

Aus dem Immanuel Krankenhaus Berlin, Rheumaklinik Berlin-Buch,  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité-  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Niederfeld-Magnetresonanztomografie versus Sonografie -  
welche Methode ist empfindlicher für den Nachweis von  
Entzündung und Erosionen an Metacarpophalangeal- und  
Metatarsophalangealgelenken bei Patienten mit milder oder  
moderater rheumatoider Arthritis?

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marisa Walther

aus Berlin

Gutachter: 1. Herr Prof. Dr. med. Wolfgang Schmidt  
2. Herr PD Dr. med. Johannes Strunk  
3. Herr PD Dr. med. Kay-Geert Hermann

**Datum der Promotion: 25.10.2013**

# INHALTSVERZEICHNIS

	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	4
<b>2. Fragestellung</b>	7
2.1. Hypothesen	8
<b>3. Methodik</b>	10
3.1. Charakterisierung der Patienten	10
3. 2. Untersuchung und Geräte	12
3. 2. 1. Untersuchungsablauf	12
3. 2. 2. Niederfeld-Magnetresonanztomografie (NF-MRT)	14
3. 2. 3. Sonografie	17
3. 2. 4. Röntgen	19
3. 2. 5. Untersuchervergleich	19
3. 3. Auswertung der erfassten Daten	20
<b>4. Ergebnisse</b>	21
4. 1. Ergebnisse der klinischen Daten	21
4. 2. Ergebnisse der Bildgebung	23
4. 3. Untersuchervergleich	30
<b>5. Diskussion</b>	31
<b>6. Zusammenfassung</b>	43
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	45
<b>8. Anhang</b>	61
Verzeichnis der Abkürzungen	61
Erklärung an Eides Statt	64
Lebenslauf	65
Publikationsliste	66

## 1. Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung. Die Erkrankung kann in jedem Lebensjahr auftreten, meist entwickelt sie sich zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr (47). Frauen erkranken etwa 3-mal häufiger als Männer (47). Die RA ist eine chronische, in der Regel progredient verlaufende Systemerkrankung, die sich mit destruierenden Veränderungen an den Gelenken manifestiert, Sehnen, Sehnenscheiden, Schleimbeutel sowie Augen und innere Organe befallen kann. Der Spontanverlauf der RA ist individuell unterschiedlich und kann im Einzelfall noch nicht prognostiziert werden.

Die Therapie der RA umfasst außer der medikamentösen Therapie, Physiotherapie, Ergotherapie, Radiosynovorthese und operative Therapieverfahren wie die Synovektomie.

Für die medikamentöse Therapie stehen verschiedene Präparate zur Verfügung. Grundsätzlich werden Medikamente eingesetzt, die bei längerer Anwendung zu einer teilweisen Remission bzw. wesentlichen Aktivitätsminderung der RA, in einigen Fällen sogar zur vollständigen Remission der Erkrankung führen können. Wir unterscheiden konventionelle und biologische Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARDs). Außerdem kommen nichtsteroidale Antirheumatika und Glukocorticoide zum Einsatz. Die Diagnose der RA wird anhand der Anamnese, der klinischen Untersuchung und mit Hilfe von apparativer Diagnostik wie Laboruntersuchungen und Bildgebung gestellt.

Die bildgebende Diagnostik hat in den letzten Jahren in der Rheumatologie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Als wichtige Instrumente zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der RA haben sich neben der in der Routine üblichen Röntgenuntersuchung die hochauflösende Sonografie und die Magnetresonanztomografie (MRT) entwickelt (63, 100). Dabei geht es in erster Linie um die möglichst frühe Diagnostik der Erkrankung, um gezielt eine wirksame Therapie einzuleiten. Gerade im frühen Stadium einer entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankung ist es manchmal schwierig, die richtige Diagnose zu stellen. Hier können die bildgebenden Verfahren bei der Differenzialdiagnostik hilfreich sein.

Im Verlauf der Erkrankung hat es sich bewährt, nicht nur klinische Parameter, einschließlich Scoringsystemen wie dem Disease Activity Score 28 (DAS 28), oder

Entzündungswerte im Serum heranzuziehen, sondern auch bildgebende Methoden, um zusätzliche Informationen zu erhalten. Gerade bei mildem oder moderatem Verlauf der RA ist die entzündliche Aktivität allein klinisch oft nicht einfach einzuschätzen. Es ist wichtig zu wissen, ob schon zu Beginn strukturelle Veränderungen am Knochen, sogenannte Erosionen (ER), vorhanden sind. Das hilft bei der Optimierung der Therapie.

Sonografie und MRT sind in vielerlei Hinsicht unterschiedliche bildgebende Methoden.

Die Sonografie beruht auf der Nutzung des piezoelektrischen Effektes. Piezoelektrische Kristalle in der Ultraschallsonde senden Ultraschallwellen aus, die in das Gewebe eindringen und an akustischen Grenzflächen zwischen Geweben unterschiedlicher Impedanz gebrochen und reflektiert werden. Der reflektierte Anteil gelangt zur Ultraschallsonde zurück und wird in ein Bild in verschiedenen Grauabstufungen umgewandelt (B-Bild-Methode). Mit der Power-Doppler-Sonografie (PD-Sonografie) werden alle Blutflüsse in einem Gefäß ohne Aussage zur Flussgeschwindigkeit oder -richtung erfasst. Bei dieser Methode wird der akustische Dopplereffekt genutzt. Dieser beschreibt die scheinbare Änderung der Frequenz und Wellenlänge bei relativer Bewegung des Beobachters zur Quelle der Welle. Die PD-Sonografie erlaubt die Darstellung der Perfusion (PER) von Gewebe und eignet sich deshalb zur Abschätzung der Entzündungsaktivität.

Diese Technik hat sich in den letzten Jahren kontinuierlich weiterentwickelt. Heutige Sonografiegeräte sind kompakt und gegebenenfalls transportabel. Die Untersuchungstechnik kann von einem ausgebildeten Arzt ohne größeren Aufwand jederzeit angewendet werden. Dabei kann während der Sonografie direkt mit dem klinischen Befund verglichen werden. Bewegungsabläufe können dynamisch abgebildet werden. Die Nachteile der Sonografie bestehen darin, dass die Strukturen gezielt von dem Untersucher aufgesucht werden müssen, das einzelne Bild nur einen kleinen Ausschnitt aus der Anatomie zeigt und Strukturen unterhalb der Knochenoberfläche nicht abgebildet werden können.

Die MRT ist wie die Sonografie ein Schnittbildverfahren, das auf der Nutzung von Magnetfeldern beruht. Die im Magnetfeld befindlichen Wasserstoff Ionen in den verschiedenen Gewebearten werden unterschiedlich ausgelenkt und geben beim

Abschalten des Magnetfeldes die Energie wieder ab, die dann in Bildsignale umgewandelt wird.

Es gibt verschiedene MRT-Geräte. Ein Unterscheidungsmerkmal ist die Stärke des Magnetfeldes. Das Hochfeld-MRT hat eine Stärke von  $\geq 1$  bis 3 Tesla. Das Niederfeld-MRT arbeitet mit einem Permanent-Magneten mit einer Feldstärke von  $< 1$  Tesla (78). Diese Geräte sind deshalb deutlich kleiner als die Hochfeld-MRT-Geräte, halboffen bzw. offen.

Für die Untersuchung wird eine Spule benötigt, die den zu untersuchenden Gelenken in der Form angepasst sind. Bedeutsam ist die Art der verwendeten Spulen. Für eine Verbesserung der Bildauflösung sind besondere Spulen notwendig, die Dual-Phased-Array-Spulen (DPA). Der auswertbare Bildausschnitt (Field of View) beträgt bei dem in dieser Studie verwendeten ESAOTE C-Scan  $12 \text{ cm} \times 12 \text{ cm}$ .

Eine Beurteilung der Perfusion zur Abschätzung der Entzündungsaktivität ist durch die intravenöse Gabe des Kontrastmittels Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA) möglich. Eine vermehrte Aufnahme von Kontrastmittel in das Gewebe ist pathologisch und als Zeichen verstärkter Vaskularisierung oder Entzündung ein Aktivitätsparameter. Die Untersuchung wird meist von einem technischen Assistenten durchgeführt und später von dem in der MRT-Diagnostik geschulten Arzt ausgewertet.

Die hochauflösende Sonografie ist gerätetechnisch, personell und zeitlich weit weniger aufwendig als die Niederfeld-MRT und somit auch preiswerter. In der Zeit knapper Ressourcen und hoher Arbeitsdichte spielt dieser Aspekt eine wichtige Rolle.

## 2. Fragestellung

Röntgenuntersuchungen der Hände und Vorfüße sind in der Diagnostik der RA seit langer Zeit etabliert. Die Untersuchung ist aber wenig sensitiv für den Nachweis früher entzündlicher Veränderungen sowie von kleineren Erosionen. Der Nachweis entzündlicher Veränderungen betrifft vor allem die Beurteilung der Weichteile (Synovialitis (SYN), Tenosynovitis (TSV), Paratenonitis).

Deshalb wird in der Rheumatologie in den letzten Jahren neben der Röntgenuntersuchung zunehmend die Sonografie und MRT genutzt.

Sowohl im Frühstadium als auch im Verlauf einer milden bzw. moderaten RA sind die Sonografie und MRT zuverlässige diagnostische Hilfsmittel. So ist die klinische palpatorische Differenzierung, ob überhaupt entzündliche Veränderungen vorliegen, es sich um eine Synovialitis oder Tenosynovitis handelt, problematisch und benötigt viel Erfahrung. Außerdem kann man mit Hilfe der hochauflösenden bildgebenden Verfahren und Schnittbildverfahren feststellen, ob bei Diagnosestellung bereits strukturelle Schäden (Erosionen) vorhanden sind. In der Verlaufskontrolle erkennt man entzündliche Veränderungen, auch wenn sich die Patienten klinisch in Remission befinden.

Die Sonografie ermöglicht innerhalb kurzer Zeit die Untersuchung von Händen und Vorfüßen. Dabei können die Weichteile und die Knochenoberflächen, die technisch mit dem Schallkopf erreichbar sind, sehr gut beurteilt werden. Das heißt, die außen liegenden kleinen Finger- bzw. Zehengelenke können mit dem Schallkopf umfahren werden. Technisch bedingt können die Knochen unterhalb ihrer Oberfläche und Strukturen hinter Knochen nicht abgebildet werden.

Mit der MRT können alle anatomischen Strukturen abgebildet werden. Mit dieser Methode ist der Nachweis von Erosionen auch in allen Bereichen der innenliegenden kleinen Finger- und Zehengelenke möglich. Die MRT ermöglicht in dieser Hinsicht einen guten Überblick über mehrere Gelenkregionen gleichzeitig. Das ist insofern bedeutsam, weil sich Erosionen nicht selten am Metacarpophalangealgelenk 3 und 4 (MCP-Gelenk 3 und 4) lateral, besonders radial, am Knochen befinden, wo sie für den Sonografieschallkopf nicht zugänglich sind.

Nachteil der Niederfeld-MRT im Vergleich zur Sonografie ist die lange Untersuchungsdauer. Die Untersuchung einer Hand oder eines Fußes mit Kontrastmittelgabe einschließlich der Auswertung der Bilder benötigt ca. 45 Minuten. Untersuchungen von beiden Händen und Vorfüßen innerhalb eines Untersuchungsganges wie bei der Röntgenuntersuchung und Sonografie sind deshalb für die Niederfeld-MRT nicht praktikabel.

Diese Studie unterscheidet sich von anderen Studien, die jeweils die Untersuchung derselben Gelenkregionen mit unterschiedlichen Methoden der Bildgebung direkt vergleichen. Wir haben uns die für den klinischen Alltag relevante Frage gestellt, welche Untersuchungsmethode sensitiver ist, um entzündliche oder strukturelle Veränderungen bei Patienten mit milder oder moderater RA festzustellen: die Sonografie ausgewählter Gelenke der Hände und Vorfüße oder die MRT der klinisch aktivsten Hand bzw. des klinisch aktivsten Vorfußes? Die Befunde haben wir mit der Röntgenuntersuchung der Hände und Vorfüße verglichen.

Für therapeutische Entscheidungen bei früher und moderater Erkrankung ist es besonders wichtig zu wissen, ob grundsätzlich entzündliche Veränderungen oder bereits Erosionen vorliegen oder nicht.

## **2.1. Hypothesen**

Wir haben folgende Hypothesen aufgestellt:

Primäre Hypothese:

Für den Nachweis struktureller Veränderungen (Erosionen), das heißt, ob bei einem Patienten Erosionen vorhanden sind oder nicht, sind die hochauflösende Sonografie der Hände und Vorfüße und Niederfeld-MRT der klinisch aktivsten (dominanten) Hand bzw. des klinisch aktivsten (dominanten) Vorfußes gleich sensitiv.

Sekundäre Hypothesen:

Bei der Detektion von Erosionen sind Sonografie und MRT im Vergleich zur Röntgenuntersuchung sensitiver.

Beim Nachweis entzündlicher Weichteilveränderungen (Synovialitis, Tenosynovitis, synoviale Hyperperfusion in der PD-Sonografie, Knochenmarködem (KÖ)) sind Sonografie und MRT gleich sensitiv.

Die Untersuchungsergebnisse der Sonografie und MRT korrelieren gut miteinander. Die Übereinstimmung der Untersucher ist gut.

### 3. Methodik

#### 3.1. Charakterisierung der Patienten

Die Patienten hatten folgende Einschlusskriterien zu erfüllen: Vorliegen einer RA nach den Klassifikationskriterien der American Rheumatism Association (ARA, heute ACR) von 1987 (Tabelle 1), leicht ( $DAS\ 28 \leq 3,2$ ) bis moderat ( $DAS\ 28\ 3,2 \leq 5,1$ ) aktive Erkrankung, Beginn einer Basistherapie bzw. Biologikatherapie entweder als Erstlinientherapie oder Therapiewechsel.

Die Klassifikationskriterien der ACR wurden erstmalig 1958 (94) beschrieben und 1987 überarbeitet (2).

Tabelle 1: Klassifikationskriterien für die RA der ACR von 1987

1. Morgensteifigkeit der Gelenke von mindestens einer Stunde Dauer bis zur Besserung
2. Arthritis in 3 oder mehr Gelenken: Synovialitis von mindestens 3 Gelenkregionen, 14 mögliche Regionen (Fingergrund- und -mittelgelenke, Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprung- und Zehengrundgelenke beidseits)
3. Arthritis an Hand- oder Fingergelenken: Synovialitis mindestens einer Gelenkregion in einem Hand-, Fingergrund- oder -mittelgelenk
4. Symmetrische Arthritis
5. Rheumaknoten
6. Rheumafaktor im Serum positiv
7. Radiologische Veränderungen: für die RA typische radiologische Veränderungen auf einer p. a. Aufnahme der Hand mit gelenknaher Osteoporose und/oder Erosionen

4 der 7 Kriterien müssen für die Diagnose erfüllt sein. Die Kriterien 1-4 müssen mindestens seit sechs Wochen bestehen.

2010 sind die Klassifikationskriterien (1) erneut überarbeitet worden.

Der DAS 28 (35, 123) ist ein validiertes Scoringssystem, in dem die Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke von insgesamt 28 Schlüsselgelenken (Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, MCP-, Proximale Interphalangeal- (PIP-), Interphalangeal- (IP-) und Kniegelenke), die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder das C-reaktive Protein (CRP) und die visuelle Analogscala (VAS) zur Beurteilung der durchschnittlichen Krankheitsaktivität durch den Patienten in der Woche vor der Arztkonsultation eingeht.

Ausschlusskriterien waren für die MRT metallische Fremdkörper direkt im Magnetfeld und an gefährlichen Lokalisationen, Herzschrittmacher, automatische interne Defibrillatoren, epikardiale Drähte, Neurostimulatoren, bestimmte Cochlea- und Okular-Implantate, bestimmte Herzklappen, Crutchfield Extensoren, Halo-Kragen, Swan-Ganz-Katheter, implantierte Infusionspumpen, magnetisch aktivierte Gewebeexpander, ferromagnetische Gefäßclips, Stents und Filter, große Tätowierungen und Schwangerschaft.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Düsseldorf genehmigt. Vor Beginn der Studie wurden die Patienten über die Studie aufgeklärt. Es wurde von jedem Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

## 3.2. Untersuchung und Geräte

### 3.2.1. Untersuchungsablauf

Es handelt sich um eine prospektive Studie. Zu Beginn, nach 6±2 und 12±2 Monaten erfolgte jeweils die klinische Untersuchung, Sonografie und MRT bestimmter Gelenke entsprechend des Studienprotokolles. Die Röntgenuntersuchungen der Hände und Vorfüße in 2 Ebenen wurden zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes veranlasst. In folgender Tabelle 3 ist das Studienprotokoll dargestellt.

Tabelle 3: Untersuchungsablauf/Studienprotokoll

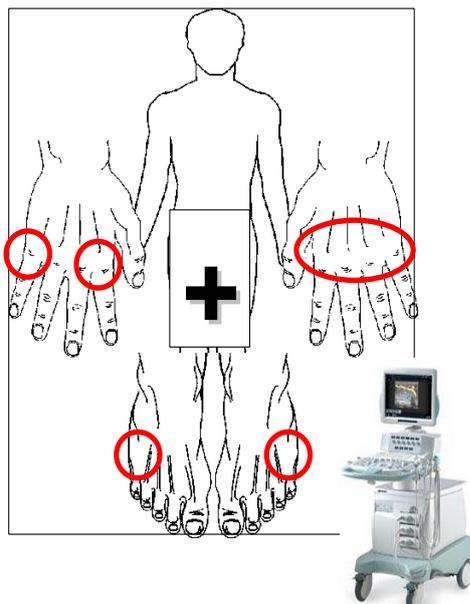
Zeitpunkt \ Untersuchung	T0= Beginn	T1= nach 6±2 Monaten	T2= nach 12±2 Monaten
Anamnese, Medikamentenhistorie	X	X	X
Klinische Untersuchung, DAS 28 (BSG)	X	X	X
*RF-IgM, anti-CCP- Antikörper	X		
BSG, CRP	X	X	X
Röntgen	X		X
Sonografie	X	X	X
Niederfeld-MRT	X	X	X

\* Rheumafaktor-Immunglobulin M (RF-IgM), Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (anti-CCP-Antikörper)

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurde die aktuelle Anamnese erhoben und die medikamentöse Therapie dokumentiert. Es erfolgte eine klinische rheumatologische Untersuchung zur Erhebung des Gelenkstatus für den Score DAS 28 (BSG).

Die anschließende Bildgebung umfasste jeweils die Untersuchung der MCP-Gelenke der klinisch aktivsten (dominanten) Hand bzw. der MTP-Gelenke des klinisch aktivsten (dominanten) Vorfußes im Niederfeld-MRT mit Kontrastmittel und die Sonografie der im Niederfeld-MRT untersuchten Gelenke plus zusätzlich MCP 2-, MCP 5- und MTP 5-Gelenke jeweils der kontralateralen Hand oder der Hände bzw. des kontralateralen Vorfußes oder der Vorfüße. Als dominante Hand bzw. dominanten Vorfuß wurde die Hand bzw. der Vorfuß definiert, die laut Aussage des Patienten am stärksten betroffen war und somit klinisch am aktivsten.

## Sonografie



## Niederfeld-MRT

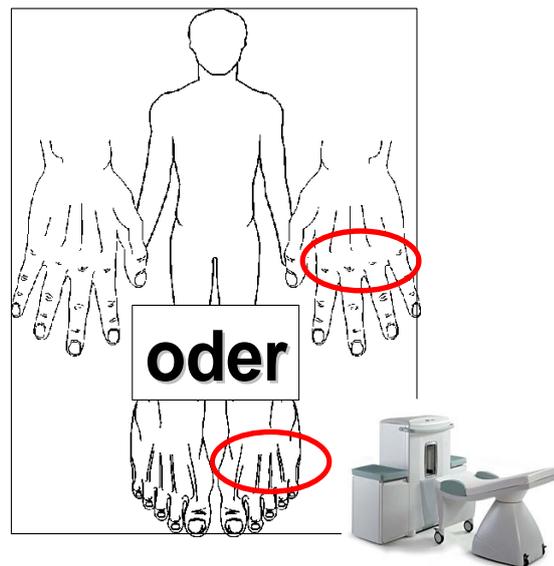


Abbildung 1: Untersuchungsablauf

### 3.2.2. Niederfeld-Magnetresonanztomografie (NF-MRT)

Die Doktorandin führte zunächst die MRT-Untersuchung der zu diesem Zeitpunkt klinisch aktivsten (dominanten) Hand oder des klinisch aktivsten (dominanten) Fußes durch (siehe Abbildung 1). Dazu wurde der Patient auf der zum MRT-Gerät dazugehörigen Liege gelagert und erhielt eine venöse Verweilnadel (Vasofix® Braunüle® 20 Gauge) für die geplante Kontrastmittelapplikation. Dabei erfolgte die Blutentnahme zur Bestimmung ausgewählter Laborparameter, insbesondere der Entzündungsparameter BSG und CRP.

Für die MRT-Untersuchung nutzten wir das Niederfeld-MRT-Gerät der Firma ESAOTE, den C-Scan mit einem Magnetfeld von 0,2 Tesla.

Die Untersuchung umfasste die Abfolge verschiedener Sequenzen, die zunächst ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt wurden. Die letzte Sequenz wurde nach Kontrastmittelgabe wiederholt. Der Untersuchungsablauf der MRT-Untersuchung wurde zu Beginn der Untersuchung vollständig durchgeplant und vom Gerät nach entsprechender Programmierung in der vorgegebenen Reihenfolge automatisch durchgeführt.

Die Untersuchung umfasste folgende Sequenzen:

- Coronare Short-time-inversion-recovery-Sequenz (STIR-Sequenz) vor Kontrastmittelgabe
- Coronare T1-gewichtete Sequenz vor Kontrastmittelgabe
- Axiale T1-gewichtete Sequenz vor Kontrastmittelgabe
- Hochauflösende Gradienten-Echo-Sequenz mit 1 mm Schichtdicke vor Kontrastmittelgabe
- Hochauflösende Gradienten-Echo-Sequenz mit 1 mm Schichtdicke nach Kontrastmittelgabe

Als Kontrastmittel verwendeten wir Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA, Gadopentetsäure, Dimegluminsalz, Magnevist® von der Firma Schering) in einer Dosierung von 0,2 ml pro Kilogramm Körpergewicht. Das Kontrastmittel wurde in einer 20 ml Spritze aufgezogen und dem Patienten zügig ohne Pausen manuell gespritzt. 2 Minuten nach Applikation des Kontrastmittels wurde die 5. Sequenz gestartet.

Zur Quantifizierung der Synovialitis, der synovialen Perfusion und des Knochenmarködems in der Sonografie und im MRT gibt es verschiedene Ansätze, die möglichst untersucherunabhängig sind.

Momentan ist der semiquantitative Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (OMERACT RAMRIS) (87) das gängigste Instrument zur Quantifizierung von entzündlichen Veränderungen mittels MRT bei der RA. Dieser Score ist in der Praxis inzwischen gut etabliert, ausreichend zuverlässig, sehr sensitiv und korreliert gut mit anderen Aktivitätsparametern der Erkrankung (7, 19, 39, 58, 67, 92). Dieser Score bildet die Grundlage für den weiterentwickelten Score für das Projekt Remission Plus (79).

Die Aufnahmen wurden mit Hilfe des European League Against Rheumatism (EULAR) OMERACT RA MRI Referenzatlas (17) beurteilt und interpretiert.

Erosionen sind Knochendefekte mit scharfen Rändern, die in zwei Schichtorientierungen mit einer Kortikalisunterbrechung sichtbar sind. Die Höhe der Punktzahl 0-10 entspricht der Ausdehnung der Defekte im Verhältnis zum beurteilten Knochenvolumen in 10% Schritten.

Die Synovialitis wird als Grad des Enhancements 0-3 ansteigend in Drittel-Abstufungen im Verhältnis zur maximal möglichen Anreicherung beurteilt.

Die Tenosynovitis wird nicht graduiert, sondern nur als vorhanden bzw. nicht vorhanden dokumentiert.

Das Knochenmarködem wird nach der Ausdehnung des Ödems im Verhältnis zum beurteilten Knochenvolumen in 33% Schritten von Grad 0-3 eingeteilt.

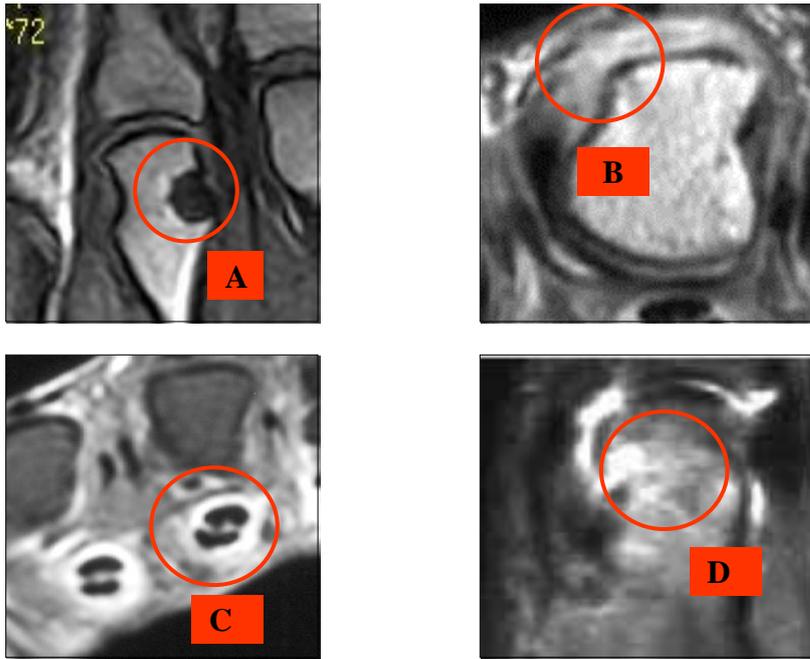


Abbildung 2: MRT-Befunde. A: Erosion am MCP 3-Gelenk radial. B: Synovialitis (Ausschnitt) nach Kontrastmittelgabe. C: Tenosynovitis. D: Knochenmarködem (Ausschnitt)

### 3.2.3. Sonografie

Nach der MRT-Untersuchung erfolgte die B-Mode und PD-Sonografie. Für die sonografische Untersuchung verwendeten wir das Gerät Esaote Technos MPX, Esaote SP, Genua, Italien. Wir nutzten den Linear-Schallkopf LA 523 mit 4-13 MHz und 45 mm Schallkopflänge. Folgende Standardeinstellungen wurden verwendet:

Schallkopffrequenz 13 MHz, Focusposition 5 mm, Power-Dopplerfrequenz 10 MHz, Pulse Repetition Frequency (PRF) 750 Hz, Power-Dopplerstärke gerade unter der Artefaktgrenze (74, 102, 117).

Die Untersuchung der ausgewählten Gelenke wurde in folgender Reihenfolge vorgenommen (siehe auch Abb. 1).

Untersuchung der MCP-Gelenke bzw. der MTP-Gelenke der dominanten Hand bzw. des dominanten Fußes, die bzw. der im MRT untersucht worden waren, zusätzlich Untersuchung der kontralateralen MCP 2-, MCP 5- und MTP 5-Gelenke beidseits.

Die sonografische Untersuchung wurde entsprechend der OMERACT-Definitionen (118) ausgewertet: Erosionen vorhanden/nicht vorhanden, synoviale Verdickung vorhanden/nicht vorhanden, synoviale Perfusion im PD-Modus vorhanden/nicht vorhanden, Tenosynovitis vorhanden/nicht vorhanden, Tenosynovitis im PD-Modus vorhanden/nicht vorhanden.

Eine Erosion ist eine intraartikuläre Diskontinuität der Knochenoberfläche, die in zwei zueinander senkrecht stehenden Ebenen darstellbar ist.

Die synoviale Hypertrophie bzw. Synovialisproliferation ist abnormales echoarmes intraartikuläres Gewebe, das sich schlecht komprimieren lässt sowie Doppler-Signale aufweisen kann. Das Echomuster verhält sich immer relativ zum subdermalen Fettgewebe und kann echogleich sein.

Die Tenosynovitis ist echoarmes oder echofreies verdicktes Gewebe mit oder ohne Flüssigkeit innerhalb der Sehnenscheide mit möglichen Dopplersignalen, was in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen darstellbar ist.

Als Erosionen wurden solche gewertet, die eine Ausdehnung von  $\geq 1$  mm in jeder Richtung hatten (longitudinal, transversal, sagittal) nach den Empfehlungen für die Definition von Erosionen bei Vorhandensein einer RA (26, 103, 104).

Die Erosionen wurden nach einem Score, der von der französischen Gruppe der Rheumatologen um Loeuille (61) vorgeschlagen worden war, graduiert. Dabei wurde der längste der drei Messwerte (longitudinal, transversal, sagittal) gewertet:

- Grad 0: keine Erosionen,
- Grad 1: eine Erosion  $< 2$  mm,
- Grad 2: eine Erosion 2-3 mm oder zwei Erosionen  $< 2$  mm,
- Grad 3: eine Erosion  $> 3$  mm oder mehrere Erosionen.

Die Aktivität der Synovialitis lässt sich mit der PD-Sonografie quantifizieren. Die Farbdoppler-Signale stellen die vaskuläre Perfusion der Synovialis dar. Es gibt mehrere semiquantitative Sonografie-Scores zur Quantifizierung der synovialen Entzündung. Loeuille et al. veröffentlichte 2006 den Scoring by Ultrasound Inflammation (ScUSI) (61). Im Vergleich zum DAS 28 war der ScUSI in dieser Studie der bessere prädiktive Faktor für die Zunahme struktureller Veränderungen (Sharp-Progression).

Power-Doppler Signale wurden entsprechend des semiquantitativen Scores von Szkudlarek et al. (108, 109) graduiert:

- Grad 0: keine Farbsignale,
- Grad 1: einzelne Farbsignale,
- Grad 2: konfluierende Farbsignale  $< 50$  % der Synovialis,
- Grad 3: mehrere konfluierende Farbsignale nehmen  $> 50$  % der Synovialis ein.

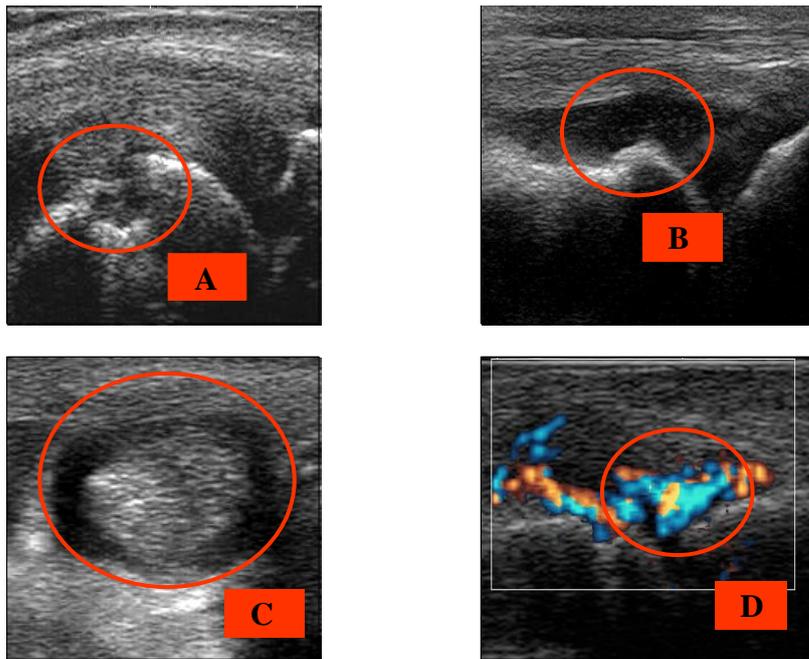


Abbildung 3: Sonografiebefunde. A: Erosion. B: Synovialitis (Ausschnitt). C: Tenosynovitis. D: Synoviale Hyperperfusion im PD (Ausschnitt)

### 3.2.4. Röntgen

Die konventionelle Röntgenuntersuchung wurde in 2 Ebenen (anterior-posterior und in 30° geneigter Position) vorgenommen und nach Vorhandensein oder Nicht – Vorhandensein von Erosionen an den Gelenken, die auch sonografisch und im MRT untersucht wurden, beurteilt.

### 3.2.5. Untersuchervergleich

11 Sonografien wurden unabhängig voneinander von zwei Rheumatologen [Prof. Dr. med. Wolfgang Schmidt (WS), Dipl. med. Marisa Walther (MW)], 13 MRT-Untersuchungen unabhängig voneinander von zwei Rheumatologen und einem Radiologen [Prof. Dr. med. Ben Ostendorf (BO), Dipl. med. Marisa Walther (MW), Prof. Dr. med. Axel Scherer (AS)] ausgewertet, ohne dass der jeweilige Untersucher Kenntnis von den Befunden der anderen Untersucher hatte. Bei der Sonografie erfolgten die Untersuchung und Befundauswertung gleichzeitig. Bei der MRT wurden die gespeicherten Bilddateien ausgewertet.

### 3.3. Auswertung der erfassten Daten

Alle erhobenen Untersuchungsergebnisse wurden in Excel-Tabellen erfasst. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem SPSS Statistik Programm Version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Für die Beschreibung der Verteilung der quantitativen Merkmale wurden statistische Maßzahlen berechnet: der Minimal- und Maximalwert, der arithmetische Mittelwert und Median als Lagemaße, die Standardabweichung zur Charakterisierung der Streuung.

Für die qualitativen Merkmale wurden die Häufigkeiten der Werte in Tabellen dargestellt.

Die qualitativen Merkmale wurden mit dem parameterfreien  $\chi^2$ -Test ausgewertet. Wie in der Medizin im Allgemeinen üblich, wurde von einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  von 5% ( $p=0,05$ ) ausgegangen.

Für verbundene Stichproben wurde der McNemar-Test verwendet.

Die Interrater-Reliabilität bzw. Beurteilerübereinstimmung der Einschätzungsergebnisse bei unterschiedlichen Beobachtern („Ratern“) wurde mittels gewichtetem Kappa (Cohens-Kappa) ausgewertet. Bei dieser statistischen Methode wird das Ausmaß an Konkordanz durch Einbezug und Vergleich zu dem durch „zufälliges Einschätzen“ typischerweise erreichbarem Ausmaß an Übereinstimmung dargestellt. Dabei wird davon ausgegangen, dass die einzelnen Einschätzungen der Rater vollkommen unabhängig voneinander getroffen werden. Kappa kann Werte zwischen +1,0 bei hoher Konkordanz und  $\leq 0$  bei niedriger Konkordanz annehmen.

Die Kappa-Werte werden nach Landis und Koch (57) wie folgt interpretiert:

- $\kappa < 0$ : schlechte Übereinstimmung (poor agreement),
- $\kappa = 0,0,2$ : etwas Übereinstimmung (slight agreement),
- $\kappa = 0,21-0,4$ : ausreichende Übereinstimmung (fair agreement),
- $\kappa = 0,41-0,6$ : mittelmäßige Übereinstimmung (moderate agreement),
- $\kappa = 0,61-0,8$ : beachtliche Übereinstimmung (substantial agreement),
- $\kappa = 0,81-1$ : (fast) vollkommene Übereinstimmung [(almost) perfect agreement].

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Ergebnisse der klinischen Daten

Eingeschlossen wurden 26 Patienten, davon 14 Frauen und 12 Männer im Alter von durchschnittlich 47,7 Jahren, mit einer milden oder moderaten RA mit einem mittleren DAS 28 von 3,9. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 19 Monate. Alle 26 Patienten schlossen die Studie innerhalb des Studienzeitraumes von einem Jahr ab.

Alle Patienten erfüllten die ACR-Klassifikationskriterien von 1987.

Die immunologische Laboruntersuchung ergab bei 46 % der Patienten einen positiven Rheumafaktor-IgM und bei 42% der Patienten positive anti-CCP-Antikörper.

Der DAS 28 (BSG)-Wert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten wird in folgender Tabelle dargestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4: DAS 28 (BSG)-Mittelwert±Standardabweichung (Minimum-Maximum)

	T0	T1	T2
Gesamt	3,9±1,6 (1,5-7,6)	3,2±1,1 (1,3-5)	2,7±0,9 (1,3-4,6)

Die Entzündungsparameter im Serum, BSG und CRP, entwickelten sich im Verlauf wie folgt (Tabelle 5):

Tabelle 5: Entzündungsparameter im Serum±Standardabweichung (Minimum-Maximum)

Entzündungsparameter	T0	T1	T2
BSG in mm/h	21,6±21,5 (4-96)	12,7±7,1 (2-28)	10,5±6,1 (2-30)
CRP in mg/dl	12,6±17,8 (0,5-61)	7,6±11,6 (0,5-55)	5,4±6,1 (0,5-25)

Tabelle 6 zeigt die DMARD-Therapie im Verlauf der Studie.

Zum Zeitpunkt T0 erhielten 18 Patienten eine DMARD-Therapie, davon 16 Patienten Methotrexat (MTX), jeweils 2 Patienten Leflunomid oder Sulfasalazin, ein Patient Hydroxychloroquin und ein Patient Adalimumab.

Zum Zeitpunkt T1 waren alle Patienten auf ein DMARD eingestellt worden. 20 Patienten erhielten MTX, 6 Patienten Leflunomid, 3 Patienten Sulfasalazin und jeweils 1 Patient Hydroxychloroquin, Infliximab oder Adalimumab.

Zum Zeitpunkt T2 wurden 17 Patienten mit MTX, 8 Patienten mit Leflunomid, 3 Patienten mit Sulfasalazin, 1 Patient mit Hydroxychloroquin, 2 Patienten mit Adalimumab und jeweils 1 Patient mit Etanercept oder Abatacept behandelt. (Tabelle 6).

Tabelle 6: DMARD-Therapie

DMARD	T0 n=26 Patienten	T1 n=26 Patienten	T2 n=26 Patienten
Kein DMARD	8	0	1
Konventionelles DMARD, Monotherapie	14	21	18
Biologisches DMARD, Monotherapie	0	0	0
Konventionelle DMARDs, Kombinationstherapie	3	3	3
Konventionelles DMARD plus biologisches DMARD, Kombinationstherapie	1	2	4

Zu Beginn der Untersuchung nahmen 19 von den 26 Patienten (73%) Prednisolon ein. Die durchschnittliche Prednisolondosis betrug zu Beginn der Untersuchung 9 mg und wurde im Verlauf reduziert (Tabelle 7).

Tabelle 7: Prednisolondosis±Standardabweichung (Minimum-Maximum)

	T0 (n=19 Patienten)	T1 (n=16 Patienten)	T2 (n=13 Patienten)
Prednisolon (in mg)	9±9,1 (5-13)	4±3,9 (2-6)	3±3,6 (1-4)

## 4.2. Ergebnisse der Bildgebung

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der Bildgebung mit dem Nachweis von Erosionen, Synovialitis bzw. synovialer Verdickung, Tenosynovitis, Power-Doppler-Signalen (PD-Signalen) als Ausdruck synovialer Perfusion und Knochenmarködem in mindestens einer Gelenkregion.

Anhand der Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße in 2 Ebenen fanden sich lediglich bei 4 Patienten Erosionen zu Studienbeginn und unverändert am Studienende. Weitaus mehr Patienten mit Erosionen an mindestens einem Gelenk wurden bei der Sonografie bzw. der MRT-Untersuchung gefunden. Die Zahl der Patienten mit Erosionen nahm im Verlauf leicht, aber nicht signifikant zu. Synovialitis, Tenosynovitis, synoviale Perfusion (PD-Signale) bzw. Knochenmarködem waren im Verlauf rückläufig. Bei insgesamt je 3 Untersuchungen pro Patient, also insgesamt 78 Untersuchungen, ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 8):

Tabelle 8: Ergebnisse der Bildgebung zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

Bildgebung	MRT			Sonografie			Röntgen	
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T2
Untersuchungszeitpunkt	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T2
Patienten mit Erosionen	23	23	24	17	19	20	4	4
Patienten mit Synovialitis	26	22	18	22	21	21	*NA	*NA
Patienten mit Tenosynovitis	9	4	2	12	10	8	*NA	*NA
Patienten mit synovialer Hyperperfusion (PD-Signale) bzw. Knochenmarködem	15	9	13	14	14	10	*NA	*NA

\*NA=nicht anwendbar

Der Vorteil der MRT beim Nachweis von Erosionen betrifft sowohl die Erstdiagnostik als auch die Verlaufskontrolle unter Therapie.

Die folgende Tabelle zeigt, dass im MRT signifikant mehr Patienten mit Erosionen gefunden wurden als in der Sonografie, was unserer primären Hypothese widerspricht. Im Vergleich zum Röntgen sind sowohl die Sonografie als auch die MRT signifikant sensitiver beim Nachweis von Erosionen.

Die Sonografie war im Vergleich zum MRT signifikant sensitiver im Nachweis von Tenosynovitiden.

Vergleichbar in der Sensitivität waren die Sonografie und MRT beim Nachweis von Synovialitis bzw. synovialer Verdickung und synovialer Hyperperfusion (PD- Signale) bzw. Knochenmarködem. Folgende Tabelle verdeutlicht diese Ergebnisse (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich Sonografie und MRT- Anzahl der Patienten mit den entsprechenden Befunden bei insgesamt 78 Untersuchungen

	Sono- grafie+	Sono- grafie+	Sono- grafie-	Sono- grafie-	Sonografie vs. MRT		
					MRT+	MRT-	MRT +
ER	49	7	21	1	64%	-0,099	0,006
SYN	56	8	10	4	77%	0,17	0,407 (n. s.)
TSV	12	18	3	45	63%	0,26	0,001
PER (PD/ KÖ)	23	15	14	26	73%	0,37	0,500 (n. s.)

+ = vorhanden, - = nicht vorhanden

Bei der Verlaufsbeobachtung wurden sowohl sonografisch als auch im MRT die meisten Erosionen an den MCP 2- und MTP 5-Gelenken gefunden, im MRT außerdem häufig an den MCP 3- und MTP 1-Gelenken.

Erosionen im MRT wurden in der Reihenfolge an den Gelenken MCP 2>MTP 5>MCP 3>MTP 1 in absteigender Häufigkeit entdeckt.

Erosionen in der Sonografie wurden in der Reihenfolge an den Gelenken MTP 5>MCP 2>MTP 1>MCP in absteigender Häufigkeit gesehen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich Sonografie und MRT- Anzahl der Patienten mit Erosionen bei insgesamt 78 Untersuchungen

Erosionen am Gelenk:	MRT	Sonografie	Übereinstimmung
*DMCP2	31	18	29 (69%)
*DMCP3	26	3	19 (45%)
*DMCP4	9	3	30 (71%)
*DMCP5	14	5	33 (79%)
*DMTP1	20	10	26 (72%)
*DMTP2	7	0	29 (81%)
*DMTP3	7	0	29 (81%)
*DMTP4	3	0	33 (92%)
*DMTP5	28	26	22 (61%)
		Nur sonografisch untersuchte Gelenke	
MCP2		11	
MCP5		10	
MTP5		26	

\*D: dominant (klinisch am aktivsten betroffene Seite)

6 Patienten wiesen zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (T0, T1, T2) ausschließlich im MRT Erosionen auf. Dabei handelte es sich bei 2 dieser Patienten

lediglich um kleinste Erosionen (Grad 1), 3 Patienten wiesen Erosionen Grad 2 auf und nur 1 Patient eine Erosion Grad 3 (am MCP 3-Gelenk).

Bei 2 Patienten fielen ausschließlich sonografisch jeweils am MTP5 Erosionen Grad 1 bzw. 2 auf. Die Untersuchungsergebnisse dieser insgesamt 8 Patienten sind in folgender Tabelle dargestellt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht über die Patienten , die entweder in der MRT oder in der Sonografie Erosionen aufwiesen

Patient Nr.	MRT/ Sonografie	MRT Gelenk mit Erosionen	OMERACT RAMRIS Grad (0-10)			Sonografie Gelenk mit Erosionen	Sonografie Erosionen Grad (0-3)		
		T 0-2	T0	T1	T2	T 0-2	T0	T1	T2
5	*DMTP1 *DMTP5		1 0	1 2	1 1	0 0			
6	*DMCP2 *DMCP3 *DMCP4 *DMCP5		1 1 1 0	0 1 1 1	2 0 0 0	0 0 0 0			
9	*DMCP2 *DMCP3		0 2	1 2	2 0	0 0			
13	0					*DMTP5	0	1	1
15	*DMCP3		2	2	3	0			
16	*DMCP2		0	1	1	0			
23	0					*DMTP5 MTP5	2 0	2 0	3 1
24	*DMCP2 *DMCP3		1 0	1 1	1 0	0 0			

\*D: dominant (klinisch am aktivsten betroffene Seite)

Die Übereinstimmung des Nachweises der Synovialitis fiel höher aus, wie in folgender Übersicht dargestellt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich Sonografie und MRT- Anzahl der Patienten mit Synovialitis bei insgesamt 78 Untersuchungen

Synovialitis am Gelenk:	MRT	Sonografie	Übereinstimmung
*DMCP2	15	19	28 (67%)
*DMCP3	12	17	31 (74%)
*DMCP4	8	12	32 (76%)
*DMCP5	34	15	21 (50%)
*DMTP1	23	28	29 (81%)
*DMTP2	8	15	23 (64%)
*DMTP3	16	16	26 (72%)
*DMTP4	5	14	27 (75%)
*DMTP5	25	22	29 (81%)
		Nur sonografisch untersuchte Gelenke	
MCP2		26	
MCP5		14	
MTP5		11	

\*D: dominant (klinisch am aktivsten betroffene Seite)

Der Nachweis des Knochenmarködems an den verschiedenen Gelenken stimmte teilweise mit dem Nachweis einer synovialen Hyperperfusion in der PD-Sonografie als Ausdruck des Ausmaßes der Entzündungsaktivität überein (Tabelle 13).

Tabelle 13: Vergleich Sonografie und MRT- Anzahl der Patienten mit synovialer Hyperperfusion (PD-Signale) und Knochenmarködem bei insgesamt 78 Untersuchungen

Synoviale Hyperperfusion am Gelenk:	MRT (KÖ)	Sonografie (PD-Signale)	Übereinstimmung
*DMCP2	13	9	28 (67%)
*DMCP3	12	10	26 (62%)
*DMCP4	6	7	33 (79%)
*DMCP5	6	4	36 (86%)
*DMTP1	13	4	25 (69%)
*DMTP2	3	1	34 (94%)
*DMTP3	5	5	34 (94%)
*DMTP4	2	3	33 (92%)
*DMTP5	15	13	20 (56%)
		Nur sonografisch untersuchte Gelenke	
MCP2		9	
MCP5		5	
MTP5		6	

\*D: dominant (klinisch am aktivsten betroffene Seite)

KÖ= Knochenmarködem, PD-=Power-Doppler-

Der Nachweis der Tenosynovitis gelang mit der Sonografie signifikant häufiger. Die Übereinstimmung der beiden Methoden war gut (Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich Sonografie und MRT- Anzahl der Patienten mit Tenosynovitis (TSV) bei insgesamt 78 Untersuchungen

TSV am Gelenk:	MRT	Sonografie	Übereinstimmung
*DMCP2	4	9	37 (88%)
*DMCP3	9	14	35 (83%)
*DMCP4	6	4	34 (81%)
*DMCP5	3	7	34 (81%)
*DMTP1	0	1	35 (97%)
*DMTP2	1	0	35 (97%)
*DMTP3	0	1	35 (97%)
*DMTP4	0	0	36 (100%)
*DMTP5	0	0	36 (100%)
		Nur sonografisch untersuchte Gelenke	
MCP2		11	
MCP5		1	
MTP5		2	

\*D: dominant (klinisch am aktivsten betroffene Seite)

TSV= Tenosynovitis

### 4.3. Untersuchervergleich

Die Kappa-Werte reichten bei der MRT trotz des unterschiedlichen Ausbildungsstandes der Untersucher von beachtlicher bis vollkommener Übereinstimmung.

Bei der Sonografie erreichten die Kappa-Werte ebenfalls beachtliche bis vollkommene Übereinstimmung. Beim Nachweis der Tenosynovitis waren die Kappa-Werte lediglich ausreichend.

Tabelle 15: Untersuchervergleich, Kappa-Werte

	Sonografie:	MRT:		
	MW vs. WS	MW vs. BO	MW vs. AS	AS vs. BO
Erosionen	0.81	1.0	1.0	1.0
Synovialitis	0.74	1.0	1.0	1.0
Tenosynovitis	0,38	0.79	0.79	0.79
Synoviale Hyperperfusion/ Knochenmarködem	0.79	0.84	0.68	0.84

MW= Dipl. med. Marisa Walther; WS= Prof. Dr. med. Wolfgang Schmidt; BO= Prof. Dr. med. Ben Ostendorf; AS= Prof. Dr. med. Axel Scherer

## 5. Diskussion

In die Studie wurden Patienten mit milder oder moderater RA eingeschlossen. Das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Erosionen, Synovialitis, Tenosynovitis und Knochenmarködem im MRT der klinisch aktivsten (dominanten) Hand oder des klinisch aktivsten (dominanten) Fußes wurde dem Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Erosionen, Synovialitis, Tenosynovitis und synoviale Hyperperfusion der Synovialis (PD-Signale) in der Sonografie an denselben Gelenken und zusätzlich den kontralateralen MCP2-, MCP 5- und MTP 5-Gelenken beidseits gegenübergestellt.

Das unterscheidet diese Studie von anderen Vergleichsstudien, wo die identischen Gelenke mit unterschiedlichen bildgebenden Methoden untersucht werden. In Zeiten zunehmend knapper Finanzen und Zeitressourcen ist die Fragestellung interessant, ob die Sonografie von mehr Gelenken äquivalent zur Niederfeld-MRT-Untersuchung der Gelenke der dominanten Hand oder des dominanten Fußes ist.

In der täglichen Praxis ist es nicht sinnvoll, regelmäßig beide Methoden gleichzeitig anzuwenden. Deshalb ging es darum, den Nutzen sowie die Vor- und Nachteile der Sonografie und der Niederfeld-MRT gegeneinander abzuwägen. Für den behandelnden Rheumatologen ist es wichtig zu wissen, ob bei einem Patienten grundsätzlich entzündliche Weichteilveränderungen oder Erosionen vorhanden bzw. nicht vorhanden sind, um daraus Therapieentscheidungen abzuleiten. Der direkte Methodenvergleich an einzelnen Gelenken ist in diesem Kontext zwar interessant, aber zweitrangig.

Zu Beginn und zum Abschluss dieser Studie wurden Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße angefertigt und hinsichtlich erosiver Veränderungen ausgewertet.

Die primäre Hypothese wurde nicht erfüllt. Wenn es darum geht nachzuweisen, ob bei einem Patienten Erosionen vorliegen oder nicht, ist die Niederfeld-MRT mäßig, aber signifikant sensitiver als die Sonografie.

Die sekundären Hypothesen wurden teilweise erfüllt.

Die Sonografie und die Niederfeld-MRT sind jeweils signifikant sensitiver als Röntgen für den Nachweis von Erosionen.

Bei 2 Patienten fanden wir nur in der Sonografie Erosionen, jeweils am MTP 5.

Bei 6 Patienten fanden wir nur im MRT Erosionen. Dabei waren es in der Mehrzahl kleine Erosionen, entsprechend Grad 1 oder 2 des OMERACT RAMRIS und nur in einem Fall etwas größere Erosionen entsprechend Grad 3 des OMERACT RAMRIS. Der OMERACT RAMRIS umfasst bei der Beurteilung von Erosionen eine Skala von 0-10. Im Vergleich zur Sonografie mit einem Score von 0-3 ermöglicht dies eine feinere Unterteilung, die folglich mehr Abstufungen zulässt. Bei dem RAMRIS wird die Erosion nach dem prozentualen Anteil des gesamten betroffenen Gelenkköpfchens eingeschätzt. Der Sonografie-Erosionsscore beurteilt Erosionen nach Größe und Anzahl. In Abhängigkeit von der Größe der gesamten Knochenoberfläche ist es demnach denkbar, dass eine im MRT beurteilte Erosion Grad 1 die sonografischen Kriterien einer Erosion noch nicht erfüllt.

In den für Niederfeld-MRT in der Studie „Remission Plus“ modifizierten RAMRIS wird das MTP 1 mit einbezogen. Die Erosionen an diesem Gelenk sind nicht spezifisch für das Vorliegen einer RA, sondern werden häufig bei Hallux valgus, Arthrose und Arthritis urica gefunden. Allerdings waren nur bei 2 von 78 Untersuchungen überhaupt Erosionen am MTP 1 vorhanden. Keine von insgesamt 78 Untersuchungen zeigte ausschließlich Erosionen am MTP 1.

Die Sonografie und die MRT sind vergleichbar sensitiv beim Nachweis von Synovialitis sowie Synovialisverdickung, Hyperperfusion der Synovialis (PD-Signale) und Knochenmarködem.

Die Sonografie ist signifikant sensitiver beim Nachweis von Tenosynovitis.

Die Sonografie und die MRT korrelieren gut beim Nachweis oben genannter Befunde.

Die Übereinstimmung beim Nachweis der Erosionen an den innenliegenden Gelenken ist erwartungsgemäß schlechter, am schlechtesten am MCP 3-Gelenk. Hier zeigte sich der deutliche Vorteil der MRT im Vergleich zur Sonografie bei der Darstellung knöcherner Strukturen. Bei den MCP 2-, MCP 5- und MTP 5-Gelenken, die für beide Methoden gut zugänglich und an denen am häufigsten Erosionen zu erwarten sind (86), stimmten die Untersuchungsergebnisse in 61 bis 79% überein. Bei den Erosionen, die nur im MRT und nicht sonografisch festgestellt wurden, handelte es sich um kleine Erosionen Grad 1 bis 2, lediglich am MCP 3-Gelenk um eine Erosion Grad 3 nach OMERACT RAMRIS.

Beim Nachweis der Synovialitis lag die Übereinstimmung zwischen 50 und 81%. Am MCP 5-Gelenk wurden nur 50% der im MRT vorhandenen Synovialitis auch

sonografisch festgestellt. Dabei handelte es sich ausschließlich um Minimalbefunde, die sonografisch wahrscheinlich noch als Normalbefund gewertet wurden.

Die PD-Sonografie korrelierte gut mit dem Nachweis des Knochenmarködems im MRT als weiterer Ausdruck der Entzündungsaktivität (56 bis 94%).

Besonders gut war die Übereinstimmung der Methoden beim Nachweis der Tenosynovitis (81 bis 100%).

Prinzipiell war die Übereinstimmung beider Methoden bei negativen Befunden besser als bei positiven.

Die Interreader-Reliabilität für beide bildgebende Methoden ist gut.

Die Ergebnisse des Untersuchervergleiches zeigen bei den MRT-Untersuchungen sehr gute Kappa-Werte.

Die Übereinstimmung bei den beiden in Sonografie erfahrenen Rheumatologen ist insgesamt gut. Die ausreichende Übereinstimmung bei der Beurteilung der Tenosynovitis resultiert daraus, dass ein Untersucher besonders bemüht war, auch minimale Auffälligkeiten als Befund zu werten, so dass bei 4 der 11 Patienten eine Tenosynovitis diagnostiziert wurde, die einem diskreten Befund entspricht. Die Übereinstimmung der MRT-Befunde ist höher als die der Sonografiebefunde. Das kann damit zusammenhängen, dass bei der Sonografie sowohl die Befunderfassung als auch die Befundauswertung, bei der MRT nur die Befundauswertung von den unterschiedlichen Untersuchern vorgenommen wurde.

In die prospektive Studie wurden Patienten mit gesicherter RA mit milder oder moderater Krankheitsaktivität unterschiedlicher Krankheitsdauer, die eine Optimierung der DMARD-Therapie benötigten, eingeschlossen. Es handelt sich um eine Kohorte, wie sie typischerweise im klinischen Alltag in jeder großen rheumatologischen Praxis vorhanden ist. Passend zu der Charakteristik dieser Kohorte findet sich ein relativ geringer Prozentsatz an RF-IgM- und anti-CCP-Antikörper-Positivität.

Im frühen Stadium der Erkrankung kann die Diagnosestellung problematisch und die Abgrenzung von anderen entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen schwierig sein. Die Sonografie und die MRT sind gerade in der Differenzialdiagnostik wichtige Hilfsmittel. Durch die zusätzlichen Informationen zur Anamnese und zur klinischen Untersuchung sind beide bildgebende Methoden gute Instrumente zur Diagnosefindung

bzw. –sicherung. Das führt zur frühzeitigen Therapieeinleitung bzw. in der Verlaufskontrolle zur Therapieoptimierung.

Die Arthrosonografie wird in Deutschland meist vom Rheumatologen selbst durchgeführt und nicht von Assistenzpersonal, wie teilweise im angloamerikanischen Raum. Das ermöglicht eine auf den klinischen Befund bezogene Sonografie-Untersuchung. Es werden zunehmend Sonografie-Scores validiert, die möglichst aussagekräftig sind (4, 14, 61, 72). Der 7-Gelenke-Ultraschall-Score (US 7) ist ein deutsches Pilotprojekt von Backhaus et al. (4), der erstmals sowohl Weichteilveränderungen wie Synovialitis und Tenosynovitis als auch knöcherne Veränderungen wie Erosionen in einem Scoringsystem vereint. Dies ist zeitsparend und effektiv und kann von Rheumatologen im klinischen Alltag genutzt werden, wenn ein Sonografiegerät zur Verfügung steht.

Im Unterschied zur Arthrosonografie wird die MRT-Untersuchung in der Regel zunächst von Medizinisch-Technischen-Assistenten/innen nach einem festgelegtem Ablauf durchgeführt. Die Auswertung der Aufnahmen nimmt der Radiologe, seltener der Rheumatologe, später meist in Abwesenheit des Patienten vor, so dass eine auf den klinischen Befund bezogene Untersuchung in der Regel nicht erfolgt. Dafür ist die diagnostische Aussage der MRT im Vergleich zur Sonografie größer. Wegen des höheren technischen Aufwandes ist diese bildgebende Diagnostik aber nicht so leicht verfügbar und eher an größere Zentren gebunden. Mit den Niederfeld-MRT-Geräten ist allerdings der technische Aufwand im Vergleich zu den Hochfeld-MRT-Geräten wiederum geringer, da diese Geräte deutlich kleiner sind und meist keine zusätzlichen baulichen Veränderungen wie die Installation eines Faraday'schen Käfigs erfordern. Um das Scoring und die Sensitivität von MRT-Veränderungen weiter zu verbessern und zu standardisieren, wurden in den letzten Jahren volumetrische Messungen von Synovialis und Erosionen durchgeführt. Die Frage war, ob durch verschiedene halbautomatische Techniken die Interrater-Reliabilität, die Sensitivität für entzündliche Veränderungen als auch der prädiktive Wert für eine Progression der Erkrankung gegenüber dem OMERACT-Scoring-System weiter verbessern lässt. Hodgson (51) hat die verschiedenen Versuche der Quantifizierung in einer Veröffentlichung zusammengestellt. Die Volumenbestimmung der Synovialitis zeigt eine gute Korrelation mit klinischen und serologischen Parametern, aber auch mit der Stoffwechselaktivität in

der Positronenemissionstomographie (PET) und histologischen Markern. Somit stellt sie einen exzellenten Parameter für die Krankheitsaktivität dar. Ein entscheidender Nachteil ist der sehr hohe zeitliche Aufwand von ca. 1-2 Stunden für jede Untersuchung.

Die Messung des Volumens von Erosionen zeigt keinen Vorteil gegenüber dem OMERACT RAMRIS.

Die bisher akkurateste MRT- Technik für die Beurteilung des Knochenmarködems und somit Erfassung der Entzündungsaktivität, aber auch zum Monitoring von Therapieansprechen oder einer Vorhersage zur radiographischen Progression stellt wahrscheinlich die Dynamic Contrast Enhanced-Magnetresonanztomografie (DCE-MRT) dar (48, 49). Die aktuelle Datenlage zeigt, dass die DCE-MRT bezüglich des Therapie Monitorings als auch als Prognoseparameter den klassischen Scoring-Systemen und Volumenmessungen überlegen ist und das beste Instrument zur Bestimmung der Entzündungsaktivität darstellt.

Eine computergestützte Analyse der DCE-MRT korreliert gut mit dem Nachweis von Synovialitis und Knochenmarködem/OMERACT RAMRIS, ist aber mit weniger Zeitaufwand verbunden (9, 50).

Auch die Multispektralanalyse der MRT zur Quantifizierung von Erosionen an den MCP-Gelenken von RA-Patienten (88) zeigt keinen sicheren Vorteil gegenüber dem OMERACT RAMRIS.

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die zeigen, dass die bildgebende Untersuchung mit Sonografie oder MRT für den Nachweis von entzündlichen Veränderungen sensitiver ist als die klinische Untersuchung (3, 15, 37, 46, 53, 54, 77, 110, 119).

Deshalb sind MRT und Sonografie in den EULAR-Empfehlungen für das Management der frühen RA (Diagnose, Prognose, therapeutisches Monitoring) genannt worden (16).

In letzter Zeit ist mehrfach gezeigt worden, dass bildgebende Verfahren nicht nur zur Diagnosefindung, sondern auch für Verlaufskontrollen sinnvoll sind (5, 15, 18,19, 20, 24, 33, 56, 77, 78, 90, 93, 95, 96, 105, 115).

Bei allen Patienten ist es wichtig, den Krankheitsverlauf gut zu kontrollieren und zu dokumentieren. Dazu werden in erster Linie die Anamnese, Klinik und bestimmte Laborparameter (Entzündungswerte wie BSG und CRP, immunologische Parameter

wie RF-IgM und anti-CCP-AK) herangezogen und insbesondere Scoringssysteme wie der DAS 28 verwendet.

Ob generell zusätzlich bildgebende Untersuchungen mit einbezogen werden sollten oder die genannten klinischen Verlaufsdaten ausreichend für die Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung sind, wird diskutiert.

Brown et al. (11) haben in einer prospektiven longitudinalen Studie an 102 Patienten mit rheumatoider Arthritis herausgefunden, dass Patienten in klinischer Remission in der Sonografie und im MRT (1,5 T) subklinische Entzündungszeichen in klinisch asymptomatischen Gelenken zeigten. Das war eine der ersten Studien, die einen Zusammenhang zwischen sonografisch nachgewiesener Synovialitis (Grauskalen- und PD-Sonografie) und radiologischer Progression in einzelnen Gelenken gezeigt hat.

Diese Daten lassen vermuten, dass die ausschließlich klinische Verlaufsbeobachtung der RA nicht sensitiv genug ist, um das Fortschreiten der Entzündung und Gelenkzerstörung bei Patienten mit geringer Krankheitsaktivität einzuschätzen.

Mehrfach nachgewiesen worden ist, dass klinische Remission nicht unbedingt auch bildgebend Remission der RA bedeutet (11, 12). Brown et al. (11) untersuchten 107 Patienten mit RA. Bei klinisch unauffälligen Gelenken hatten die klinisch asymptomatischen Patienten im MRT in 96% eine Synovialitis und in 46% ein Knochenmarködem. In der Sonografie zeigten 73% der Patienten eine synoviale Hypertrophie und in 43% Power-Doppler Aktivität. 18% der gesunden Kontroll-Patienten wiesen in der Sonografie eine geringe synoviale Hypertrophie auf, aber in keinem Fall ein Knochenmarködem im MRT. Mori et al. (71) fanden in ihrer Studie an 21 Patienten eine signifikante Differenz beim Nachweis der Synovialitis zugunsten des MRT im Vergleich zur klinischen Untersuchung.

Das ist eine Erklärung, warum es trotz klinischer Remission zu einer weiteren Gelenkzerstörung kommen kann. Aktuell gibt es mehrere Untersuchungen, die die Bedeutung der bildgebenden Remission klären wollen (11, 12, 15, 33, 40, 79, 90, 95, 96).

Wie in der Röntgenuntersuchung sind im MRT die Knochen vollständig beurteilbar und nicht nur die Knochenoberflächen wie bei der Sonografie. Das ist selbstverständlich für die Diagnostik struktureller Veränderungen am Knochen von Vorteil. Auch wenn man als Mindestmaß die Kantenlänge einer Erosion von 1 mm voraussetzt (26, 101, 103),

wirkt sich die im Vergleich zur Sonografie schlechtere Bildauflösung beim Niederfeld-MRT mit einer Schichtdicke von 1 mm im Vergleich zur hochauflösenden Sonografie nicht negativ aus. Der in dieser Studie verwendete Linear-Schallkopf LA523 (4-13 MHz) erreicht eine axiale Auflösung von 0,118 mm und laterale Auflösung von 0,234 mm. Trotzdem wurden lediglich bei zwei Patienten am MTP 5 Erosionen sonografisch entdeckt, die im MRT nicht sichtbar waren. Wie die Daten der Studie zeigen, wird dieser mögliche Nachteil vor allem durch den Nachweis von Erosionen an den MCP-Gelenken 3 und 4 und MTP-Gelenken 2 bis 4 mehr als ausgeglichen. Diese Gelenke sind mit dem Ultraschallkopf methodisch bedingt nicht erreichbar, da die Sonografie Knochen nicht darstellen kann, die hinter anderen Knochen liegen.

Einerseits ist es von Vorteil, dass das Niederfeld-MRT-Gerät sehr klein ist, andererseits führt es gleichzeitig auch dazu, dass der maximale homogene Bildausschnitt ebenfalls klein ist (12 cm x 12 cm). Bei Patienten mit großen Händen, insbesondere bei Männern, ist es nicht möglich, gleichzeitig die MCP- und Handgelenke abzubilden. Auch ist es nicht möglich, in einem Untersuchungsgang, beide Hände oder Füße oder sowohl Hand als auch Fuß gleichzeitig zu untersuchen, was vor allem nach Kontrastmittelgabe von Vorteil wäre.

Zur guten Beurteilung der Synovialitis im MRT ist die Kontrastmittelgabe notwendig, da die Aussage ohne Kontrastmittelgabe deutlich schlechter ist. Deshalb empfehlen eine Reihe von Autoren prinzipiell die MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel zur frühen Diagnose der RA (34, 36, 43, 55, 56, 69, 82, 106, 113, 126).

Im Vergleich zur PD-Sonografie bedeutet das zunächst einen erheblichen Mehraufwand und höhere Kosten. Die Kontrastmittelgabe erfordert das Legen einer Verweilnadel und birgt auch bei Nicht-Vorliegen von Kontraindikationen die Gefahr unerwünschter Arzneimittelwirkungen beim Patienten.

Die manuelle Kontrastmittelapplikation mittels Spritze ist unproblematisch. Auf die Benutzung spezieller Apparaturen wie z. B. eines Perfusors kann verzichtet werden. Wichtig ist der Zeitpunkt der Messung nach Kontrastmittelgabe, wobei das Zeitfenster von 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe erfahrungsgemäß günstig ist. In dieser Zeit ist die Kontrastmittelanreicherung der Synovialis vollständig. Systematische Untersuchungen am Kniegelenk haben gezeigt, dass in dem Zeitfenster von 6 bis 11 Minuten nach Kontrastmittelgabe bei Untersuchungen am Kniegelenk am besten

zwischen Synovialis und Synovia unterschieden werden kann (85). Systematische Untersuchungen dazu an kleinen Gelenken im Niederfeld-MRT liegen nicht vor. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Dosis des Kontrastmittels (Gd-DTPA) entscheidend war. In einer Studie an den MCP-Gelenken von 38 RA-Patienten war die höhere Dosis (0,2 mmol/kg Körpergewicht) signifikant besser (31).

Prinzipiell kann man davon ausgehen, dass es sich bei den im Röntgen, in der Sonografie oder im MRT festgestellten Erosionen um echte Erosionen handelt. Die Referenzmethode für diese strukturellen Läsionen ist die Computertomografie, die wir in unsere Untersuchung nicht mit einbezogen haben.

Inzwischen gibt es eine Reihe von Untersuchungen, die dies bestätigen (21, 22, 23, 25, 28, 32).

Die Arbeitsgruppe um Ejbjerg (28) und Døhn (21) stellte die Frage, ob die im MRT und der Sonografie festgestellten Erosionen wahre Erosionen sind und verglichen alle aktuellen bildgebenden Verfahren miteinander. Døhn et al. untersuchten 17 Patienten mit RA. Als Referenzmethode wurde die Computertomografie verwendet. Die Sensitivität, Spezifität und Konkordanz für die Detektion von Knochenerosionen am MCP-Gelenken 2 bis 5 beidseits im Vergleich dazu betrug für konventionelles Röntgen 19%, 100% und 81%, für MRT (0,6 T) 68%, 96% und 89%, für Sonografie 42%, 91% und 80%. Diese Daten zeigen, dass zumindest die Hochfeld-MRT am sensitivsten ist, die Niederfeld-MRT wurde hier nicht verglichen. Der Unterschied erscheint im Vergleich zur Sonografie erheblich. Bei Betrachtung der Vergleichsdaten unserer Untersuchung ist der Unterschied, auch wenn er statistisch signifikant ist, deutlich kleiner.

Inzwischen gibt es hochauflösende Computertomografie-Geräte, die micro-CT (104) mit einer Nachweisgrenze von Knochenläsionen von kleiner als 0,5 mm. Diese Untersuchungsmethode eignet sich hervorragend zur Darstellung knöcherner Läsionen. Kleine Erosionen konnten auch bei gesunden Probanden gefunden werden, größere mit einer Kantenlänge über 1,9 mm waren hochspezifisch für die RA und wurden vor allem an der Radialseite der Metakarpalköpfchen gefunden. Diese bildgebende Methode hat noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden und ist aktuell Gegenstand intensiver Forschung.

2011 wurde eine Vergleichsstudie der hochauflösenden Computertomografie mit hochauflösender Sonografie hinsichtlich der Erkennung arthritischer Erosionen veröffentlicht. Finzel et al. (32) untersuchten insgesamt 26 Probanden, davon litten 14 an einer RA. Die Korrelation zwischen beiden bildgebenden Methoden war gut. Falsch negative Befunde (Sonografie negativ/micro-CT positiv) wurden nur in 9,9% der Gelenkregionen erhoben, meist handelte es sich dabei um sehr kleine Erosionen an der Dorsalseite der MCP-Gelenke. Falsch positive Befunde (Sonografie positiv/micro-CT negativ) waren mit 28,6% häufiger, dabei wurden Knochenkanäle als Erosionen und Pseudo-Erosionen durch Osteophyten am häufigsten falsch interpretiert.

Es gibt mehrere vergleichende Untersuchungen von Hochfeld- und Niederfeld-MRT. Bei der Detektion von Erosionen und Synovialitis sind demnach beide MRT-Techniken gleich gut (6, 27, 97, 99, 114). Die Tenosynovitis kann im Hochfeld-MRT besser nachgewiesen werden (99). Somit ist es nicht verwunderlich, dass die Daten der eigenen Untersuchung hier einen signifikanten Vorteil der hochauflösenden Sonografie zeigen.

Bei dem Nachweis des Knochenmarködems ist das Hochfeld-MRT besser als das Niederfeld-MRT (6, 27, 97, 99, 114). Ejbjerg et al. (27) zeigte 2005 eine sehr gute Übereinstimmung bei der Erfassung von Erosionen (93%) und Synovialitis (90%). Beim Knochenmarködem dagegen lag die Übereinstimmung lediglich bei 39%.

Bei dem Nachweis von Synovialitis, synovialer Hyperperfusion und Knochenmarködem als Ausdruck der Entzündungsaktivität fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Sonografie und Niederfeld-MRT.

Vor allem frühe Zeichen der Entzündung wie die Synovialitis sind interessant, weil die möglichst frühzeitige Diagnostik und Therapie der RA anzustreben ist. Der Ausprägungsgrad von Synovialitis und synovialer Hyperperfusion ist von Bedeutung, um die entzündliche Krankheitsaktivität einzuschätzen. Die Entzündungsaktivität entspricht im MRT der Intensität der Kontrastmittelaufnahme in die Synovialis, in der Sonografie der Intensität der Perfusion der Synovialis im Power-Doppler.

Pathophysiologisch korrelieren der Grad der Perfusion der Synovialis und die gesteigerte Kapillarpermeabilität mit der Entzündungsaktivität. Diese Unterscheidung ist insbesondere wichtig, um entzündlich inaktive von entzündlich aktiver Synovialis zu

unterscheiden. Bei Entzündung kommt es eher zur vermehrten Perfusion vorhandener Gefäße als zur Proliferation neuer Gefäße (102).

Dies wiederum zieht unterschiedliche Therapieentscheidungen nach sich.

Als ein Äquivalent der Entzündungsaktivität sehen wir in der MRT das Knochenmarködem an. Welche Rolle das Knochenmarködem im MRT spielt, ist allerdings nicht endgültig geklärt (68). Es gibt Hinweise, dass es ein unabhängiger Prädiktor für die spätere Ausbildung von Erosionen ist. Eingeschränkt trifft das auch für die Synovialitis zu, wobei der Nachweis eines erhöhten Synovialitis-Scores nach Haavardsholm nur in der univariaten, aber nicht mehr in der multivariaten Analyse prädikativ für das Auftreten von Erosionen ist (44). Gandjbakhch et al. (41) untersuchten 85 Patienten mit in Remission befindlicher rheumatoider Arthritis im Niederfeld-MRT. Sie fanden heraus, dass das Knochenmarködem ein prädiktiver Faktor für die strukturelle Progression in einem ein-Jahres follow-up war.

Bei dem Knochenmarködem bei der RA vermuten die meisten Autoren, dass es sich um eine Ostitis handelt. Die Ostitis wird als früher Ausdruck einer entzündlichen Reaktion angesehen, die mit verstärkter Vaskularisierung (125) bzw. erhöhter Kapillarpermeabilität einhergeht. Diese wird durch proinflammatorische Zytokine vermittelt (13, 60).

Die Regionen des Knochenmarködems korrespondieren mit den Orten der Entzündung, die mit invasivem Pannus, lymphozytischen Aggregaten und verstärkter Vaskularisation verbunden sind (52). Auch McQueen beschreibt eine aktive Ostitis als Korrelat für das Knochenmarködem an Resektaten (66).

Die Arbeitsgruppe um Tamai (111, 112) konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Knochenmarködems im MRT und dem Nachweis von anti-CCP-Antikörpern (111), erhöhten Matrix-Metalloproteinase-3- (MMP-3-) und Interleukin-6- (IL-6-) Spiegelungen (111) im Serum zeigen. Die Arbeitsgruppe postulierte, dass das Knochenmarködem bei Patienten mit früher RA durch eine entzündliche synoviale Mikroumgebung mit spezifischen Histokompatibilitätsantigenen (Humanes Leukozytenantigen (HLA)-DRB1\*0405, anti-CCP-Antikörper positiv) Interaktionen entwickelt.

Das Knochenmarködem ist offensichtlich spezifisch für entzündliche rheumatische Erkrankungen, da bei Gesunden in der Regel kein Knochenmarködem nachgewiesen wird (28).

Auch bei der Arthrose kann ein Knochenmarködem vorhanden sein (64). Histologisch handelt es sich bei dem Knochenmarködem bei Arthrose im Unterschied zur RA um eine Kombination verschiedener Pathologien: Knochenmarkfibrose und -nekrose, Mikrofrakturen, Knochenmarkumbau, Einwachsen von Granulationsgewebe.

McQueen arbeitete die verschiedenen Charakteristika des Knochenmarködems bei der RA im Vergleich zur Arthrose heraus. Ein Knochenmarködem wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis am Handgelenk in 45-64%, bei Patienten mit Arthrose am Kniegelenk in 57-82% gefunden.

Am Kniegelenk fanden Link et al. (59) das Knochenmarködem typischerweise im Zusammenhang mit subchondralen Zysten, Knorpelläsionen und Meniskusdegeneration. Die Prävalenz und Ausdehnung des Knochenmarködems korrelierte mit der Schwere der Erkrankung.

Interessant sind auch die Zahlen verschiedener Studien, die besagen, dass nur bei ca. 56% der Patienten mit RA überhaupt ein Knochenmarködem nachweisbar ist. Eine Synovialitis findet man bei 45-68% aller Patienten mit aktiver RA (62, 65, 69, 97).

Das ist insofern interessant, da die Synovialitis ein akzeptierter Vorläufer des Knochenmarködems ist und somit das Knochenmarködem eine Phase zwischen Synovialitis und Entwicklung von Erosionen darstellt. Insofern ist ein direkter Vergleich von Power-Doppleraktivität und Knochenmarködem problematisch, da es sich pathophysiologisch um unterschiedliche Entitäten handelt. In der Sonografie gibt es kein direktes morphologisches Korrelat für das im MRT nachweisbare Knochenmarködem. Denkbar wäre, die Methode des quantitativen Ultraschalls zu nutzen. Mit dieser Methode ist es zumindest möglich, das Knochengewebe in gewisser Weise zu charakterisieren. Das Ultraschallsignal wird durch die Mineraleichte, Struktur und Qualität des Knochens verändert. Daten dazu gibt es bisher ausschließlich im Zusammenhang mit der Osteoporose (70).

Dass die Power-Doppler-Aktivität in der Sonografie mit Synovialitis und Knochenmarködem im MRT als Ausdruck der entzündlichen Aktivität gut korrelieren, konnte in mehreren Untersuchungen nachgewiesen werden.

Boesen et al. (8) fand in einer Untersuchung an 50 Patienten mit RA eine gute bis moderate Korrelation zwischen der Power-Doppler-Aktivität in der Sonografie und dem OMERACT RAMRIS (Synovialitis und Knochenmarködem) im Niederfeld-MRT.

Bøyesen et al. (10) fanden in einer Studie an 84 Patienten mit früher RA heraus, dass Synovialitis in der Grauskalen-Sonografie und Knochenmarködem im MRT unabhängige Prädiktoren für die erosive Progression im MRT sind.

Die RA ist eine häufige entzündlich-rheumatische Erkrankung. Ziel des Rheumatologen ist es, diese so früh wie möglich zu erkennen, damit eine adäquate Therapie eingeleitet, eine Progression verhindert und möglichst eine Remission der Erkrankung erreicht wird. Ein in dieser Hinsicht möglichst geringer diagnostischer Aufwand betreffs der Zeitinvestition und der Kosten ist wünschenswert.

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass dabei die Niederfeld-MRT der klinisch aktivsten Hand oder des klinisch aktivsten Vorfußes und Sonografie mehrerer ausgewählter Gelenke bei leichtem bis mittelschweren Verlauf der RA eine wichtige Rolle spielen.

## 6. Zusammenfassung

Fragestellung: Bildgebende Verfahren haben in den letzten Jahren für die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der RA zunehmend an Bedeutung gewonnen. Für die frühzeitige Diagnostik und Therapieentscheidung im Verlauf der Erkrankung ist es wichtig zu wissen, ob entzündliche oder strukturelle Veränderungen an den Gelenken vorliegen. Dazu eignen sich besonders Schnittbildverfahren wie das Niederfeld-MRT oder die hochauflösende Sonografie.

Ziel dieser Arbeit ist es festzustellen, ob die sonografische Untersuchung ausgewählter MCP- und MTP-Gelenke beidseits sensitiver ist als die Untersuchung der MCP- bzw. MTP-Gelenke der klinisch aktivsten (dominanten) Hand oder des klinisch aktivsten (dominanten) Vorfußes mittels Niederfeld-MRT.

Methoden: Wir untersuchten 26 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren, davon 14 Frauen. Die Patienten litten an einer milden oder moderaten RA (mittlerer DAS 28 3,9; mittlere Krankheitsdauer 19 Monate), die sich nicht in klinischer Remission befand. Zum Zeitpunkt 0, nach 6 und 12 Monaten (insgesamt 78 Untersuchungen) wurden alle Patienten klinisch, sonografisch und mit Gadolinium-verstärkten Niederfeld-MRT untersucht. Röntgenaufnahmen der Hände und Vorfüße in zwei Ebenen wurden zu Beginn und nach 12 Monaten angefertigt. Die MRT-Untersuchung wurde an der klinisch aktivsten (dominanten) Hand oder dem klinisch aktivsten (dominanten) Vorfuß durchgeführt. Die sonografische Untersuchung schloss dieselben Gelenke und die jeweils anderen MCP 2-, MCP 5- und MTP 5-Gelenke ein.

Ergebnisse: Erosive Veränderungen wurden mit Hilfe der MRT und Sonografie bei 70 und 56 von 78 Untersuchungen ( $p < 0,01$ ), bei der Röntgenuntersuchung nur in 8 von 52 Untersuchungen ( $p < 0,001$ ) entdeckt.

MRT und Sonografie waren gleich sensitiv bei der Detektion von Synovialitis (in 64 und 66 Untersuchungen) und dem Vorhandensein synovialitischer PD-Signale im Vergleich zur Detektion von Knochenmarködem (38 und 37 Untersuchungen).

Die Sonografie war sensitiver als die MRT bei der Erkennung von Tenosynovitis (30 versus 15 Untersuchungen,  $p = 0,001$ ).

Schlussfolgerungen: Erosive Gelenkveränderungen bei Patienten mit milder oder moderater RA werden mit Hilfe der Niederfeld-MRT der klinisch aktivsten (dominanten) MCP- bzw. MTP-Gelenke und bei der Sonografie ausgewählter MCP- und MTP-Gelenke bilateral signifikant häufiger erkannt als bei der Röntgenuntersuchung. Die MRT schneidet bei der Detektion von Erosionen im Vergleich zur Sonografie leicht, aber signifikant besser ab. Bei der Diagnostik der Tenosynovitis ist die Sonografie im Vergleich zur MRT signifikant überlegen.

Der Nachweis der Synovialitis, synovialer Hyperperfusion bzw. Knochenmarködem gelingt mit beiden bildgebenden Methoden MRT und Sonografie gleich gut.

Bildgebende Methoden wie die Sonografie und MRT sind zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der RA sehr gut geeignet, weil entzündliche Veränderungen frühzeitig und objektiv sichtbar gemacht werden können. Die bildgebenden Methoden stellen eine gute Ergänzung der klinischen Untersuchung dar.

Die Sonografie ist im Vergleich zur Niederfeld-MRT kosteneffektiv, zeitsparend und weitaus weniger personalintensiv. Hierbei ist anzumerken, dass die Kosten der Niederfeld-MRT-Diagnostik in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen werden.

Um die Niederfeld-MRT besser zu etablieren, wären technische Weiterentwicklungen erstrebenswert. Vorstellbar wäre ein größeres Field of View (FOV), kürzere Untersuchungsdauer und eine Untersuchungstechnik ohne Kontrastmittelgabe.

Aufbauend auf den Ergebnissen unserer Studie sind weitere Untersuchungen insbesondere zur Differenzialdiagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen wünschenswert.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-2581.
2. Arnett FC, Edworthy, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
3. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42:1232-1245.
4. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1194-1201.
5. Benton N, Stewart N, Crabbe J, et al. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. *Ann Rheum Dis* 2004;63:555-561.
6. Bird P, Ejbjerg B, Lassere M, et al. A multireader reliability study comparing conventional high-field-MRI with extremity low-field-MRI in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:854-856.
7. Bird P, Ejbjerg B, McQueen F, et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 5: An international multicenter reliability study using computerized MRI erosion volume measurements. *J Rheumatol* 2003;30:1380-1384
8. Boesen H, Ellegaard K, Boesen L, et al. Ultrasound Doppler score correlates with OMERACT RAMRIS bone marrow oedema and synovitis score in the wrist joint of patients with rheumatoid arthritis. *Ultraschall Med* 2011 (Epub ahead of print).

9. Boesen H, Kubassova O, Bouert R, et al. Correlation between computer-aided dynamic gadolinium-enhanced MRI assessment of inflammation and semi-quantitative synovitis and bone marrow oedema scores of the wrist in patients with rheumatoid arthritis- a cohort study. *Rheumatology*; 2012; 51:134-143.
10. Bøyesen P, Haarvardsholm EA, van der Heijde D, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:176-179.
11. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2958-2967.
12. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3761-3773.
13. Bugatti S, Caparoli R, Manzo A, et al. Involvement of subchondral bone marrow in rheumatoid arthritis: lymphoid neogenesis and in situ relationship to subchondral bone marrow osteoclast recruitment. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3448-3459.
14. Chary-Valckenaere I, Sommier J, Michel-Batotet C, et al. Erosions and joint space narrowing in RA: Proposition for a new semiquantitative score (ScuSST: Scoring by UltraSound Structural Total) [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2006; 54:S139.
15. Cimmino MA, Barbieri F, Zampogna G, et al. Imaging in arthritis: quantifying effect of therapeutic intervention using MRI and molecular imaging. *Swiss Med Wkly* 2012; 141:w13326.

16. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
17. Conaghan P, Bird P, Ejbjerg B, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis* 2005;64:i11-21.
18. Conaghan P, Ejbjerg B, Lassere M, et al. A multicenter reliability study of extremity magnetic resonance imaging in the longitudinal evaluation of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:857-858.
19. Conaghan P, Lassere M, Ostergaard M, et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 4: An international multicenter longitudinal study using the RA-MRI Score. *J Rheumatol* 2003; 30:1376-1379.
20. Damjanov N, Radunovic G, Prodanovic S, et al. Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: comparison with DAS-28. *Rheumatology* 2012; 51:120-128.
21. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R110.
22. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, et al. Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI: reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1388-1392.
23. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R25.

24. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:828-833.
25. Duer-Jensen A, Vestergaard A, Dohn UM, et al. Detection of rheumatoid arthritis bone erosions by two different dedicated extremity MRI units and conventional radiography. *Ann Rheum Dis* 2008;67:998-1003.
26. Edmonds J, Saudan A, Lassere M, et al. Introduction to reading radiographs by the Scott modification of the Larsen method. *J Rheumatol* 1999; 26:240-242.
27. Ejbjerg BJ, Narvestad E, Jacobsen S, et al. 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 B, Narvestad E, Rostrup E, et al. Magnetic Resonance Imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1097-1106.
29. Ellegaard K, Torp-Petersen S, Holm CC, et al. Ultrasound in finger joints: Findings in normal subjects and pitfalls in the diagnosis of synovial disease. *Ultraschall in Med* 2007;28:401-408.
30. Ellegaard K, Torp-Petersen S, Lund H, et al. Quantification of colour Doppler activity in the wrist in patients with rheumatoid arthritis-the reliability of different methods for image selection and evaluation. *Ultraschall in Med* 2008;29:393-398.
31. Eshed I, Althoff CE, Schink T, et al. Low-field MRI for assessing synovitis in patients with rheumatoid arthritis. Impact of Gd-DTPA dose on synovitis scoring. *Scand J Rheumatol* 2006;35:277-282.

32. Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, et al. A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1231-1236.
33. Foltz V, Gandjbakhch F, Etcheoare F, et al. Power doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum* 2012; 64:67-76.
34. Forslind K, Larsson EM, Johansson A, et al. Detection of joint pathology by magnetic resonance imaging in patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:683-688.
35. Fransen J, van Riel PL. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:S93-S99.
36. Freeston JE, Brown AK, Hensor EMA, et al. Extremity magnetic resonance imaging assessment of synovitis (without contrast) in rheumatoid arthritis may be less accurate than power doppler ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1351.
37. Freeston JE, Conaghan PG. The role of MRI in rheumatoid arthritis: research and clinical issues. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:93-94.
38. Freeston JE, Conaghan PG, Dass S, et al. Does extremity-MRI improve erosion detection in severely damaged joints? A study of long-standing rheumatoid arthritis using three imaging modalities. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1538-1540.
39. Freeston JE, Olech E, Yocum D, et al. A modification of the OMERACT RA MRI score for erosions for use with an extrimity MRI system with reduced field of view. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1669-1671.

40. Gandjbakhch F, Conaghan PG, Ejbjerg B, et al. Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission: results from an MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state. *J Rheumatol* 2011; 38:2039-2044.
41. Gandjbakhch F, Foltz V, Mallet A, et al. Bone marrow oedema predicts structural progression in a 1-year follow-up of patients with RA in remission or with low disease activity with low-field MRI. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2159-2162.
42. Gaylis NB, Needell SD, Rudensky D. Comparison of in-office magnetic resonance imaging versus conventional radiography in detecting changes in erosions after one year of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007; 17:273-278.
43. Goupille P, Roulot B, Akoka S, et al. Magnetic resonance imaging: a valuable method for the detection of synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:35-40.
44. Haavardsholm EA, Boyesen P, Ostergaard M, et al. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis* 2007;67:794-800.
45. Haavardsholm EA, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, et al. Introduction of a novel magnetic resonance imaging tenosynovitis score for rheumatoid arthritis: reliability in a multireader longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1216-1220.
46. Hau M, Schultz H, Tony HP, et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum* 1999;42:2303-2308.
47. Hettenkofer HJ. Rheumatoide Arthritis. In: Hettenkofer HJ. *Rheumatologie*. 5. Auflage Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2003:60-78.

48. Hodgson R, Barnes T, Connolly S, et al. Changes underlying the dynamic contrast-enhanced MRI response to treatment in rheumatoid arthritis. *Skeletal Radiol* 2008; 37:201-207.
49. Hodgson R, Connolly S, Barnes T, et al. Pharmacokinetic modelling of dynamic contrast-enhanced MRI of the hand and wrist in rheumatoid arthritis and the response to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Magn Reson Med* 2007; 58:482-489.
50. Hodgson R, Grainger A, O'Connor P, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of bone marrow oedema in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:270-272.
51. Hodgson RJ, O'Connor P, Moots R. MRI of rheumatoid arthritis-image quantification for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:13-21.
52. Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel F, et al. Bone erosions and bone marrow oedema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1118-1124.
53. Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:966-971.
54. Karim Z, Wakefield RJ, Quinn M, et al. Validation and reproducibility of ultrasonography in the detection of synovitis in the knee: a comparison with arthroscopy and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004; 50:387-394.
55. Kawakami A, Tamai M, Eguchi K (Classification of early arthritis patients and how to determine disease severity). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2007; 30:37-40.

56. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, et al. Magnetic resonance imaging, radiography and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA group. *Ann Rheum Dis* 2000;59:521-528.
57. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-174.
58. Lassere M, McQueen F, Ostergaard M, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Exercise 3: An International Multicenter Reliability Study Using the RA-MRI Score. *J Rheumatol* 2003; 30:1366-1375.
59. Link TM, Li X. Bone marrow changes in osteoarthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2011;15:238-246.
60. Lisignoli G, Toneguzzi S, Pozzi C, et al. Chemokine expression by subchondral bone marrow stromal cells isolated from osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) patients. *Clin Exp Immunol* 1999;116:371-378.
61. Loeuille D, Sommier JP, Michel-Batot C, et al. ScUSI, an ultrasound inflammatory score, predicts Sharp's progression at 7-months in RA patients [abstract]. *Arthritis Rheum* 2006; 54(Suppl):S139.
62. McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1706-1711.
63. McQueen FM. Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology* 2000; 39:700-706.
64. McQueen FM. A vital clue to deciphering bone pathology: MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1549-1552.

65. McQueen FM, Benton N, Perry D, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1814-1827.
66. McQueen FM, Gao A, Ostergaard M, et al. High grade MRI bone oedema is common within the surgical field in rheumatoid arthritis patients undergoing joint replacement and is associated with osteitis in subchondral bone. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1581-1587.
67. McQueen F, Lassere M, Edmonds J, et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Summary of OMERACT 6 MR imaging module. *J Rheumatol* 2003; 30:1387-1392.
68. McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther* 2006; 8:222.
69. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four month after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998;57:350-356.
70. Mohr A, Genant HK, Guermazi A, et al. Quantitativer Ultraschall. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2002;9:32-35.
71. Mori G, Tokunaga D, Takahashi KA, et al. Maximum intensity projection as a tool to diagnose early rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18:247-251.
72. Naredo E, Gamero F, Bonilla G, et al. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:881-884.

73. Narvaez J, Sirvent E, Narvaez JA, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:101-109.
74. Newman JS, Adler RS, Bude RO, et al. Detection of soft-tissue hyperaemia: Value of power doppler sonography. *Am J Roentgenol* 1994;153:385-389.
75. Olech E, Freeston JE, Conaghan PG, et al. Using extremity magnetic resonance imaging to assess and monitor early rheumatoid arthritis: the optimal joint combination to be scanned in clinical practice. *J Rheumatol* 2008;35:580-583.
76. Ostendorf B, Edelmann E, Kellner H, Scherer A. Dedizierte Niederfeld-MRT bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2010;69:79-86.
77. Ostendorf B, McQueen F, Scherer A, Schneider M. Prognoseabschätzung bei früher (rheumatoider) Arthritis – Optimierung durch moderne Bildgebung? *Akt Rheumatol* 2008; 33:337-341.
78. Ostendorf B, Scherer A, Backhaus M, et al. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: MRT bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2003;62:274-286.
79. Ostendorf B, Scherer A, Kellner H, Backhaus M. Projekt REMISSION (PLUS): Klinische und radiologische Remission: Neue Therapieziele in der Behandlung der RA. *Z Rheumatol* 2008;67:707-715.
80. Ostendorf B, Scherer A, Mödder U, et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. *Arthritis Rheum* 2004;50:2094-2102.
81. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, et al. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematoses. *Arthritis Rheum* 2003;48:157-165.

82. Ostergaard M, Duer A, Nielsen H, et al. Magnetic resonance imaging for accelerated assessment of drug effect and prediction of subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: a study of patients receiving combined anakinra and methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1503-1506.
83. 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.
84. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, et al. New radiographic bone erosions in the wrist of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2128-2131.
85. Ostergaard M, Klarlund M. Importance of timing of post-contrast MRI in rheumatoid arthritis: what happens during the first 60 minutes after IV gadolinium-DTPA? *Ann Rheum Dis* 2001;60:1050-1054.
86. Ostergaard M, Møller Døhn U, Duer-Jensen A, et al. Patterns of magnetic resonance imaging bone erosion in rheumatoid arthritis-which bones are most frequently involved and show the most change? *J Rheumatol* 2011; 38:2014-2017.
87. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003; 30:1385-1386.
88. Ostrowitzki S, Redel J, Lynch JA, et al. Use of multispectral resonance imaging analysis to quantify erosive changes in the hands of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:716-724.

89. Palmer WE, Rosenthal DI, Schoenberg OI, et al. Quantification of Inflammation in the Wrist with Gadolinium-enhanced MR Imaging and PET with 2-(F-18)-Fluoro-2-deoxy-D-Glucose. *Radiology* 1995;196:647-655.
90. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al. Clinical and ultrasonographic remission determines different changes of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:172-175.
91. Peterfy CG. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:473-477.
92. Peterfy C, Edmonds J, Lassere M, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis MRI Studies Module. *J Rheumatol* 2003;30:1364-1365.
93. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, et al. Very early treatment with Infliximab in addition to Methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after Infliximab withdrawal. *Arthritis Rheum* 2005; 52:27-35.
94. Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, et al. 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958;9:175-176.
95. Saleem B, Brown AK, Keen H, et al. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis* 2011;70:792-798.
96. Saleem B, Brown AK, Quinn M, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012 (Epub ahead of print).
97. Savnik A, Malmkov H, Thomsen HS, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints in patients with inflammatory joint diseases, *J Rheumatol* 2001;28:2193-2200.

98. Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, et al. Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the trainers" course. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1043-1049.
99. 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.
100. Schmidt WA. Sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;357:1056-1057.
101. Schmidt WA, Schmidt H, Schicke, et al. Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2004;63:988-994.
102. Schmidt WA, Völker L, Zacher J, et al. Colour doppler ultrasonography to detect pannus in knee-joint synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:439-444.
103. Scott DL, Coulton BL, Bacon PA, et al. Methods of X-ray assessment in rheumatoid arthritis: a re-evaluation. *Br J Rheumatol* 1985;24:31-39.
104. Stach CM, Bäuerle M, Engelbrecht M, et al. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum* 2010; 62:330-339.
105. Stewart NR, Crabbe JP, McQueen FM. Magnetic resonance imaging of the wrist in rheumatoid arthritis: demonstration of progression between 1 and 6 years. *Skeletal Radiol* 2004; 33:704-711.
106. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: Prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000; 216:569-575.
107. Szkudlarek M . Ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. In PhD Dissertation University of Copenhagen; 2003.

108. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:955-962.
109. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, et al. Power doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2018-2023.
110. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2103-2112.
111. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with magnetic resonance imaging detection of bone marrow oedema in early stage rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:133-134.
112. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:2154-2157.
113. Tamai K, Yamato M, Yamaguchi T, et al. Dynamic magnetic resonance imaging for the evaluation of synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1151-1157.
114. Taouli B, Zaim S, Peterfy CG, et al. Rheumatoid Arthritis of the Hand and Wrist: Comparison of Three Imaging Techniques. *Am J Roentgenol* 2004;182:937-943.
115. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1107-1116.

116. Tehranzadeh J, Ashikyan O, Anvim A, et al. Detailed analysis of contrast-enhanced MRI of hands and wrists in patients with psoriatic arthritis. *Skeletal Radiol* 2008; 37:433-442.
117. Torp-Pedersen ST, Terslev L. Settings and artefacts relevant in colour/power doppler ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2008;67:143-149.
118. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasound pathology. *J Rheumatol* 2005; 32:2485-2487.
119. Wakefield RJ, Freeston JE, O'Connor P, et al. The optimal assessment of the rheumatoid arthritis hindfoot: a comparative study of clinical examination, ultrasound and high field MRI. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1678-1682.
120. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2762-2770.
121. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:382-385.
122. Watson WC, Tooms RE, Carnesale PG, et al. A case of germinal center formation by CD45RO<sup>+</sup> and CD 20<sup>+</sup> B lymphocytes in rheumatoid arthritic subchondral bone: proposal for a two-compartment model of immune-mediated disease with implications for immunotherapeutic strategies. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;73:27-37.
123. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease activity score (DAS 28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS 28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68:954-960.

124. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, et al. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:R119.
125. Wyllie JC. Histopathology of the subchondral bone lesion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983; 11(Suppl):26-28.
126. Yamato M, Tamai K, Yamaguchi T, et al. MRI of the knee in rheumatoid arthritis: Gd-DTPA perfusion dynamics. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:781-785.
127. Zikou AK, Argyropoulou MI, Voulgari PV, et al. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Rheumatol* 2006;33:219-223.

## 8. Anhang

### Verzeichnis der Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
Anti-CCP-Antikörper	Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide
ARA	American Rheumatism Association
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
DAS 28	Disease Activity Score 28 (bezogen auf 28 Gelenke)
DCE-MRT	Dynamic Contrast Enhanced- Magnetresonanztomografie
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug
D	Dominant
EULAR	European League Against Rheumatism
ER	Erosion
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IL-6	Interleukin-6
KÖ	Knochenmarködem

mg	Milligramm
MMP-3	Matrix-Metalloproteinase-3
MRT	Magnetresonanztomografie
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
NA	nicht anwendbar
NF-MRT	Niederfeld-Magnetresonanztomografie
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
PER	Perfusion
PET	Positronenemissionstomographie
PD	Power-Doppler
PRF	Pulse Repetition Frequency (Pulsrepetitionsfrequenz)
RA	Rheumatoide Arthritis
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score
RF-IgM	Rheumafaktor-Immunglobulin M

ScUSI	Scoring by Ultrasound Inflammation
STIR-Sequenz	Short-time-inversion-recovery-Sequenz
SYN	Synovialitis
TSV	Tenosynovitis
US	Ultraschall

## Erklärung an Eides statt

Ich, Marisa Walther, erkläre an Eides Statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Niederfeld-MRT versus Sonografie-welche Methode ist empfindlicher für den Nachweis von Entzündung und Erosionen an MCP- und MTP-Gelenken bei Patienten mit milder oder moderater rheumatoider Arthritis?“ ohne die Hilfe Dritter selbst verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

## **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

W. A. Schmidt, B. Schicke, B. Ostendorf, A. Scherer, A. Krause, M. Walther: Low-field MRI versus ultrasound-which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis? Clin Exp Rheumatol (in press)

M. Walther, B. Schicke, A. Krause, W. A. Schmidt: Low-field MRI versus ultrasound-which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2010 (Abstract)

S. Ohrndorf, I. U. Fischer, H. Kellner, J. Strunk, W. Hartung, B. Reiche, G. R. Burmester, M. Walther, W. A. Schmidt, M. Backhaus: Reliability of the novel 7-joint ultrasound score (US7): Results from an inter- and intra-observer study performed by rheumatologists. Arthritis Care Res 2012; 64:1238-43.

A. Michalk, S. Stricker, J. Becker, R. Rupps, T. Pantzar, J. Miertus, G. Botta, VG. Naretto, C. Janetzki, N. Yagoob, CE. Ott, D. Seelow, D. Wiczorek, B. Fiebig, B. Wirth, M. Hoopmann, M. Walther, F. Körber, M. Blankenburg, S. Mundlos, R. Heller, K. Hoffmann : Acetylcholine receptor pathway mutations explain various fetal akinesia deformation sequence disorders. Am J Hum Genet 2008;82:464-76.