 im Verlauf des einjährigen Untersuchungszeitraums unter Therapie mit Adalimumab.

Im Vergleich zu den anderen Parametern fand sich beim DAS 28 eine geringere Streuung der Standardabweichungen innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraums (U0= 0,99; U3= 1,06; U6= 1,08; U12= 0,91).

Im einjährigen Verlauf der Studie wurde eine signifikante Reduktion der Parameter nachgewiesen ($p < 0,05$) (Tabelle 15). Die größte Reduktion war in den ersten sechs Monaten zu beobachten, dabei sanken die Summenscores im Median von 5,27 auf 3,54 Punkte. Weiterhin war sowohl in den ersten drei Monaten ($p = 0,007$) als auch zwischen dem dritten und sechsten Monat ($p = 0,032$) eine signifikante Verringerung der Krankheitsparameter nachzuweisen. In den letzten sechs Monaten nahm die Reduktion der Parameter wie im B-mode-US, PD-US und KV-US ab und erreichte nahezu ein Plateau. Am letzten Untersuchungszeitpunkt lag der DAS 28-Wert mit 2,97 unter dem Grenzwert von 3,2, was für eine geringe Aktivität der Rheumatoiden Arthritis spricht.

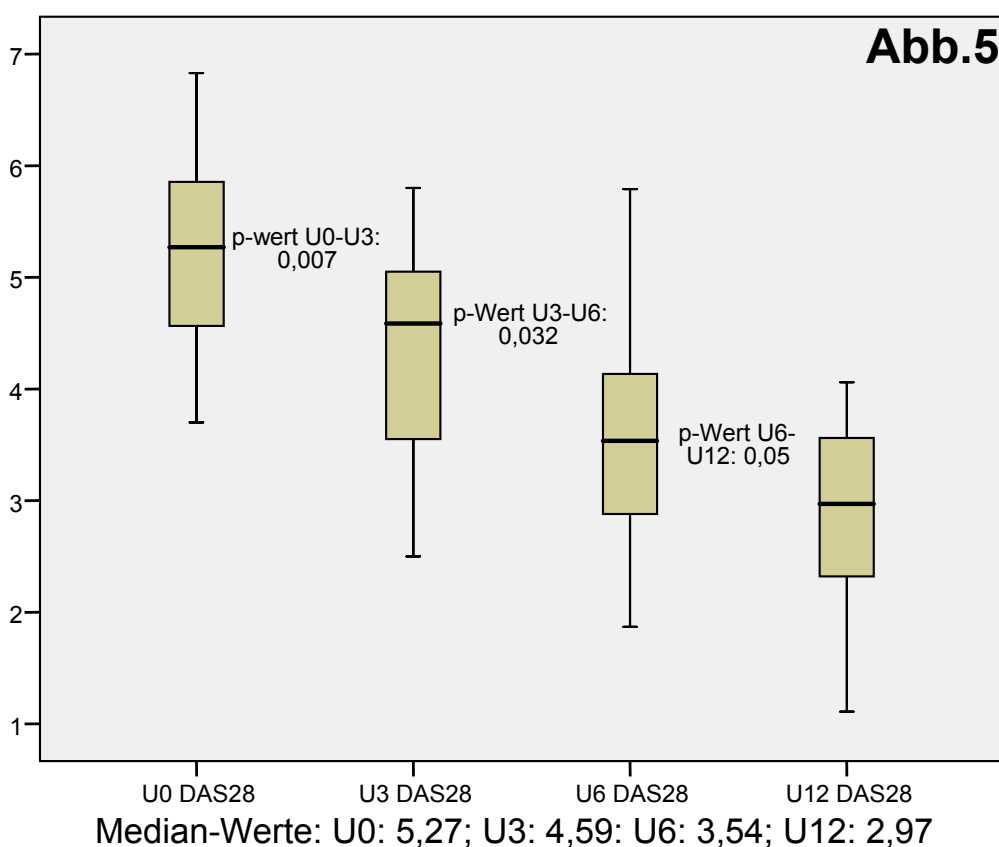


Abbildung 5: DAS 28 im Verlauf

3.7 Verlaufsbeschreibung der Ultraschall-, der klinischen- sowie der Labor-Parameter unter Therapie mit MTX und Arava (n = 3 Pat.) im zwölfmonatigen Verlauf

3.7.1 Laborparameter

Aufgrund der kleinen Patientenzahl erfolgte nur eine eingeschränkte Analyse. Die Auswertung der Laborparameter der DMARD Patienten-Gruppe ist **Tabelle 18** zu entnehmen. Im einjährigen Untersuchungszeitraum konnte beim Medianwert des Rheumafaktors eine Verringerung festgestellt werden, wobei eine große Streuung der Messwerte vorlag. Alle weiteren Parameter zeigten über den Untersuchungszeitraum von zwölf Monaten einen progredienten Verlauf. Beim DAS 28, CrP sowie bei der BSG konnte zwischen dem dritten und sechsten Monat eine Verringerung der Krankheitsparameter nachgewiesen werden, welche jedoch nicht von Dauer war. Bedeutsam war insbesondere der DAS 28, der nach einjähriger Therapie sein Maximum erreichte und somit als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität der RA angesehen werden kann. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte keine statistische Berechnung durchgeführt werden.

Tabelle 18: Verlaufsbeschreibung der Laborparameter

MTX/Arava n = 3 Pat.	<u>U0</u> [SD]	<u>U3</u> [SD]	<u>U6</u> [SD]	<u>U12</u> [SD]
CrP (< 0,5 mg/dl)	0,35 [0,1,]	0,74 [0,3]	0,41 [0,1]	1,56 [1,5]
BSG (mm/h)	30,0 [13,1]	50,0 [31,3,]	22,0 [10,3]	32,0 [17,8]
RF (IE)	1210 [658,0]	-	-	473 [1451,7]
Anti-CCP (U/ml)	280,5 [293,4]	-	-	325 [505,6]
DAS 28	5,16 [0,66]	3,62 [1,08]	2,97 [2,13]	7,54 [3,67]

3.7.2 Klinische Parameter

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung sind **Tabelle 19** zu entnehmen. Bei der Untersuchung auf schmerzhafte und geschwollene Gelenke wurde ein Summenscore aus den 28 Gelenken gebildet, die auch für den Das 28 erfasst wurden. Weiterhin wurde das Krankheitsgefühl mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) und die Dauer

der Morgensteifigkeit (MS) in Minuten erfasst. Im Vergleich zu den Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, waren die Ausgangswerte vor Therapieumstellung kleiner. Im einjährigen Untersuchungszeitraum zeigte sich trotz anfänglicher Regredienz der RA nach zwölf Monaten eine deutlich erhöhte Krankheitsaktivität bei den drei Patienten. Dies traf für alle Parameter (VAS, schmerzhaftes und geschwollene Gelenke) mit Ausnahme der Dauer der Morgensteifigkeit zu. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte keine statistische Berechnung durchgeführt werden.

Tabelle 19: Verlaufsbeschreibung der klinischen Parameter

MTX/Arava n = 3 Pat.	U0 [SD]	U3 [SD]	U6 [SD]	U12 [SD]
VAS	48,00 [13,01]	40,00 [18,03]	17,00 [36,12]	98,00 [47,06]
MS in min	0,00 [17,32]	0,00 [8,66]	0,00 [34,64]	0,00 [69,28]
schmerzhaftes Gelenke (28 Gel.)	6,00 [2,52]	2,00 [6,43]	0,00 [6,35]	19,00 [13,87]
geschwollene Gelenke (28 Gel.)	1,00 [2,65]	2,00 [2,08]	1,00 [1,00]	13,00 [9,29]

3.7.3 Bildgebende Diagnostik

Die komplette Darstellung der Ergebnisse ist **Tabelle 20** zu entnehmen. Analog zu den Labor- sowie den klinischen Parametern zeigte auch der Ultraschall einen progredienten Verlauf der Erkrankung im einjährigen Untersuchungszeitraum. Nach anfänglicher Regredienz ist insbesondere nach dem sechsten Monat eine Verschlechterung der Parameter festzustellen, welche nach einjährigem Verlauf ihr Maximum erreichte. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte keine statistische Berechnung durchgeführt werden.

Tabelle 20: Verlaufsbeschreibung der Bildgebung

MTX/Arava n = 3 Pat.	<u>U0</u> [SD]	<u>U3</u> [SD]	<u>U6</u> [SD]	<u>U12</u> [SD]
B-mode-US (V.)	19,0 [4,0]	12,0 [2,3]	13,0 [5,9]	21,0 [5,2]
B-mode-US (VI.)	16,0 [2,6]	9,0 [2,5]	10,0 [5,3]	17,0 [4,4]
PD-US (V.)	5,0 [1,0]	4,0 [2,6]	4,0 [1,7]	8,0 [6,6]
PD-US (VI.)	4,0 [1,2]	4,0 [2,6]	4,0 [1,7,]	8,0 [6,1]
KV-US Enh.	739,90 [739,9]	552,75 [552,8]	501,13 [501,1]	483,34 [483,3]
KV-US Slope	42,30 [28,5]	61,27 [51,7]	29,46 [17,1]	52,66 [25,5]
KV-US Semi	1,0 [0,6]	1,0 [0,6]	1,0 [0,6]	1,0 [0,6]

3.8 Auswertung des Fragebogens zur Patientenzufriedenheit

Beim Vergleich der Ultraschall (B-mode-, PD- sowie KV-US) und der MRT-Untersuchung, in Bezug auf die Zufriedenheit der Patienten mit dem Ablauf der jeweiligen Untersuchung, zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Ultraschalluntersuchung (Ergebnisse **Tabelle 21**).

Die Patienten gaben an, für die Ultraschalluntersuchung besser aufgeklärt worden zu sein (**Frage 1**), empfanden die Untersuchung an sich als angenehmer (**Frage 2**), gaben an während der Untersuchung besser betreut worden zu sein (**Frage 3**), empfanden die Gabe des Kontrastmittels/Echoverstärkers als angenehmer (**Frage 4**) und waren mit dem gesamten Ablauf der Untersuchung zufriedener (**Frage 5**).

Für jede der gestellten Fragen sowie für die Summe der einzelnen Punkte konnte ein signifikanter Unterschied zwischen US und MRT zu Gunsten des Ultraschalls nachgewiesen werden ($p < 0,01$).

Tabelle 21: Patientenzufriedenheit Ultraschall versus MRT

n = 15 Patienten	US Medianwert [SD]	MRT Medianwert [SD]	p-Wert US / MRT
Frage 1	9,2 [0,77]	6,3 [2,22]	0,0004**
Frage 2	8,3 [1,23]	4,3 [2,29]	0,001**
Frage 3	9,3 [9,72]	5,9 [2,09]	0,0001**
Frage 4	9,1 [0,91]	7,1 [2,34]	0,003**
Frage 5	8,0 [1,25]	6,3 [1,83]	0,0005**
Summe	44,0 [3,5]	32,0 [8,22]	0,0001**

** p-Wert < 0,05 (exaktes Signifikanzniveau zwei-seitig im Wilcoxon Test)

Bei der Auswertung der offenen Frage zeigte sich insbesondere ein hohes Bedürfnis der Patienten nach besserer Aufklärung bezüglich des Ablaufes sowie der Bedeutung der Untersuchung. Weiterhin wünschten sich die Patienten eine bessere Körperlage bzw. Polsterung während der Untersuchung. Als großer Vorteil des Ultraschalls gegenüber der MR-Tomographie wurden insbesondere das aktive Miterleben sowie die parallel besprochenen Untersuchungsergebnisse angegeben.

4. DISKUSSION

Für die Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität, von Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis, spielt insbesondere der B-mode und Power Doppler Ultraschall der Hände eine immer wichtiger werdende Rolle im klinischen Alltag. Anliegen dieser Studie war es die Verlaufsdarstellung zu vereinfachen, und gleichzeitig die Effektivität der Untersuchung zu erhöhen. Dazu wurden verschiedene Gelenkregionen einer Hand mit dem B-mode- und PD-US untersucht und mit einander verglichen, um einen geeigneten Summenscore bilden zu können.

Aufgrund des symmetrischen Befalls der Gelenke bei der Rheumatoiden Arthritis fanden die verschiedenen Untersuchungen zum Nachweis entzündlicher Veränderungen an der klinisch dominanten Hand statt. Ejbjerg et al. verglichen unter anderem mittels MRT die einseitige Untersuchung der Hand- und MCP-Gelenke mit der beidhändigen Untersuchung der genannten Gelenke sowie der unilateralen MTP-Gelenke in Bezug auf das Vorhandensein von pathologischen Veränderungen im Rahmen der RA. Dabei ließ sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen uni- und bilateraler Gelenkuntersuchung nachweisen (28).

Bisher wurden verschiedenste Summenscores zur Verlaufsdarstellung der Rheumatoiden Arthritis entwickelt. Scheel et al. untersuchten die MCP und PIP Gelenke der Finger zwei bis fünf und konnten eine erhöhte synovitische Aktivität in den palmaren Schnittebenen nachweisen. Hier ließ sich bei 86 % der betroffenen Gelenke eine erhöhte palmare Aktivität nachweisen, wobei in den dorsalen Schnittebenen nur 14 % eine erhöhte Aktivität zeigten. Die besten Resultate, bei der Bildung der Summenscores, ergaben sich für den s4 (MCP und PIP Gelenke der Finger zwei bis fünf) und s3 Score (MCP und PIP Gelenke der Finger zwei bis vier). Hier konnte für beide Summenscores eine AUC von 0,90 nachgewiesen werden. Für die Diagnostik sowie Verlaufsbeurteilung wurde in der Studie von Scheel et al. der s3 Score, bestehend aus den MCP- und PIP-Gelenken der Finger zwei bis vier von palmar, semiquantitativ bewertet, empfohlen (103).

Naredo et al. untersuchten jeweils 60 Gelenkregionen bei 94 RA Patienten auf Ergussbildung, Synovitis und Power Doppler Aktivität, um die aktivsten Gelenkregionen in einem Summenscore zusammen zu fassen. Bei Ihrer Analyse ergab sich ein US-Score, welcher zwölf Gelenkregionen enthielt (die MCP und PIP Gelenke der Finger

zwei und drei beider Hände sowie beide Hand- und Kniegelenke). Der so gebildete Score geeignet zur Erfassung von Ergüssen, Synovitis und PD-Signalen zeigte eine hohe Korrelation zum 60 Gelenke Score sowie zu den klinischen und den Laborparametern (84).

Loeuille et al. entwickelten einen neuen semiquantitativen Ultraschall Synovitis Score (ScUSI) sowohl für den B-mode- als auch den PD-US bestehend aus sieben Gelenkregionen (Handgelenk, MCP und MTP Gelenke zwei, drei und fünf). Beim Vergleich dieses Scores mit dem radiologischen Sharp Score und dem DAS 28 konnte eine erhöhte Vorhersagefähigkeit von Knochendestruktionen erzielt werden (80). Der ScUSI enthält jedoch keine PIP Gelenke, obwohl deren hohe synovitische Aktivität bereits durch andere Studien belegt wurde. Scheel et al. zeigten, dass hoch aktive Gelenkregionen signifikant häufiger an PIP Gelenken als an MCP Gelenken zu finden waren ($p < 0.002$) (103).

In der hier vorliegenden Studie war bei Analyse der verschiedenen Fingergelenkregionen der Hand, in Bezug auf die Höhe ihrer palmaren und dorsalen Aktivität, eine erhöhte Aktivität in den palmaren Schnittebenen zu finden. Dies konnte sowohl im B-mode als auch im Power Doppler Ultraschall nachgewiesen werden. Beim Vergleich der verschiedenen Schnittebenen zeigte sich für den B-mode-US palmar eine signifikant höhere Aktivität. Scheel et al. kamen zu dem gleichen Ergebnis (103). Beim direkten Vergleich beider Seiten mit dem PD-US konnte allerdings kein signifikanter Unterschied dargestellt werden, wobei in den palmaren Schnittebenen höhere Medianwerte zu finden waren.

Um diese Aussage weiter zu belegen, wurde in der hier vorliegenden Studie die Korrelation zwischen Ultraschall und MRT Ergebnissen untersucht. Im Gegensatz zur MR-Tomographie kann beim Ultraschall ein Gelenk nicht komplett durchdrungen werden, weshalb die palmaren und dorsalen Schnittebenen des Ultraschalls jeweils einzeln und für sich betrachtet mit den Ergebnissen der MR-Tomographie verglichen wurden.

Der Vergleich der verschiedenen Schnittebenen der Ultraschalluntersuchung mit den Messwerten der MRT-Untersuchung der Fingergelenke zeigte für beide Ultraschallverfahren (B-mode- und PD-US) eine Korrelation sowohl der palmaren als auch der dorsalen Schnittebenen zur MR-Tomographie. Hinweis auf eine erhöhte palmare Aktivität der Fingergelenke lieferte sowohl im B-mode- als auch im PD-US der im Vergleich zu den dorsalen Schnitten höhere Korrelationskoeffizient zur MRT-

Untersuchung (B-mode-US dorsal - palmar: 0,76 / 0,84; PD-US dorsal - palmar: 0,75 / 0,91).

Bisher wurden keine Studien veröffentlicht die die dorsale und palmare Aktivität der Handgelenke mit einander verglichen haben. Filippucci et al. untersuchten in ihrer Studie die synoviale Vaskularisation der Handgelenke bei 24 Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis, unter Therapie mit Adalimumab, mit dem PD-US. Für die Verlaufsuntersuchung wurde das Handgelenk ausgesucht, da dieses bei einer RA sehr häufig mit betroffen ist (48). Die Untersuchung erfolgte jedoch nur von dorsal, wobei eine signifikante Reduktion der Power Doppler Signale im Verlauf dargestellt werden konnte. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass diese Region zum Therapie-Monitoring geeignet sei (30).

Die Analyse der Untersuchungsdaten der Handgelenkregionen in der vorliegenden Studie ergab im Gegensatz zu den Fingergelenken, eine erhöhte Aktivität in den dorsalen Schnittebenen. Beim Vergleich beider Seiten konnte hierbei im PD-US ein signifikanter Unterschied zwischen den palmaren und dorsalen Schnittebenen nachgewiesen werden, wobei sich dorsal die höheren Aktivitäten nachweisen ließen.

Im B-mode-US war kein signifikanter Unterschied statistisch nachweisbar, wobei die Medianwerte dorsal ebenfalls höher waren als palmar. Bei der analog zu den Fingergelenkregionen durchgeführten Korrelation der palmaren und dorsalen Schnittebenen zur MR-Tomographie, konnte eine signifikante Korrelation der dorsalen Schnitte beider Ultraschallverfahren zur MR-Tomographie nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den Fingergelenken zeigte sich hier jedoch keine Korrelation der MRT Daten zu den palmaren Schnittebenen.

Zusammenfassend scheint sich somit im B-mode- als auch im PD-US die höhere Aktivität an den Fingergelenken in den palmaren und an den Handgelenken in den dorsalen Schnittebenen zu befinden. Um diese Ergebnisse nachhaltig zu belegen, sollte jedoch eine erneute Prüfung in Form einer Studie mit höherer Fallzahl durchgeführt werden. Des Weiteren wurden in der hier vorliegenden Studie nur Patienten mit einer fortgeschrittenen Krankheitsdauer untersucht (Medianwert 8,4 Jahre). Ob sich die dargestellte erhöhte Aktivität im Ultraschall in den palmaren Schnittebenen der Fingergelenke bzw. in den dorsalen Schnittebenen der Handgelenke auch bei Patienten mit einer Früharthritis nachweisen lässt, sollte ebenfalls in weitergehenden Studien erforscht werden. Schlussfolgernd aus den genannten Ergebnissen wurden zwei Summenscores gebildet, welche vier bzw. sechs Fingergelenkregionen (MCP-

und PIP- Gelenke II-III/IV) im palmaren Schnitt sowie drei Handgelenkregionen (Radial, Medial, Ulnar) im dorsalen Schnitt enthielten. Die Scores wurden anschließend für die einjährige Verlaufsbeurteilung genutzt, um ihre klinische Aussagefähigkeit zu überprüfen.

Beim Vergleich der Daten des B-mode mit dem Power Doppler Ultraschall zeigte sich eine signifikante Korrelation der transversalen Daten zum Zeitpunkt U0 vor Therapiewechsel. Bei der Analyse der longitudinalen Daten beider Ultraschallverfahren, gebildet jeweils aus den Differenzen der U0/U12 Daten, konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Diese positive Korrelation beider Verfahren konnte bereits durch Naredo et al. dargestellt werden. Die Autoren untersuchten dafür 94 Patienten, es zeigte sich eine signifikante Korrelation im Hinblick auf Gelenkschwellung, Erguss, Synovitis und der PD Signale der untersuchten Gelenkregionen. Weiterhin konnte eine höhere Korrelation der Ultraschall Parameter zu den Laborwerten BSG und CrP im Vergleich zur klinischen Untersuchung dargestellt werden (83). Ribbens et al. untersuchten ebenfalls die Handgelenke sowie die MCP und PIP Gelenke bei elf Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis unter Therapie mit Infliximab mit dem B-mode- und PD-US. In Ihrer Studie konnte nachgewiesen werden, dass beide US Verfahren zur Darstellung der Krankheitsaktivität unter Therapie im Verlauf geeignet sind (97).

Somit kann trotz unterschiedlicher Messtechnik des B-mode- und des PD-Ultraschalls eine vergleichbare Aussage bezogen auf die Krankheitsaktivität der Hände getroffen werden. Zusätzlich zur allgemeinen Bewertung der Krankheitsaktivität kann man die individuellen Vorzüge der einzelnen Verfahren bei der Bewertung der Einzelgelenke nutzen und Unterschiede herausstellen. Hierbei sind insbesondere individuelle Fragestellungen wie die Differenzierung akuter und chronischer Knochen- sowie Weichteilveränderungen von Interesse.

Für den Vergleich der Aussagefähigkeit des B-mode- und des PD-US mit der MR-Tomographie in Bezug auf die Beschreibung von Synovitis wurden der Summenscore V. und VI., bestehend aus sieben beziehungsweise neun Gelenkregionen, verwendet. Es zeigte sich für den Score VI. sowohl eine signifikante Korrelation der B-mode- als auch der PD-US Messwerte zu den Ergebnisse der MRT-Untersuchung, der entsprechenden Regionen. Bei der Betrachtung von Score V. konnte eine signifikante Korrelation nur zwischen B-mode und MRT-Daten nachgewiesen werden. Die genannten Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Ultraschalluntersu-

chung eine mit der MR-Tomographie vergleichbare Sensitivität und Aussagefähigkeit besitzt und somit für die Diagnostik rheumatischer Weichteilveränderungen sehr gut geeignet ist.

Nebenbei gilt die Ultraschalluntersuchung als eine in der Regel überall vorhandene, kostengünstige, nicht invasive Bedside Methode mit hoher Akzeptanz bei Patienten und Ärzten, geeignet für den klinischen Alltag. Die häufig kritisierte Dauer der Untersuchung lässt sich mit dem in dieser Studie entwickelten Gelenkescore deutlich verringern, da anstatt der bisher untersuchten 22 Gelenkregionen der Hand nur sieben bzw. neun Gelenkregionen untersucht werden, verzichtet wird dabei auf die Untersuchung der dorsalen Finger- sowie der palmaren Handgelenkregionen und auf die Untersuchung des fünften Fingers. Trotz Reduktion der untersuchten Gelenkregionen bleibt die Aussagefähigkeit der Ergebnisse in Bezug auf die Krankheitsaktivität und die Verlaufsdarstellung erhalten.

Für die Darstellung von aktiver Synovitis und synovialer Vaskularisation, insbesondere im Verlauf einer medikamentösen Therapie, eignen sich insbesondere der PD- und der KV-US. Beide Verfahren zeichnen sich dabei insbesondere dadurch aus, dass sie die Fähigkeit besitzen die entzündliche Vaskularisation zu visualisieren. Im Vergleich dazu ist die Aussagefähigkeit des B-mode-US in Bezug auf die Entdeckung aktiver Synovitis begrenzt (110), da aktive von chronischen Prozessen zum Teil nur schwer zu differenzieren sind, was bei speziellen Fragestellungen den prognostischen Wert der Untersuchung einschränkt.

Die dargestellte Korrelation zwischen B-mode- und PD-US, bei der Durchführung der Ultraschalluntersuchung durch einen erfahrenen Untersucher, belegt jedoch, dass beide Verfahren trotzdem eine vergleichbare Aussagefähigkeit zur Verlaufs- und Aktivitätsbestimmung besitzen (17, 83, 97, 104).

Im Vergleich zum B-mode-US konnte der PD-US sowohl in den ersten drei Monaten als auch zwischen dem dritten und sechsten Monat nach Therapieumstellung eine signifikante Abnahme der Synovitis nachweisen. Dieser Verlauf konnte in der Studie nur mit dem DAS 28 nachgewiesen werden und zeigt die hohe Aussagekraft des PD-US für die Verlaufsdarstellung. Eine hohe Korrelation zwischen dem PD-US und dem DAS 28 konnte ebenfalls in der Studie von Filippucci et al. festgestellt werden (30).

Mit Hilfe des Kontrastverstärker Ultraschalls konnte mit allen drei Möglichkeiten der Auswertung (KV Enhancement, Enhancement Slope, semiquantitative Beurteilung des KV-US) eine signifikante Reduktion der Synovitis im einjährigen Untersuchungs-

zeitraum nachgewiesen werden. Diagnostisch von Bedeutung ist das Verfahren, da es die Synovitis der Handgelenke sowohl sehr sensitiv, als auch objektiv durch die bildliche Darstellung aktiver intraartikulärer Entzündungsprozesse erfasst. Der KV-US eignet sich insbesondere als diagnostisches Mittel zur Differenzierung von unklaren akuten bzw. chronischen intraartikulären Prozessen (60, 110, 111).

Klauser et al. führten zur Bestimmung der Wertigkeit des KV-US eine Multicenter Studie der International Arthritis Contrast Ultrasound (IACUS) Studiengruppe durch, wobei sie 113 Gelenke bei 113 Patienten untersuchten. Dabei konnte im Vergleich zum B-mode- und PD-US eine deutlich erhöhte Fähigkeit zur Differenzierung aktiver von inaktiven intraartikulären Prozessen nachgewiesen werden (B-mode-, PD-US: 68/113 Gelenken 60,1 %; KV-US: 110/113 Gelenken 97,3 %). Die Studiengruppe um Klauser schlossfolgerte daraus, dass der KV-US insbesondere für das Therapie-Monitoring geeignet sei und sich daraus neue Möglichkeiten ergäben, da man aufgrund der höheren Sensitivität des Untersuchungsverfahrens frühzeitiger eine entsprechende Therapie beginnen könnte (60).

Beim Vergleich einer klinisch prominenten Gelenkregion konnte in unserer Studie eine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen des KV-US, der MRT und des B-mode-US nachgewiesen werden. Wobei für den KV-US höhere Korrelationskoeffizienten zur MR-Tomographie nachgewiesen werden konnten, was für eine höhere Sensitivität der Synovitisdarstellung im Vergleich zum B-mode Ultraschall spricht. Dies konnte auch schon in der Studie von Song et al. am Kniegelenk beschrieben werden. Song et al. verglichen dabei die Untersuchungsergebnisse des B-mode-, PD-, KV-US und der MR-Tomographie bei Patienten mit entzündlicher Arthritis der Kniegelenke. Die Gruppe um Song konnte weiterhin die hohe Sensitivität des KV-US belegen, welcher bei der Untersuchung an Kniegelenken den genannten anderen Verfahren überlegen war (110). In einer weiteren Studie verglichen Song et al. den KV-US mit dem KV-MRT bei Patienten mit einer entzündlichen Arthritis der Kniegelenke unter Therapie mit dem Bradykinin-Rezeptor 2 Antagonisten „Icatibant“. Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass beide Verfahren in gleichem Maße dazu geeignet sind synovitische Veränderungen am Knie im Verlauf darzustellen (111).

Beim Vergleich der drei KV-US Analysearten (Kontrastmittelenhancement, Enhancement slope und der semiquantitativen Beurteilung) in der hier vorliegenden Studie unter einander, zeigte sich eine signifikante Korrelation aller drei Varianten zu einander. Dies gilt auch für die Verlaufsdarstellung, bei der sich keine der Auswertungsme-

thoden den anderen gegenüber in seiner Aussagekraft überlegen zeigte. Bei der semi-quantitativen Auswertung des KV-US konnten in dieser Studie dabei ähnlich gute Verlaufsergebnisse nachgewiesen werden wie bei der quantitativen Messung des Kontrastverstärker Ultraschalls. Zu erklären ist dies mit der hohen Bildauflösung der neuen Ultraschallgeräte, die somit eine gute Differenzierung der Synovitis ermöglichen.

Dahingehend gibt es eine Parallele zum B-mode-US bei dem ebenfalls die semi-quantitativen Messwerte mit den quantitativen Werten signifikant korrelierten (Tabelle 10). Scheel et al. kamen zu dem gleichen Schluss, in Ihrer Studie verglichen sie dazu verschieden Summenscores gebildet aus den semiquantitativen sowie quantitativen Ergebnissen des B-mode Ultraschalls der MCP- und PIP-Gelenke bei 56 Patienten (46 mit RA, 10 Gesunde). Es zeigte sich bei der Auswertung kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Auswertungsverfahren (103).

Inwieweit die KV-US Untersuchung einiger weniger prominenter Gelenke Rückschluss auf die Gesamtaktivität der Rheumatoiden Arthritis zulässt ist aktuell nicht erforscht. In der hier vorliegenden Studie konnten wir allerdings eine signifikante Korrelation zum Entzündungsprotein CrP sowie eine Korrelation zur Abnahme der Parameter der MRT-Untersuchung, bei sieben untersuchten Gelenkregionen, im einjährigen Untersuchungszeitraum nachweisen. Die klinische Nutzung des KV-US ist jedoch dadurch begrenzt, dass nur einzelne Gelenke untersucht werden können, da für jede Gelenkuntersuchung eine Kontrastverstärkergabe erforderlich wäre oder mehrere Schallköpfe verwendet werden müssten. Weiterhin ist auch ein höherer zeitlicher und personeller Rahmen erforderlich, der den einer Standard-Ultraschall-Untersuchung übersteigt.

Für die Beurteilung des Therapieerfolgs wurden sowohl die klinischen als auch die Laborparameter analysiert und bewertet. Für die Auswertung des B-mode und Power Doppler Ultraschalls wurden die Summenscores V. und VI. bestehend aus sieben bzw. neun Gelenkregionen verwendet (Fingergelenke: MCP-, PIP-Gelenke II – III bzw. IV von palmar und Handgelenk: Radial, Medial, Ulnar von dorsal). Mit beiden Scores wie auch mit beiden Ultraschallverfahren (B-mode und PD Ultraschall) konnte unter Therapie mit Adalimumab im einjährigen Untersuchungszeitraum eine signifikante Verringerung der Synovitis dargestellt werden. Wie schon erwähnt konnte mit Hilfe des PD-US sowohl in den ersten drei Monaten wie auch in den folgenden drei Monaten eine signifikante Reduktion nachgewiesen werden. Im B-mode- und KV-US

zeigte sich beim Vergleich der einzelnen Intervalle eine signifikante Reduktion nur in den ersten drei Monaten. Bei der Bewertung der MRT Ergebnisse unter Therapie mit Adalimumab zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Synovitis im einjährigen Untersuchungszeitraum, wobei sich keine signifikante Reduktion der Erosionen nachweisen ließ.

Die klinisch nachweisbare Aktivität der Erkrankung (subjektive Krankheitsaktivität gemessen in Form der VAS, die Dauer der Morgensteifigkeit, die Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke) konnte unter Therapie mit Adalimumab ebenfalls signifikant verringert werden. Auch hier konnte die größte Reduktion in den ersten drei Monaten nachgewiesen werden. Lediglich bei der Untersuchung der Gelenke auf Schmerzhaftigkeit und Schwellung war eine signifikante Reduktion auch noch in den letzten sechs Monaten der Studie nachzuweisen.

Bei der Beurteilung der Laborwerte im Verlauf, unter Therapie mit Adalimumab, konnte eine signifikante Reduktion des CrP und der Anti-CCP-AK nachgewiesen werden. Die Blutkörperchengeschwindigkeit und der Rheumafaktor reduzierten sich nicht signifikant. Der DAS 28, welcher sowohl aus klinischen als auch aus Laborparametern berechnet wird, zeigte eine Reduktion, welche sich mit der des PD-US vergleichen lässt. Hier konnte eine signifikante Reduktion sowohl in den ersten drei und auch zwischen dritten und sechsten Monat nachgewiesen werden.

Schlussfolgernd kann also bei Patienten mit lang andauernder Erkrankung und Versagen mehrerer DMARD Therapien bei Umstellung auf eine anti-TNF- α (Adalimumab) Therapie eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität erreicht werden. Die größte Reduktion lässt sich in den ersten Monaten nach Therapieumstellung erzielen. Anschließend scheint die Aktivität der Erkrankung auf einem gewissen Plateau stehen zu bleiben, was sich durch die Mehrzahl der Parameter nachweisen ließ. Obwohl sich in den letzten sechs Monaten des Untersuchungszeitraums kaum eine weitere Remission feststellen ließ, konnte im Gegensatz dazu auch keine weitere Progression der Erkrankung nachgewiesen werden. Die mit Adalimumab behandelten Patienten hatten zu Beginn der Studie einen medianen DAS 28 von 5,27, was für eine hohe Aktivität der Erkrankung spricht. Nach einjähriger Therapie konnte eine Aktivität von 2,97 nachgewiesen werden, dies entspricht einer niedrigen Krankheitsaktivität. Somit konnten die Patienten von der Therapieumstellung stark profitieren.

Ein Vergleich der Patientengruppe die mit Adalimumab behandelt wurde zur DMARD Gruppe lässt sich schwer herstellen, da nur drei Patienten eine reine DMARD Thera-

pie erhalten haben. Bei diesen Patienten zeigte sich jedoch in zwei der drei Fälle eine deutliche Progression der Erkrankung. Der Einschluss weiterer nur mit DMARD's zu behandelnder Patienten gestaltete sich schwierig, da die angestrebte Patientengruppe die meisten der gängigen DMARD's im Laufe Ihrer Krankengeschichte schon erhalten hatte und somit eine erneute Einstellung auf DMARD's bei vorheriger Erfolglosigkeit nicht zu vertreten war.

Bei der Analyse der vorliegenden Untersuchungsdaten zeigte sich, dass sowohl die Labor als auch die klinischen Parameter Hinweise auf den Anstieg der Krankheitsaktivität im einjährigen Untersuchungszeitraum lieferten. Bei der Bewertung der Krankheitsaktivität mit Hilfe der verschiedenen Ultraschallverfahren konnte eine leichte Remission in den ersten drei Monaten nach Therapiewechsel und eine Progression der Parameter in den folgenden neun Monaten dargestellt werden.

Zusätzlich zur Erfassung der Krankheitsparameter wurde während der Studie eine Befragung unter den Probanden in Bezug auf die Patientenzufriedenheit mit der jeweils abgelaufenen Untersuchungen durchgeführt. Schwerpunkt war der Vergleich zwischen Ultraschall und MRT-Untersuchung. Für jede der gestellten Fragen sowie für die Summe der einzelnen Punkte konnte ein signifikanter Unterschied zwischen US und MRT zu Gunsten des Ultraschalls nachgewiesen werden ($p < 0,01$).

Ursächlich waren dabei insbesondere die individuellere Betreuung und das aktive Miterleben des Untersuchungsablaufs. Weiterhin empfanden die Patienten die vor Ort geschehene Aufklärung bezüglich des Ergebnisbefundes als sehr zufrieden stellend.

Als Schlüsselpunkt sowohl für die Patientenzufriedenheit aber auch die Compliance ist jedoch die Lagerung während der Untersuchung anzusehen. Für Patienten mit chronischen Gelenkerkrankungen ist das lange, bewegungslose Verharren in verschiedenen Körperpositionen zum Teil schmerzhaft und unangenehm, was im Einzelfall bis hin zum Abbruch der Untersuchung führen kann. Weiterhin können Bewegungen des Patienten, während der Untersuchung, aufgrund von Schmerzen Bildartefakte erzeugen.

Hier ist der variable Untersuchungsablauf der Ultraschalluntersuchung dem Ablauf der MRT-Untersuchung überlegen, da zwischen den einzelnen Untersuchungen eine Umlagerung bzw. eine kurze Erholungspause leicht in den Ablauf zu integrieren ist.

Für die MRT-Untersuchung wäre insbesondere eine auf die individuelle Erkrankung abgestimmte Lagerung des Patienten mit verschiedenen orthopädischen Hilfsmitteln

wie Kissen, Rollen oder Matten zu empfehlen. Andernfalls muss bei mehrfach notwendigen Untersuchungen, zum Beispiel im Zuge einer Verlaufsbeurteilung, mit einer schlechten Compliance der Probanden gerechnet werden.

Als limitierende Faktoren dieser Studie sind insbesondere die geringe Anzahl der Probanden zu nennen, was sich durch den Umfang der verschiedenen Untersuchungen sowie die komplexen Einschlusskriterien erklären lässt. Für eine erneute Studie mit ähnlich komplexer Fragestellung ist somit eine Multicenter-Studie, bei der sich mehrere Kliniken die Rekrutierung und Untersuchung der Patienten teilen, zu empfehlen.

Weiterhin ist der Wechsel der MRT-Geräte während der Studie zu nennen (Niederfeld/Hochfeld MRT). Aus technischen Gründen musste das 0,2 Tesla Gerät gegen ein 1,5 Tesla Gerät ausgetauscht werden. In den Studien von Ejbjerg sowie auch von Schirmer et al. konnte jedoch ein vergleichbare Aussagefähigkeit zwischen Niederfeld und Hochfeld MRT-Geräten bei der Untersuchung von Gelenken auf Synovitis und Knochenerosionen nachgewiesen werden (27, 105).

Um die Aussagefähigkeit von Niederfeld bzw. Hochfeld MR-Tomographen mit einander zu vergleichen, wurden in der Studie von Ejbjerg et al. 65 Patienten (37 mit RA, 28 Gesunde) auf das Auftreten von Erosionen, Synovitis sowie Knochenmarksödemen jeweils mit einem 0.2 Tesla und einem 1.0 Tesla Gerät untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation beider MRT-Geräte beim Nachweis von Erosionen und Synovitis, bei hoher Spezifität wie auch Sensitivität (27).

Schirmer et al. untersuchten bei 17 Patienten mit RA ebenfalls die Darstellung von Erosionen und Synovitis, sie verwendeten dazu ein 0.2 Tesla und ein 1.5 Tesla Gerät. Auch in Ihrer Studie zeigte sich eine hohe Übereinstimmung bei Verwendung eines standardisierten Bewertungssystems (105).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Anliegen dieser Studie war es einen geeigneten Synovitis Summenscore verschiedener Gelenkregionen der Hand für die Verlaufsbeurteilung zu bestimmen.

Des Weiteren sollten gelenkbezogene Veränderungen mit Hilfe des B-mode, Power Doppler und Kontrastverstärker Ultraschalls, bei Patienten mit einer aktiver Rheumatoider Arthritis, dargestellt und das Ansprechen der anti-TNF- α bzw. DMARD Therapie bewertet werden. Weiterhin erfolgte eine Befragung der Probanden zur Zufriedenheit mit dem Untersuchungsablauf der Ultraschall- und der MRT-Untersuchung.

Es wurden 15 Patienten, davon 14 Frauen und ein Mann in die Studie eingeschlossen. Ihr medianes Alter betrug zu Beginn der Studie 50,8 Jahre (SD = 11,8; min-max: 33-70). Innerhalb der Studie wurden alle Patienten mit einer DMARD Therapie behandelt, 12 Patienten erhielten zusätzlich eine anti-TNF- α Therapie.

Die rekrutierten Probanden wurden vor der Therapieumstellung sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten untersucht, wobei jeweils eine klinische-, eine laborchemische-, eine B-mode-US-, eine PD-US- und eine KV-US-Untersuchung stattgefunden hat. Zu Beginn und nach Ablauf des einjährigen Untersuchungszeitraums fand jeweils eine MRT-Untersuchung statt.

Bei der Bildung eines geeigneten Ultraschall-Summscores für die Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis wurden verschiedene Gelenke der Hand untersucht, wobei der Schwerpunkt auf den Vergleich der Aktivität der palmaren und dorsalen Gelenkregionen gesetzt wurde. Nach Auswertung der Ergebnisse scheint sich sowohl im B-mode- als auch im PD-US die höhere synovitische Aktivität an den Fingergelenken in den palmaren und an den Handgelenken in den dorsalen Schnittebenen zu befinden. Dazu wurden die Ergebnisse der palmaren und dorsalen Gelenkregionen untereinander verglichen und ihre Korrelation zur MR-Tomographie bestimmt.

Schlussfolgernd aus den genannten Ergebnissen wurden zwei Summscores gebildet, welche vier bzw. sechs Fingergelenkregionen (MCP- und PIP- Gelenke II-III/IV) im palmaren Schnitt sowie drei Handgelenkregionen (Radial, Medial, Ulnar) im dorsalen Schnitt enthielten. Die Scores wurden anschließend für die einjährige Verlaufsbeurteilung genutzt um ihre klinische Aussagefähigkeit zu überprüfen.

Der Vergleich der Ergebnisse des B-mode- und PD-US zeigte eine signifikante Korrelation sowohl beim Vergleich der transversalen als auch der longitudinalen Daten. Somit lässt sich trotz unterschiedlicher Messtechnik beider Verfahren eine vergleichbare Aussage, bezogen auf die Krankheitsaktivität der Hände ziehen.

Bei der Beschreibung des Krankheitsverlaufs konnte der PD-US im Vergleich zum B-mode-US auch zwischen dem dritten und sechsten Monat nach Therapieumstellung eine signifikante Abnahme der Synovitis nachweisen. Dies gelang in der vorliegenden Studie nur mit dem DAS 28 und zeigt den hohen diagnostischen Wert der Untersuchung. Des Weiteren konnte eine signifikante Korrelation zwischen den B-mode- und PD-US Ergebnissen, der gebildeten Summenscores, zu den Ergebnissen der MR-Tomographie der entsprechenden Gelenke nachgewiesen werden. Somit lässt sich die Aussage bestätigen, dass der Ultraschall eine mit der MR-Tomographie vergleichbare Sensitivität und Aussagefähigkeit besitzt und zur Diagnostik rheumatischer Weichteilveränderungen sehr gut geeignet ist.

Zusätzlich zum B-mode- und PD-US wurde eine klinisch prominente Gelenkregion mit dem Kontrastverstärker Ultraschall untersucht. Diagnostisch von Bedeutung ist das Verfahren, da es die Synovitis der Handgelenke sowohl sehr sensitiv, als auch objektiv durch die bildliche Darstellung aktiver intraartikulärer Entzündungsprozesse erfasst. Mit Hilfe des Kontrastverstärker Ultraschall's konnte eine signifikante Reduktion der Synovitis im einjährigen Untersuchungszeitraum nachgewiesen werden. Des Weiteren konnte eine Korrelation zwischen KV-US und MRT sowie zum B-mode-US nachgewiesen werden. Der KV-US konnten im Vergleich zum B-mode-US höhere Korrelationskoeffizienten zur MR-Tomographie aufweisen, was für eine höhere Sensitivität der Synovitisdarstellung im Vergleich zum B-mode Ultraschall spricht. Beim Vergleich der drei KV-US Analysearten unter einander zeigte sich eine signifikante Korrelation aller drei Varianten zu einander. Dies gilt auch für die Verlaufsdarstellung, bei der sich keine der Auswertungsmethoden den anderen gegenüber in seiner Aussagekraft überlegen zeigte. Bei der semiquantitativen Auswertung des KV-US konnten dabei ähnlich gute Verlaufsergebnisse nachgewiesen werden wie bei der direkten Messung des Kontrastverstärker Ultraschalls. Dahingehend gibt es eine Parallele zum B-mode-US bei dem ebenfalls die quantitativen Messwerte mit den semiquantitativen Werten signifikant korrelierten (103).

Bei der Bewertung der Therapie-Response konnte unter Therapie mit Adalimumab, im einjährigen Untersuchungszeitraum, eine signifikante Verringerung der Aktivität

der Rheumatoiden Arthritis in nahezu allen Parametern dargestellt werden. Die größte Reduktion der Untersuchungsparameter ließ sich in den ersten drei Monaten nach Therapieumstellung nachweisen. In den letzten sechs Monaten des einjährigen Untersuchungszeitraums konnte lediglich bei der klinischen Untersuchung der Gelenke auf Schmerzhaftigkeit und Schwellung eine signifikante Reduktion nachgewiesen werden. Alle weiteren Parameter zeigten keine signifikante Veränderung der Krankheitsaktivität. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Aktivität der RA in den letzten sechs Monaten nahe zu ein Plateau erreichte.

Die deutliche Reduktion des DAS 28 von 5,27 auf 2,97 im einjährigen Untersuchungszeitraum zeigt die Wirksamkeit der Therapie. Bei Patienten mit langer Erkrankungsdauer und Versagen mehrerer DMARD Therapien ist somit eine Umstellung auf eine anti-TNF- α (Adalimumab) Therapie zu empfehlen, da die Betroffenen davon stark profitieren können.

Beim Vergleich der Zufriedenheit der Probanden mit dem Untersuchungsablauf zwischen der Ultraschall- und der MRT-Untersuchung konnte für jede der gestellten Fragen sowie für die Summe der einzelnen Punkte ein signifikanter Unterschied zwischen US und MRT zu Gunsten des Ultraschalls nachgewiesen werden ($p < 0,01$). Ursächlich waren dabei insbesondere die individuellere Betreuung sowie die bessere körperliche Lagerung während der Untersuchung. Diese spielt insbesondere bei mehrfachen Untersuchungen im Rahmen einer Verlaufsbeurteilung bei Polyarthritiden für die Compliance der Patienten eine herausragende Rolle.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aho K, Koskenvuo M et al.: Occurrence of Rheumatoid Arthritis in Nationwide Series of Twins. *J Rheumatol* 1986; 13(5): 899-902.
2. Alasaarela E, Suramo I, Lahde S et al.: Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: A comparison of sonography, magnetic resonance imaging, computerised tomography and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1152-1156.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 88: 31: 315-324.
4. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D et al.: Prospective two-year follow-up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis* 2002; 62:895-904.
5. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester GR, Bollow M: Arthritis of the finger joints: A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999 Jun; 42 (6): 1232-1245.
6. Balint P, Sturrock RD: Musculoskeletal ultrasound imaging: a new diagnostic tool for the rheumatologist. *Br J Rheumatol* 1997 Nov; 36 (11): 1141-1142.
7. Barnard S, Leen E, Cooke T, Angerson W: A contrast-enhanced ultrasound study of benign and malignant breast tissue. *S Afr Med J*. 2008 May; 98(5): 386-391.
8. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA: Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:809-814.
9. Bennett JC: The infectious etiology of rheumatoid arthritis: New considerations. *Arthritis Rheum*: 1978; 21: 531-538.
10. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G et al.: Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4):453-458.

11. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs* 2003; 63: 525-534.
12. Blomley MJ, Cooke JC, Unger EC, Monaghan MJ, Cosgrove DO: Microbubble contrast agents: A new era in ultrasound. *BMJ*.2001 May 19; 322 (7296): 1222-1225.
13. Bokor D: Diagnostic Efficacy of SonoVue. *Am J Cardiol* 2000; 86(suppl): 19G-24G.
14. Braunwald E et al.: *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw- Hill Publishing Co, Maidenhead, UK 2001: 2115-2124.
15. Brooks PM, Day RO: Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. *N Engl J Med* 91: 324:1716-1725.
16. Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG, Karim Z, O'Connor PJ, Emery P: New approaches to imaging early inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004 Sep-Oct; 22(5 Suppl 35): S 18-25.
17. Bude RO, Rubin JM: Power Doppler sonography. *Radiology* 1996 Jul; 200 (1): 21-23.
18. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ: Erosions in inflammatory polyarthritis are symmetrical regardless of rheumatoid factor status: results from a primary care-based inception cohort of patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41: 246-252.
19. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Salera D, Simonetti B, Grassi W: Power Doppler sonography in the assessment of synovial tissue of the knee joint in rheumatoid arthritis: a preliminary experience. *Ann Rheum Dis* 2002 Oct; 61 (10):877-882.
20. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A: A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006 Nov; 10(42): iii-iv, xi-xiii, 1-229.
21. Cimmino MA, Innocenti S, Livrone F, Magnaguagno F, Silvestri E, Garlaschi G. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis can discriminate active from inactive disease. *Arthritis Rheum* 2003 May; 48 (5):1207-1213.
22. Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, Suarez-Almazor ME: Injectable gold for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000520.

-
23. Conaghan P, Bird P, Ejbjerg B, O'Connor P, Peterfy C, McQueen F, Lassere M, Emery P, Shnier R, Edmonds J, Ostergaard M: The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis* 2005 Feb; 64 Suppl 1: i11-21.
 24. Doria AS, Kiss MH, Lotito AP, Molnar LJ, de Castro CC, Medeiros CC, Cerri GG: Juvenile rheumatoid arthritis of the knee: evaluation with contrast-enhanced color Doppler ultrasound. *Pediatr Radiol* 2001 Jul; 31 (7):524-531.
 25. Dugowson CE, Koepsell TD et al.: Rheumatoid Arthritis in women. *Arthritis Rheum* 1991; 36(12):1502-1507.
 26. Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M, Haavardsholm E, Conaghan P, O'Connor P, Bird P, Peterfy C, Edmonds J, Szkudlarek M, Genant H, Emery P, Ostergaard M: The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: i23-i47.
 27. Ejbjerg BJ, Narvestad E, Jacobsen S, Thomsen HS, Ostergaard M: Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for Synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1280-1287.
 28. Ejbjerg BJ, Vestergaard A, Jacobsen S, Thomsen HS, Ostergaard M: The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist and toe joints: A comparison of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the Sharp/van der Heijde radiographic score. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2300-2306.
 29. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS: Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: Evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290-297.
 30. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, Cerioni A, Valesini G, Grassi W: Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1433-1437.
 31. Fiocco U, Cozzi L, Rubaltelli L, Rigon C, De Candia A, Tregnaghi A, Gallo C, Favaro MA, Chieco-Bianchi F, Baldovin M, Todesco S: Long-term sonographic follow-up of rheumatoid and psoriatic proliferative knee joint synovitis. *Br J Rheumatol* 1996 Feb; 35 (2): 155-163.

-
32. Forsberg F, Ro RJ, Potoczek M, Liu JB, Merritt CR, James KM, Dicker AP, Nazarian LN: Assessment of angiogenesis: implications for ultrasound imaging. *Ultrasonics* 2004 Apr; 42 (1-9): 325-330.
 33. Fries JF, Spitz PW, Williams CA, Bloch DA, Singh G, Hubert HB: A toxicity index for comparison of side effects among different drugs. *Arthritis Rheum* 90: 33: 121-130.
 34. Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA: The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 93: 36: 297-306.
 35. Furst DE: Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs. Comparing acetylated salicylates, nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 94: 37:1-9.
 36. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL et al.: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004: 50(3): 709-715.
 37. Gaffney K, Cookson J, Blake D, Coumbe A, Blades S: Quantification of rheumatoid synovitis by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1995 Nov; 38(11): 1610-1607.
 38. Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H: *Die Innere Medizin*: Schattauer, Stuttgart, New York 2007: 871-882.
 39. Gibbon WW, Wakefield RJ. *Ultrasound in inflammatory disease*, *Radiol Clin North Am* 1999: 37: 633-651.
 40. Goldberg BB, Liu JB, Forsberg F: Ultrasound contrast agents: a review. *Ultrasound Med Biol*. 1994; 20 (4): 319-333.
 41. Gorman JD: Smoking and rheumatoid arthritis: another reason to just say no. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 10-13.
 42. Gotzsche PC, Johansen HK: Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 98: 316:811-818.
 43. Grassi W, Cervini C: Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis* 1998 May; 57 (5): 268-271.

-
44. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Salaffi F, Cervini C: Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis.* 2001Feb; 60 (2): 98-103.
 45. Haavardsholm EA, Bøyesen P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK: Abstract Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jun; 67(6): 794-800.
 46. Haavardsholm EA, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Kvan NP, Uhlig TA, Lilleås FG, Kvien TK: Reliability and sensitivity to change of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score in a multireader, longitudinal setting. *Arthritis Rheum* 2005 Dec; 52(12): 3860-3867.
 47. Hakala M, Silvennoinen-Kassinen S, Ikaheimo I, Isosomppi J, Tiili-kainen A: HLA markers in a community-based rheumatoid arthritis series. *Ann Med.* 1997; 29(4):291-296.
 48. Harris ED: Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB: *Textbook of Rheumatology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders: 2005: 1043-1078.
 49. Hau M, Schutz H, Tony HP, Keberle M, Jahns R, Haerten R, Jenett M: Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum* 1999 Nov; 42 (11): 2303-2308.
 50. Hermann KG: Magnetic resonance imaging of the hand in rheumatoid arthritis: New scientific insights and practical application. *Radiologe* 2006 May; 46(5): 384-393.
 51. Herold G: *Innere Medizin*. Hrsg. Gerd Herold, Köln 2007: 589-590, 847.
 52. Hochberg MC: Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiol Rev.* 1981; 3: 27-44.
 53. Lagnocco A, Filippucci E, Perella C, Ceccarelli F, Cassarà E, Alessandri C, Sabatini E, Grassi W, Valesini G: Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008 Jan; 35(1): 35-40.
 54. Jansen LM, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, Bezemer PD, Dijkmans BA: Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 924-927.

-
55. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M: The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 6-13.
 56. Jorgensen C, Cyteval C, Anaya J, Baron M, Lamarque J, Sany J: Sensitivity of magnetic resonance imaging of the wrist in very early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatology* 1993; 11(2): 163-168.
 57. Kainberger F, Weidekamm C, Wick M et al.: Sonographische Gelenk- und Weichteildiagnostik bei Rheumatoider Arthritis. *Akt Rheumatol* 2002; 27: 317-322.
 58. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T: Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9):1085-1089.
 59. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: *Radiologie: Urban & Fischer, München, Jena.* 2006: 108-114, 117-121, 414-416.
 60. Klauser A, Demharter J, De Marchi A, Suredda D, Barile A, Masciocchi C, Faletti C, Schirmer M, Kleffel T, Bohndorf K; the IACUS study group: Contrast enhanced gray-scale sonography in assessment of joint vascularity in rheumatoid arthritis: results from the IACUS study group. *Eur Radiol* 2005 Dec; 15 (12): 2404 – 2410.
 61. Klauser A, Frauscher F, Schirmer M, Halpern E, Pallwein L, Herold M, Helweg G, ZurNedden D: The value of contrast-enhanced colour Doppler ultrasound in the detection of vascularization of finger joints in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002 Mar; 46 (3): 647-653.
 62. Kleffel T, Demharter J, Wohlgemuth W, Schalm J, Bohndorf K, Kirchhof K: Comparison of contrast-enhanced low mechanical index (Low MI) sonography and unenhanced B-mode sonography for the differentiation between synovitis and joint effusion in patients with rheumatoid arthritis. *Rofa* 2005 Jun; 177 (6): 835-841.
 63. Konopke R, Bunk A, Kersting S: Contrast-enhanced ultrasonography in patients with colorectal liver metastases after chemotherapy. *Ultraschall Med.* 2008 Sep. 29 Suppl 4: 203-9.
 64. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M et al.: Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2072-2081.

-
65. Koumantaki Y, Giziaki E et al.: Family History as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: A Case-Control Study. *J Rheumatol* 1997; 24(8):1522-1526.
 66. Krahe T, Landwehr P, Stolzenburg T, Richthammer A, Schindler R, Lackner K: Magnetresonanztomographie der Hand bei chronischer Polyarthritits. *RöFo*. 1990; 152(2): 206-213.
 67. Kuipers J G, Zeidler H, Köhler L : *Medial Rheumatologie*: Wiskom, Bremen, Hannover. 2006: 7-9.
 68. Laan RF, Jansen TL, van Riel PL: Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 99: 38:6-12.
 69. Larsen A, Dale K, Eek M: Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol* 1977; 18:481– 491.
 70. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T: Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 196-201.
 71. Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, Eberhardt K: Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 1055-1059.
 72. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M: *Pharmakologie und Toxikologie*: Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York. 2003: 286–291, 370-376.
 73. Machold KP, Eberl G, Leeb BF, Nell V, Windisch B, Smolen JS: Early arthritis therapy: rationale and current approach. *J Rheumatol Suppl* 98: 53:13-19.
 74. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS: Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 2278-2287.
 75. Magarelli N, Guglielmi G, Di Matteo L, Tartaro A, Mattei PA, Bonomo L. Diagnostic utility of an echo-contrast agent in patients with synovitis using power Doppler ultrasound: a preliminary study with comparison to contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2001; 11 (6): 1039-1046.
 76. McGonagle D, Conaghan P, O’Connor P, Gibbon W, Green M, Wakefield R, Ridgway J, Emery P: The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(8): 1706-1711.

-
77. McQueen FM, Steward N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan P, McLean L: Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis re-veals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis*. 1999; 58(3): 156-163.
78. Lassere M, McQueen F, Ostergaard M, Conaghan P, Shnier R, Peterfy C, Klarlund M, Bird P, P, O'Connor P, Stewart N, Emery P, Genant H, Edmonds J: OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies: Exercise 3: an international multicenter reliability study using the RAMRI Score. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6): 1366-1375.
79. Liu H, Jiang YX, Liu JB, Zhu QL, Sun Q: Evaluation of breast lesions with contrast-enhanced ultrasound using the microvascular imaging technique: initial observations. *Breast*. 2008 Oct: 17(5): 532-539.
80. Loeuille D, Sommier JP, Michel-Batot C, Sauliere N, Rat AC, Dintinger H, et al.: SCUSI, an ultrasound inflammatory score, predicts Sharp's progression at 7 months in RA patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54: Suppl S139.
81. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, Laasonen L, Kaipainen-Seppanen O, Franzen P, Helve T, Koski J, Gripenberg-Gahmberg M, Myllykangas-Luosujarvi R, Leirisalo-Repo M: Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 894-898.
82. Mottonen T, Paimela L, Ahonen J, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M: Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the "sawtooth" strategy. *Arthritis Rheum* 96; 39: 996-1005.
83. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar; 64(3): 375-381.
84. Naredo E, Gamero F, Bonilla G, Uson J, Carmona L, Laffon A. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 881-884.
85. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M et al.: Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(12): 1731-1736.

-
86. Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, Adler RS: Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response preliminary observations. *Radiology* 1996 Feb; 198 (2): 582-584.
 87. Nyhall-Wahlin BM, Jacobsson LT, Petersson IF, Turesson C: Smoking is a strong Risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(5): 601-606.
 88. Oguz F, Akdeniz C, Unuvar E, Kucukbasmaci O, Sidal M: Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. *J Paediatr Child Health*. 2002; 38(4): 358-362.
 89. Ostendorf B, Peters R, Dann P, Becker A, Scherer A, Wedekind F, Friemann J, Schulitz KP, Mödder U, Schneider M: Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints: sensitive detection of morphologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001 Nov; 44(11): 2492-2502.
 90. Ostergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejbjerg B, et al.: An Introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl 1): i3-7.
 91. Ostergaard M, Ejbjerg B: Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004 Dec; 8(4): 287-99.
 92. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, et al.: Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 918-929.
 93. Ostergaard M, Stoltenberg M, Løvgreen-Nielsen P, Volck B, Jensen CH, Lorenzen I: Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane and joint effusion volumes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: comparison with the macroscopic and microscopic appearance of the synovium. *Arthritis Rheum* 1997 Oct; 40(10): 1856-1867.
 94. Ostergaard M, Stoltenberg M, Løvgreen-Nielsen P, Volck B, Sonne-Holm, Lorenzen I: Quantification of synovitis by MRI: correlation between dynamic and static gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and microscopic and macroscopic signs of synovial inflammation. *Magn Reson Imaging* 1998 Sep; 16(7): 743-54.
 95. Ostergaard M, Szkudlarek M: Imaging in rheumatoid arthritis why MRI and ultrasonography can no longer be ignored. *Scand J Rheumatol* 2003; 32 (2): 63-73.
 96. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Hakala M et al.: Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with re-

-
- cent-onset rheumatoid arthritis: five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(1): 36-41.
97. Ribbens C, André B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, Bonnet V, Beckers C, Malaise MG: Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor-alpha treatment: pilot study. *Radiology* 2003 Nov; 229(2): 562-569.
98. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L et al.: Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(12): 1744-1749.
99. Saal JG, Krimmel M, Steidle M, Gerneth F, Wagner S, Fritz P, Koch S, Zacher J, Sell S, Einsele H, Müller CA: Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7): 1485-1496.
100. Salaffi F, Carotti M, Manganelli P, Filippucci E, Giuseppetti GM, Grassi W: Contrast-enhanced power Doppler sonography of knee synovitis in rheumatoid arthritis: assessment of therapeutic response. *Clin Rheumatol* 2004 Aug; 23 (4): 285-290.
101. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, Hoang S, Dueymes M, Allain J, Devauchelle V, Baron D, Le Goff P, Youinou P: Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 155-165.
102. Scheel AK, Backhaus M: Ultrasonographic assessment of finger and toe joint inflammation in rheumatoid arthritis: comment on the article by Szkudlarek et al. *Arthritis Rheum* 2004 Mar; 50(3): 1008: author reply 1008-1009.
103. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, Brunner E, Muller GA, Burmester GR, Backhaus M: A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005 Mar; 52 (3): 733-743.
104. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, Bollow M, Hamm B, Muller GA, Burmester GR, Backhaus M: Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006 May; 65 (5): 595-600.

-
105. Schirmer C, Scheel AK, Althoff CE, et al.: Diagnostic quality and scoring of synovitis, tenosynovitis and erosions in low-field MRI of patients with rheumatoid arthritis: A comparison with conventional MRI. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 522-529.
 106. Schmidt WA: Doppler sonography in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004 Dec; 18 (6): 827-846.
 107. Schmidt WA: Value of sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001 Apr; 7 357 (9262): 1056-1057.
 108. Scutellari P, Orzincolo C: Rheumatoid arthritis: sequences. *Eur J Radiol.* 1998; 27(1): 531-538.
 109. Silman AJ, Pearson JE: Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002; 4(3): 265-272.
 110. Song IH, Althoff CE, Hermann KG, Scheel AK, Knetsch T, Schoenharting M, Werner C, Burmester GR, Backhaus M: Knee Osteoarthritis Efficacy of a new method of contrast-enhanced musculoskeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2007 May 14.
 111. Song I, Althoff CE, Hermann K, Scheel AK, Knetsch T, Burmester G, Backhaus M: Contrast-enhanced ultrasound in monitoring the efficacy of a bradykinin receptor-2 antagonist in painful knee osteoarthritis compared to magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2008 Mar 28.
 112. Spector TD: Rheumatoid arthritis in: Hochberg M.C.; ed *Epidemiology of Rheumatic. Rheumatic Diseases Clinics of North America.* 1990; 16:513-537.
 113. Steinbrocker O, Traeger CH, Battermann RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *Am Med Assoc* 1949; 140:659-662.
 114. Stewart NR, Crabbe JP, McQueen FM: AbstractMagnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis: demonstration of progression between 1 and 6 years. *Skeletal Radiol.* 2004 Dec; 33(12):704-711.
 115. Stock K, Hann von Weyhern C, Holzapfel K, Clevert DA, Schmid RM, Lersch C: Endothelial adrenal cyst mimicking cystic echinococcosis in a Turkish woman *Gastroenterol.* 2008 Oct; 46(10): 1198-1201.

-
116. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, Listing J, Zink A: Comparative effectiveness of TNF alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009 Jan 6.
 117. Strunk J: Colour and Power Doppler Sonography in the Assessment of Musculoskeletal Disorders. *Akt Rheumatol* 2006; 31:148-156.
 118. Strunk J, Heinemann E, Neeck G, Schmidt KL, Lange U: A new approach to studying angiogenesis in rheumatoid arthritis by means of power Doppler ultrasonography and measurement of serum vascular endothelial growth factor. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Dec; 43 (12): 1480-1483.
 119. Strunk J, Lange U, Müller-Ladner U: Rheumatoide Arthritis. *Dtsch Med Wochenschau*. 2005 Jul 29; 130(30): 1761-1768.
 120. Strunk J, Lange U, Neeck G: Sonomorphologische Aspekte entzündlicher rheumatischer Erkrankungen unter Einbeziehung der Power-Doppler-Sonographie. *Ultraschall in der Medizin* 2001; Suppl 1: P104.
 121. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P: Antimalarials For rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000959.
 122. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P: Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000958.
 123. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P: Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000957.
 124. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E: Azathioprine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001461.
 125. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E: Penicillamine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001460.
 126. Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B: Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD002048.
 127. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der HD, Keller C, Hafstrom I: Low dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11): 3360–3370.

-
128. Symmons DP: Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16:707-722.
 129. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M: Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003 Apr; 48 (4): 955-962.
 130. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M: Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001 Sep; 44 (9): 2018-2023.
 131. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M: Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004 Jul; 50 (7): 2103-2112.
 132. Tamai K, Yamato M, Yamaguchi T, Ohno W: Dynamic magnetic resonance imaging for the evaluation of synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Aug; 37(8):1151-1157.
 133. Terslev L, Torp-Pedersen S, Bang N, Koenig MJ, Nielsen MB, Bliddal H: Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints before and after use of two different contrast agents. *Ann Rheum Dis* 2005 Jun; 64 (6): 824-827.
 134. Tijhuis GJ, Zwinderman AH, Hazes JM, Van Den Hout WB, Breedveld FC, Vliet Vlieland TP: A randomized comparison of care provided by a clinical nurse specialist, an inpatient team, and a day patient team in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47:525-531.
 135. Torrey EF, Yolken RH: The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune or both? *Brain Behav Immun*. 2001; 15(4): 401-410.
 136. Uhl M, Allmamm K, Ihling C, Hauer M, Conca W, Langer M: Cartilage destruction in small joints by rheumatoid arthritis: assesment of a fat suppressed three-dimensional gradient-echo MR pulse sequences in vitro. *Skeletal Radiol* 1998; 27(12): 677-682.
 137. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM: How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-365.

-
138. Vliet Vlieland TP, Breedveld FC, Hazes JM: The two-year follow-up of a randomized comparison of in-patient multidisciplinary team care and routine out-patient care for active rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 97: 36:82-85.
139. Vliet Vlieland TP, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM: A randomized clinical trial of in-patient multidisciplinary treatment versus routine out-patient care in active rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 96: 35: 475-482.
140. de Vries N, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB: Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by Amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum* 2002: 46(4): 921-928.
141. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, Green MJ, Veale DJ, Isaacs JD, Emery P: The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000 Dec: 43 (12): 2762-2770.
142. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F: Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001 Feb: 44 (2): 331-338.
143. Weidekamm C, Koller M, Weber M, Kainberger F: Diagnostic value of high-resolution B-mode and doppler sonography for imaging of hand and finger joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003 Feb: 48 (2): 325-333.
144. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK: Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003 Jan: 48(1):35-45. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2003 Mar: 48(3): 855.
145. Wells G, Hagenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P: Cyclosporine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001083.
146. Wiles NJ, Dunn G, Barrett EM, Harrison BJ, Silman AJ, Symmons DP: One year Followup variables predict disability 5 years after presentation with inflammatory polyarthritis with greater accuracy than at baseline. *J Rheumatol* 2000: 27: 2360-2366.
147. Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Bukhari M, Silman AJ, Symmons DP, Dunn G: Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observa-

-
- tional cohort, using propensity models to adjust for disease severity. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1033-1042.
148. Wiles NJ, Symmons D et al.: Estimating the Incidence of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7): 1339-1346.
149. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Hagen M, Kleinheksel SM, Cathey MA: The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 94: 37: 481-494.
150. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 99: 340:1888-1899.
151. Wolfe F, Zwiilich SH: The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-yearprospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 98: 41:1072-1082.
152. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC: The severity of rheumatoid arthritis: a 6-year followup study of younger women with symptoms of recent onset. *J Rheumatol* 94: 21:1620-1625.
153. Zunterer H, Schirmer M, Smekal V, Feuchtner G M, Klauser A S: Contrast-Enhanced Ultrasound in Rheumatic Joint Disease. *Akt Rheumatol* 2006: 31: 157-161.

7. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abbildung 1: Ultraschallgerät Technos, MPX, ESAOTE.....	24
Abbildung 2: Summenscores VI. für den B-mode-US im Verlauf	40
Abbildung 3: Summenscores VI. für den PD-US im Verlauf	41
Abbildung 4: KV-US (Enhancement slope) im Verlauf	42
Abbildung 5: DAS 28 im Verlauf.....	43
Abbildung 6: B-mode-US U0 Grad 3	80
Abbildung 7: B-mode-US U12 Grad 1	80
Abbildung 8: PD-US U0 Grad 3.....	81
Abbildung 9: PD-US U12 Grad 1.....	81
Abbildung 10: KV-US U0 Grad 3	82
Abbildung 11: KV-US U12 Grad 1	82
Abbildung 12: KV-US U0 Slope/sek:229,8	83
Abbildung 13: KV-US U12 Slope/sek:69,81	83
Abbildung 14: MRT U0 T1FSpostKM (MCP2: 3; MCP3: 2; MCP4: 3; MCP5: 3)	84
Abbildung 15: MRT U12 T1FSpostKM (MCP2: 1; MCP3: 1; MCP4: 1; MCP5: 2) ...	84

8. VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tabelle 1: Prognostische Faktoren für den Verlauf einer Rheumatoiden Arthritis.....	7
Tabelle 2: Klassifikation des American College of Rheumatology (ACR).....	8
Tabelle 3: Larsen-Score.....	9
Tabelle 4: Verteilung der DMARD´s vor Studienbeginn.....	18
Tabelle 5: Verteilung der DMARD´s während der Studie.....	19
Tabelle 6: Verteilung der NSAR während der Studie.....	19
Tabelle 7: Synovitis Summenscores I-IV.....	29
Tabelle 8: Korrelation des B-mode- und des PD-US der Fingergelenke zum MRT..	30
Tabelle 9: Korrelation des B-mode- und des PD-US der Handgelenke zur MRT.....	31
Tabelle 10: B-mode-US Korrelation der quantitativen und semiquantitativen Daten.	32
Tabelle 11a: Transversale Korrelation zwischen B-mode- und PD-US.....	33
Tabelle 11b: Longitudinale Korrelation zwischen B-mode- und PD-US.....	33
Tabelle 12: Korrelation des B-mode- und des PD-US zum MRT.....	34
Tabelle 13: Korrelation des Kontrastmittelenhancement, Enhancement slope und der semiquantitativen Beurteilung des KV-US.....	35
Tabelle 14: Vergleich einer prominenten Gelenkregion.....	36
Tabelle 15: Verlaufsbeschreibung der Laborparameter.....	37
Tabelle 16: Verlaufsbeschreibung der klinischen Parameter.....	38
Tabelle 17: Verlaufsbeschreibung der Bildgebung.....	39
Tabelle 18: Verlaufsbeschreibung der Laborparameter.....	44
Tabelle 19: Verlaufsbeschreibung der klinischen Parameter.....	45
Tabelle 20: Verlaufsbeschreibung der Bildgebung.....	46
Tabelle 21: Patientenzufriedenheit Ultraschall versus MRT.....	47

9. LISTE DER ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
Ak	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti-CCP	Antikörper gegen cyclisch citrullinierte Peptide
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
B-mode-US	Brightness/Schwarz-Weiß Ultraschall
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
cP	chronische Polyarthrit
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
EULAR	European League Against Rheumatism
GRE	Gradienten-Echo-Sequenz-Untersuchung
HLA	humanes Leukozytenantigen
IACUS	International Arthritis Contrast Ultrasound
Int.	Intensity
KM	Kontrastmittel
KK	Korrelationskoeffizient
KV-US	Kontrastverstärker Ultraschall
M.	Muskulus
max.	Maximum
MCP	Metacarpophalangeal
min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
Pat.	Patient

PIP	proximales Interphalangeal
PD	Power Doppler
PsA	Psoriasis-Arthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System
RF	Rheumafaktor
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischen Lupus erythematodes
Tab.	Tabelle
US	Ultraschall
VAS	visuelle Analogskala
z.B.	zum Beispiel

10. ANHANG

10.1 Bildbeispiele

10.1.1 B-mode-US

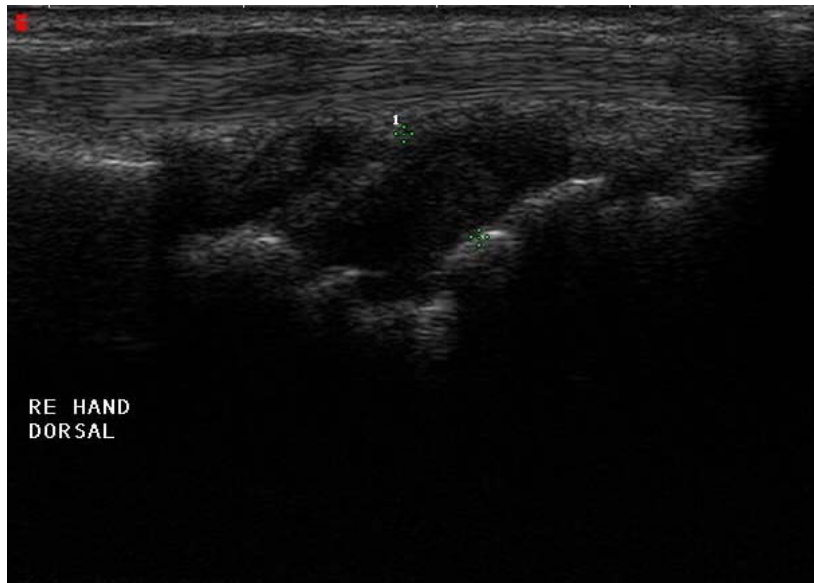


Abbildung 6: B-mode-US vom Handgelenk im dorsomedianen Längsschnitt, Patient vor Therapieumstellung: Synovitisscore Grad 3

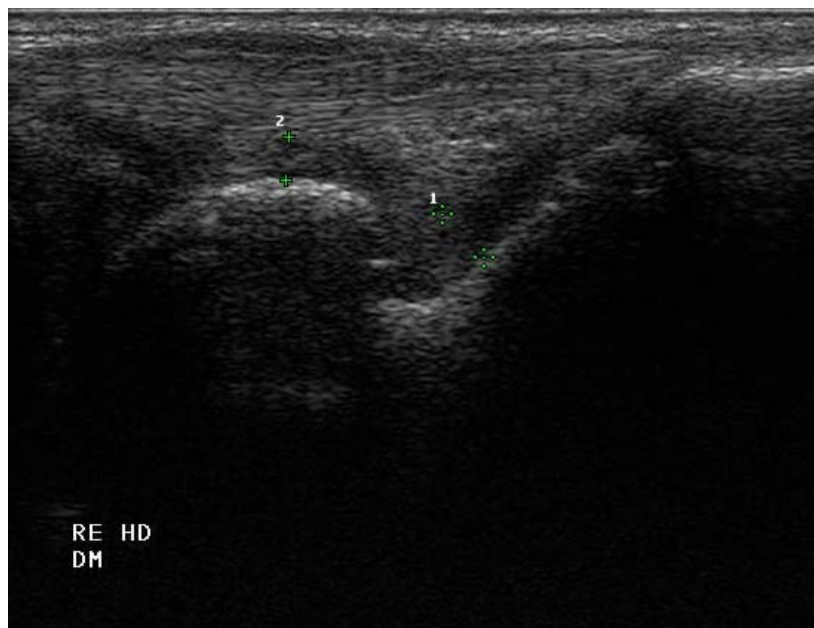


Abbildung 7: B-mode-US vom Handgelenk im dorsomedianen Längsschnitt, Patient nach zwölf Monaten Therapie: Synovitisscore Grad 1

10.1.2 PD-US

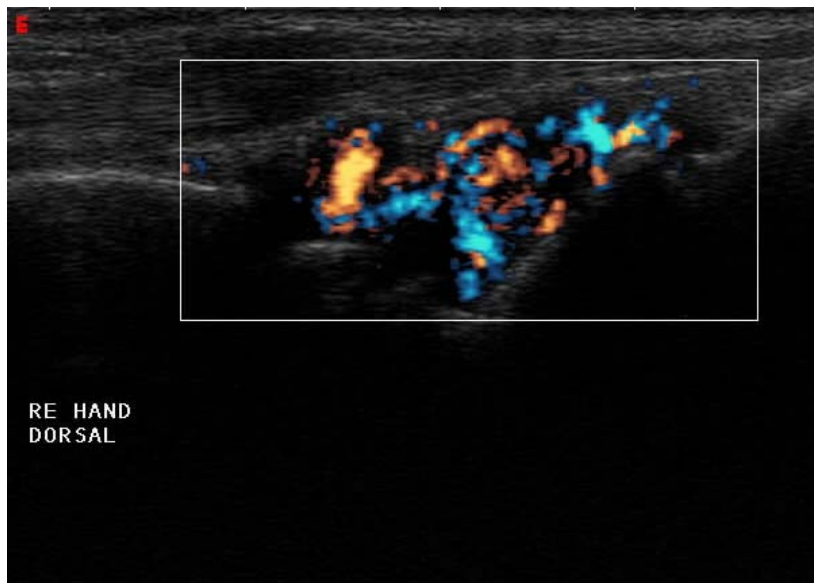


Abbildung 8: PD-US vom Handgelenk im dorsomedianen Längsschnitt, Patient vor Therapieumstellung: Power Doppler Grad 3

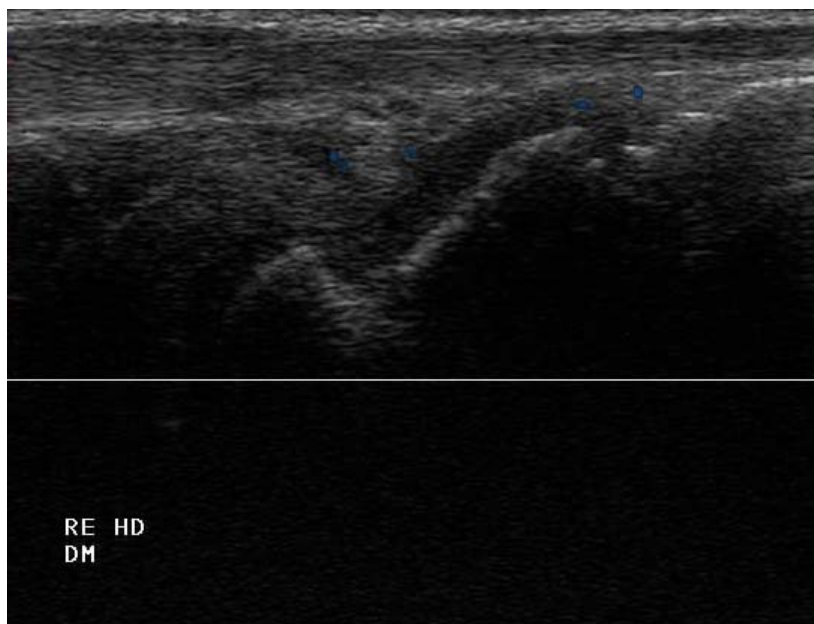


Abbildung 9: PD-US vom Handgelenk im dorsomedianen Längsschnitt, Patient nach zwölf Monaten Therapie: Power Doppler Grad 1

10.1.3 KV-US

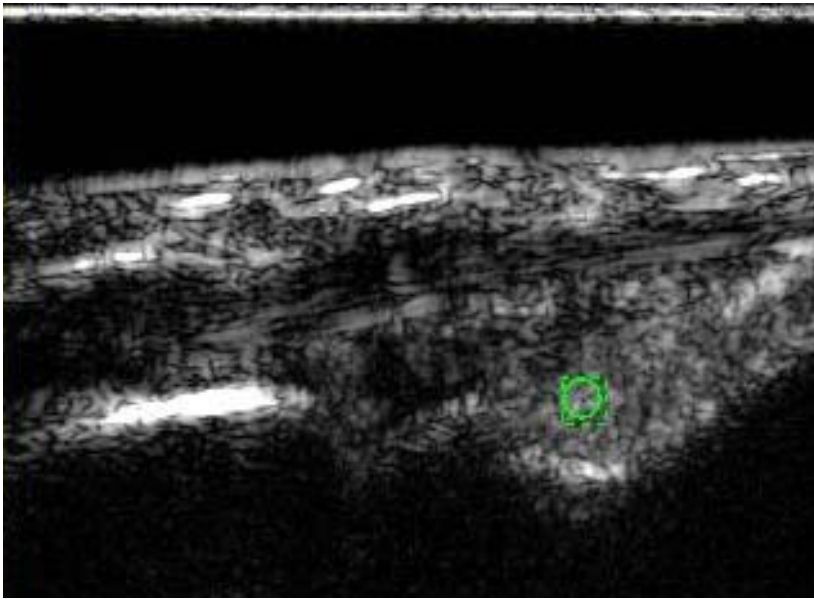


Abbildung 10: KV-US vom Handgelenk im dorsomedianen Längsschnitt, Patient vor Therapieumstellung: KV Grad 3

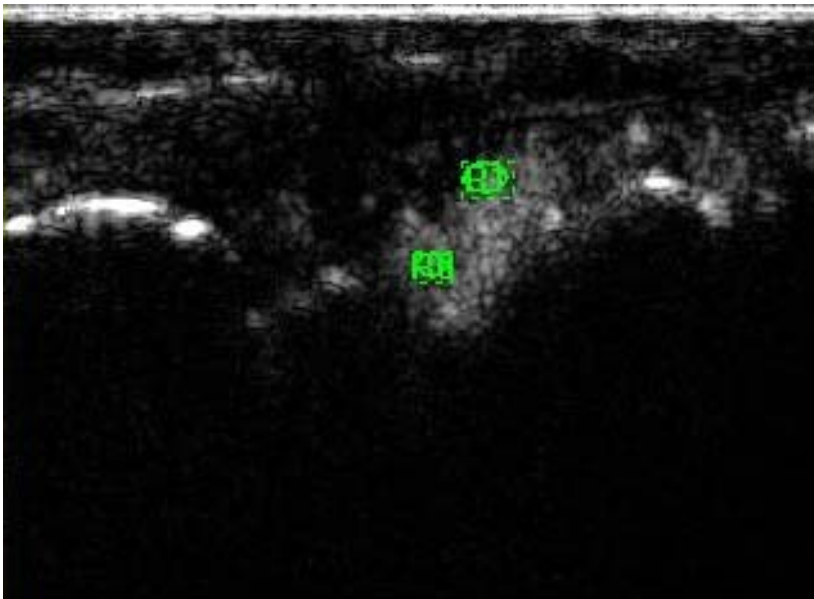


Abbildung 11: KV-US vom Handgelenk im dorsomedianen Längsschnitt, Patient nach zwölf Monaten Therapie: KV Grad 1

10.1.4 KV-US Diagramm

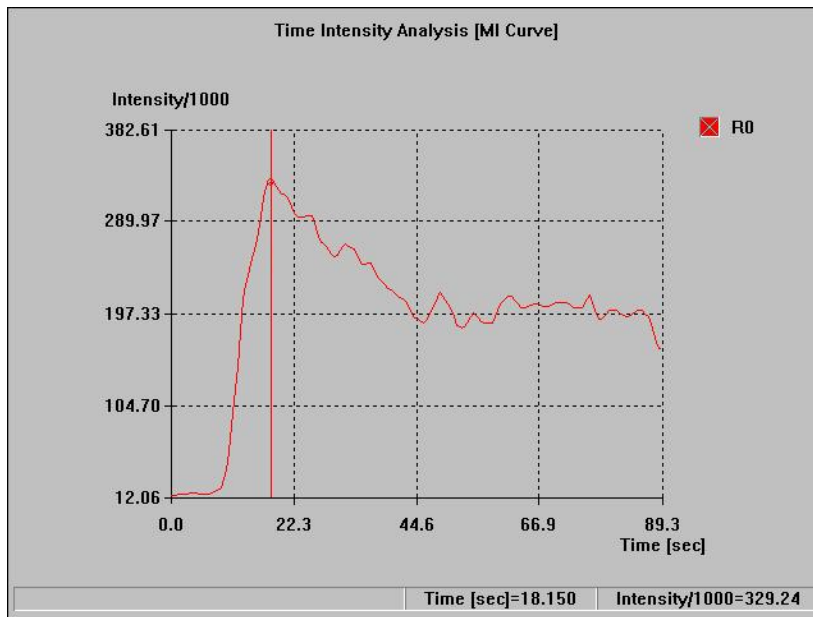


Abbildung 12: KV-US vom Handgelenk im dorsomedianen Längsschnitt, Patient vor Therapieumstellung (graphische Darstellung) Slope/sek: 229,8; Enh. %: 1954,46

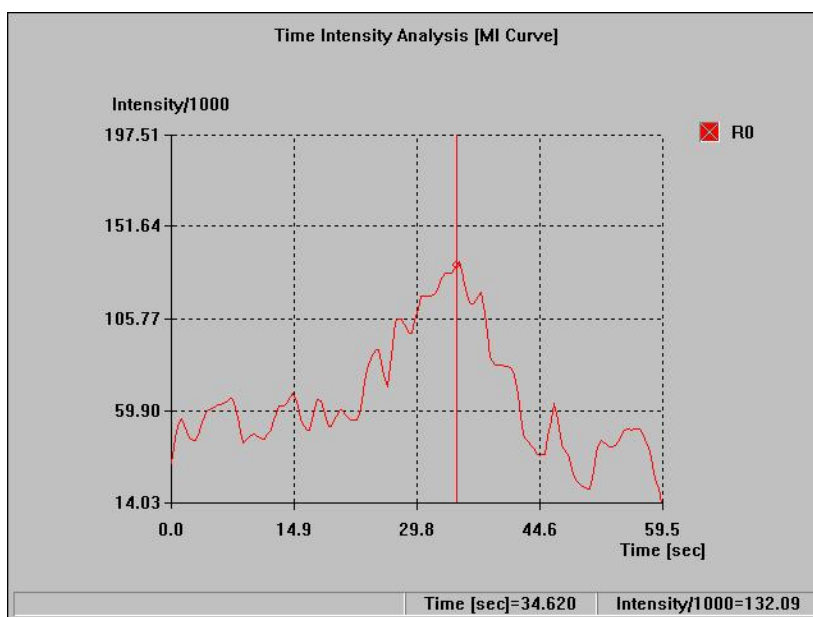


Abbildung 13: KV-US vom Handgelenk im dorsomedianen Längsschnitt, Patient nach zwölf Monaten Therapie (graphische Darstellung) Slope/sek: 69,81; Enh. %: 944,46

10.1.5 MRT



Abbildung 14: MRT Hand (T1FSpostKM), Patient vor Therapieumstellung: **MCP2:** 3; **MCP3:** 2; **MCP4:** 3; **MCP5:** 3



Abbildung 15: MRT (T1FSpostKM) Patient nach zwölf Monaten Therapie: **MCP2:** 1; **MCP3:** 1; **MCP4:** 1; **MCP5:** 2

10.2 Fragebogen

MRT/ULTRASCHALL

Wurden Sie vor der Untersuchung zu Ihrer Zufriedenheit aufgeklärt?

gar nicht 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr gut

Wie empfanden Sie die Untersuchung an sich?

unangenehm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 angenehm

Wie wurden Sie während der Untersuchung betreut?

gar nicht 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr gut

Wie empfanden Sie die Gabe des Kontrastmittels/Echoverstärkers?

unangenehm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 angenehm

Wie zufrieden sind Sie mit dem gesamten Ablauf der Untersuchung?

gar nicht 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr gut

Was könnte man Ihrer Meinung nach bei der Vorbereitung und Durchführung der Untersuchung verbessern?

11. LEBENSLAUF

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

12. ERKLÄRUNG AN EIDES STATT

Hiermit versichere ich, diese Dissertation selbstständig und ohne unzulässige Hilfe anderer angefertigt zu haben. Die Arbeit ist auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten, alle benutzten Hilfsmittel sowie Literatur sind vollständig angegeben.

André Hensch

Publikationsliste

Hensch A, Hermann KG, Scheel AK, Marsmann B, Detert J, Knetsch T, Backhaus M: Stellenwert von B-Mode-, Power-Doppler- und Echoverstärker-Sonographie bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter Anti-TNF α -Therapie. Zeitschrift für Rheumatologie Band 65 2006: Supplement 1 S40.

Hensch A, Hermann KG, Scheel AK, Detert J, Knetsch T, Burmester GR, Backhaus M: Stellenwert von B-Mode-, Power-Doppler- und Echoverstärker- Sonographie bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis unter anti-TNF α -Therapie. 35. Kongress der DGRh und 21. Jahrestagung der ARO Hamburg 2007: Posterpräsentation T02.03.

Hensch A, Hermann KG, Scheel AK, Detert J, Burmester G, Backhaus M: Impact of B-mode-, Power Doppler-, and Contrast Enhanced- Ultrasonography in RA Patients on anti-TNF α Therapy: ACR Annual Scientific Meeting 2007: Concurrent Abstract Session 650.

Paper aktuell eingereicht

Ohrndorf S^{1*}, Hensch A^{1*}, Hermann KG, Scheurig C, Meier S, Burmester GR, Backhaus M: Grey scale (GS), power Doppler (PD) and contrast enhanced (CE) ultrasonography (US) in comparison to magnetic resonance imaging (MRI) in Rheumatoid arthritis (RA) patients on anti-TNF and DMARD therapy.