

Aus der Klinik für Rheumatologie und Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation eines neuen Erosions-Scores für den Gebrauch der
Arthrosonographie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Janin Messerschmidt

aus Königs Wusterhausen

Datum der Promotion: 27.02.2015

Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung	3
i. Abstrakt (deutsch).....	3
ii. Abstrakt (englisch).....	4
iii. Einleitung/Fragestellung	5
iv. Methodik.....	7
v. Ergebnisse.....	10
vi. Diskussion	17
vii. Literaturverzeichnis.....	20
II. Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung	22
III. Druckexemplare der ausgewählte Publikationen	24
IV. Lebenslauf	51
V. Komplette Publikationsliste	52
VI. Danksagung	53

I. Zusammenfassung

i. Abstrakt (deutsch)

Ziel der Studie: Entwicklung eines neuen semiquantitativen Erosions-Scores für die Arthrosonographie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Patienten und Methoden: 38 Patienten mit der gesicherten Diagnose einer Rheumatoiden Arthritis (RA) mit der Indikation zur Therapieeinstellung bzw. -umstellung auf DMARD oder Biologika (mittlere Krankheitsdauer $10,1 \pm 11,9$ Jahre) wurden innerhalb von zwölf Monaten in fünf Visiten (Monat 0, 1, 3, 6 und 12) klinisch (DAS28), laborchemisch (BSG, CRP, RF und ACPA) und arthrosonographisch untersucht. 13 Gelenke der klinisch beschwerdeführenden Hand und des Vorfußes (Handgelenk, MCP-, PIP- und MTP-Gelenke II-V) wurden auf Synovialitis (B-Bild und Power-Doppler), Tenosynovitis/Paratenonitis (B-Bild und Power-Doppler) und Erosionen untersucht. Der Nachweis von Erosionen erfolgte mit Hilfe eines neuen semiquantitativen Erosions-Scores (Grad 0 = keine Erosionen, Grad 1: ≤ 1 mm, Grad 2: $1 - \leq 2$ mm, Grad 3: $2 - \leq 3$ mm, Grad 4: > 3 mm, Grad 5: multiple Erosionen).

Ergebnisse: Nach 12 Monaten verringerte sich der DAS28 von 4,5 auf 3,4 ($p < 0,001$), der Synovialitis-Score im B-Bild von 26,3 auf 12,8 ($p = 0,001$) und der Synovialitis-Score im PD-Mode von 10,6 auf 4,1 ($p < 0,001$). Der Erosions-Score verminderte sich von 21,5 auf 18,1 ($p = 0,046$). Es bestehen ferner Korrelationen im 1-Jahres-Verlauf zwischen dem Erosions-Score und dem Synovialitis-Score im PD-Mode ($r = 0,365$; $p = 0,026$) und dem DAS28 ($r = 0,368$; $p = 0,025$).

Schlussfolgerung: Der neue semiquantitative Erosions-Score ist ein geeignetes Instrument zur Evaluation von Erosionen mittels Arthrosonographie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, da er im Verlauf mit klinischen und arthrosonographischen Aktivitätsparametern korreliert und somit nicht nur die Krankheitsaktivität sondern auch den Therapieerfolg widerspiegeln kann.

ii. Abstrakt (englisch)

Objectives: The objectives of this study are to evaluate a new semi-quantitative (0-5) musculoskeletal ultrasound (US) erosion score in patients with rheumatoid arthritis (RA) and to prove its usefulness in the detection of disease activity and success of therapy.

Patients and methods: Thirty-eight patients with RA (mean disease duration 10.1 ± 11.9 years) were enrolled. Start or change of therapy (DMARD/biologics) was an inclusion criterion. DAS28, laboratory (ESR and CRP) and US data were evaluated before new therapy initiation and after 1, 3, 6 and 12 months. Thirteen joints of the clinically more affected hand and forefoot (wrist and MCP, PIP, MTP joints II-V) were analyzed for synovitis in grayscale (GS) and power Doppler (PD) US, tenosynovitis/paratenonitis in GS/PDUS (wrist, MCP level) and for erosions. Erosions were analyzed by a new semi-quantitative score (grade 0, no erosion; grade 1, ≤ 1 mm, grade 2, 1 to ≤ 2 mm; grade 3, 2 to ≤ 3 mm; grade 4, > 3 mm; grade 5, multiple bone erosions).

Results: After 12 months, DAS28 decreased from 4.5 to 3.4 ($p < 0.001$), the synovitis score in GSUS from 26.3 to 12.8 ($p = 0.001$) and the synovitis score in PDUS from 10.6 to 4.1 ($p < 0.001$). The erosion score decreased from 21.5 to 18.1 ($p = 0.046$). There were longitudinal significant correlations between the new erosion score and both the DAS28 ($r = 0.368$; $p = 0.025$) and the synovitis score in PDUS ($r = 0.365$; $p = 0.026$) over a 1-year follow-up period.

Conclusion: The new erosion score might be a useful tool for the evaluation of erosive changes by US in RA patients. In the course of DMARD and biologic therapy, it was responsive under 1-year follow-up examination.

iii. Einleitung/Fragestellung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Gelenkerkrankung, die zu schweren Gelenkdestruktionen führen kann. Zu den aktuellen RA-Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology zählen: Arthritis der kleinen und/oder großen Gelenke, positive Rheumafaktoren (RF) und/oder Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA), erhöhtes CRP und/oder BSG und Beschwerdedauer seit 6 Wochen oder länger [1]. Jedoch sollten zusätzliche diagnostische Maßnahmen zur differentialdiagnostischen Abklärung herangezogen werden. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist wichtig und entscheidend für den weiteren Verlauf einer rheumatischen Gelenkerkrankung, insbesondere bei der rheumatoiden Arthritis (RA). Neben der Erfassung klinischer und laborchemischer Daten, wie z.B. Anamnese, Krankheitsaktivitätsscores und Entzündungsparameter, sind die bildgebenden Verfahren unerlässlich zur frühzeitigen Diagnosestellung sowie zur Einschätzung der Krankheitsaktivität. Die radiologische Untersuchung beider Hände und Füße ist ein wesentlicher Bestandteil der Primärdiagnostik und gilt bisher als Referenzstandard. Allerdings lassen sich insbesondere typische gelenknahe Erosionen erst im fortgeschrittenen Verlauf nach etwa 6 Monaten röntgenologisch nachweisen [2]. Durch andere bildgebende Verfahren, wie die Arthrosonographie und Magnetresonanztomografie (MRT), besteht die Möglichkeit entzündliches Weichteilgewebe und den destruierenden Knochenprozess frühzeitiger nachzuweisen.

Die Arthrosonographie ist als ergänzende bildgebende Methode besonders hilfreich bei Patienten mit unauffälligem Röntgenbefund und unklarem klinischen Befund. Durch den guten Weichteilkontrast erlaubt der Gelenkulaschall eine gute Differenzierung von exsudativen und proliferativen Synovialisveränderungen und macht die Darstellung von Sehenscheidenentzündungen möglich. Die Power-Doppler (PD) Sonographie ermöglicht die weitere Abschätzung der entzündlichen Aktivität im Gelenk durch die Unterscheidung zwischen aktivem und inaktivem Pannusgewebe. Der Grad der Entzündung korreliert dabei mit der Intensität der Durchblutung im Pannusgewebe [3]. Zusammenfassend hat sich der Gelenkulaschall zu einem wichtigen Instrument in der Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung bei RA-Patienten entwickelt [4]. Der Nachweis erosiver Läsionen an Gelenkflächen durch bildgebende Verfahren ist von

großer diagnostischer Bedeutung und spielt vor allem bei der Frühdiagnostik der rheumatoiden Arthritis eine wichtige Rolle.

Erosionen bei rheumatoider Arthritis sind im Ultraschall definiert als intraartikuläre Unterbrechung der Knochenoberfläche, die in zwei zueinander senkrecht stehenden Ebenen sichtbar sind [5]. Sie lassen sich im Ultraschall sehr gut darstellen, soweit die Läsionen der Ultraschallsonde zugänglich sind. Das Aufdecken erosiver Knochenläsionen ist im Ultraschall dem konventionellen Röntgen überlegen in Bezug auf die Metacarpophalangeal (MCP)-, proximalen Interphalangeal (PIP)- und Metatarsophalangeal (MTP)-Gelenke [2, 6-7].

Im Ultraschall bevorzugte Gelenke für den Nachweis von Erosionen sind besonders die folgenden Gelenke: MCP II, MCP V und MTP V in der medialen/lateralen Schnittebene. Diese können durch die Arthrosonographie gezielt untersucht werden, insbesondere wenn radiologisch noch keine Erosionen zu erfassen sind, dabei ist bei der Untersuchung eine gute Differenzierung zwischen knöchernen Appositionen und Erosionen möglich [2].

Sommier et al. [8] entwickelten einen Summenscore (sog. ScUSSe) zur Erfassung und Quantifizierung der erosiven Veränderungen im Ultraschall bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. In dieser Studie wurden die Erosionen in zwei verschiedenen Ebenen untersucht und folglich eingeteilt: Grad 0 = keine Erosionen, Grad 1 = Erosion < 2mm, Grad 2 = Erosion 2-3 mm oder zwei Erosionen <2 mm und Grad 3 = Erosion >3 mm oder multiple Erosionen; der resultierende Summenscore zeigte gute Korrelationen zu dem im Röntgen verwendeten Erosions-Score.

Um bei der Arthrosonographie den Nachweis von Erosionen objektivierbar und erfolgreich dokumentieren, standardisiert vergleichen und sinnvoll im Verlauf beurteilen zu können, ist eine semiquantitative Einteilung der erosiven Knochenläsionen, wie sie schon in der röntgenologischen als auch MR-tomographischen Untersuchung als sogenannte ‚Scores‘ genutzt werden, sinnvoll und notwendig. Daher ist das Ziel der vorliegenden Studie die Evaluation eines neuen semiquantitativen Erosions-Scores im Ultraschall bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und die Überprüfung der Nützlichkeit dieses Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität und des Therapieerfolges im Verlauf.

iv. Methodik

Probanden

42 Patienten mit der gesicherten Diagnose einer rheumatoiden Arthritis (basierend auf den ACR/EULAR Kriterien 2010) wurden initial eingeschlossen und innerhalb von einem Jahr zum Zeitpunkt 0 (vor Therapiebeginn) und nach 1, 3, 6 und 12 Monaten in der rheumatologischen Fachambulanz der Charité Universitätsmedizin Campus Charité Mitte untersucht. Vier Patienten haben innerhalb eines halben Jahres die Studie, auf eigenen Wunsch, abgebrochen. Zum Einschluss erforderlich war die gesicherte Diagnose einer rheumatoiden Arthritis (Erkrankungsdauer ≥ 6 Monate) mit der Indikation zur Therapieerneuerung bzw. -umstellung auf ein DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drug) bzw. Biologikum, sowie ein Mindestalter von 18 Jahren und die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme.

Untersuchungsparameter

Neben der Erfassung arthrosonographischer Daten erfolgte zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine klinische Untersuchung mit Bestimmung des Aktivitätsscores für die RA (DAS28(BSG) - Disease Activity Score 28), mittels u.a. Ermittlung geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke, und die Erhebung des Funktionsfragebogens (HAQ - Health Assessment Questionnaire). Außerdem wurden für die laborchemische Untersuchung die Entzündungswerte BSG und CRP gemessen; Rheumafaktoren (RF) und Anticitrullinierte Protein/Peptid-Antikörper (ACPA) wurden zum Monat 0 und 12 quantitativ bestimmt.

Ultraschalluntersuchung und Befundung anhand semiquantitativer Scores

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden nach den Richtlinien der DEGUM [9] und der EULAR [6] mit einem Hochfrequenzschallkopf (10-18 Mhz, MyLab 70, Esaote, Genove, Italien) durchgeführt. Die Untersuchungen wurden von zwei Ultraschall erfahrenen Untersuchern (SO; MB) durchgeführt.

Zu jeder Visite wurden arthrosonographisch neun Gelenke der klinisch beschwerdeführenden Hand (Handgelenk, MCP- und PIP-Gelenke II bis V) sowie

vier Gelenke des klinisch beschwerdeführenden Vorfußes (MTP-Gelenke II bis V) in allen Regionen (von dorsal, palmar/plantar, radial bzw. medial und ulnar/fibular bzw. lateral an MCP II, V und MTP V) auf Synovialitis (B-Bild und PD-Mode), Tenosynovialitis/Paratenonitis (B-Bild und PD-Mode) und Erosionen untersucht. Für die Analyse der Synovialitisaktivität wurde der Synovialitis-Score im B-Bild (0-3) nach Scheel et al. [10]:

- Grad 0 = Normalbefund,
- Grad 1 = geringer Erguss/Synovialishypertrophie,
- Grad 2 = moderater Erguss/Synovialitshypertrophie,
- Grad 3 = ausgeprägter Erguss/Synovialishypertrophie

und der Synovialitis-Score im PD-Mode (0-3) nach Szkudlarek et al. [11] und entsprechend der OMERACT Definitionen [5]:

- Grad 0 = kein PD-Signal,
- Grad 1 = bis zu drei einzelne Signale,
- Grad 2 = PD-Signale in < 50 % der intraartikulären Fläche,
- Grad 3 = PD-Signal in ≥ 50 % der intraartikulären Fläche

verwendet. Die Beurteilung der Tenosynovitis im B-Bild und im PD-Mode erfolgte qualitativ (1=ja; 0=nein).

Die Erosionen im B-Bild wurden sowohl qualitativ (1=ja; 0=nein) als auch semiquantitativ mit Hilfe des neuen semiquantitativen Erosions-Score evaluiert, der sich wie folgt in 6 Grade gliedert:

- Grad 0: keine Erosion,
- Grad 1: ≤ 1 mm,
- Grad 2: 1mm - ≤ 2 mm,
- Grad 3: 2mm - ≤ 3 mm,
- Grad 4: > 3 mm,
- Grad 5: multiple Erosionen, d.h. mehr als eine Erosion in der untersuchten Gelenkregion [12].

Die Erosionen wurden entsprechend der OMERACT Definitionen als eine kortikale Diskontinuität oder Defekt der Knochenoberfläche in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen bestimmt [5]. Für eine bessere Standardisierung erfolgte die

Darstellung der Erosionsgröße nur in longitudinaler Ebene (entlang zur Achse des untersuchten Gelenks).

Resultierend ergaben sich somit 30 Gelenkregionen für den Synovialitis-Score im B-Bild und PD-Mode (Handgelenk: dorsoradial, -medial, -ulnar; palmaradial, -medial, -ulnar; MCP II - V: palmar/dorsal, PIP II – V: palmar/dorsal und MTP II – V: plantar/dorsal) und zusätzlich 3 Gelenkregionen (MCP II radial, MCP V ulnar und MTP V fibular) für den Erosions-Score.

Vergleich zwischen US und konventionellem Röntgen

48 Röntgenbilder von 24 Patienten zum Zeitpunkt Baseline (U0) und nach einem Jahr (U4) wurden mit den arthrosonographischen Befunden verglichen. Die Röntgenbilder der klinisch beschwerdeführenden Hand und des klinisch beschwerdeführenden Vorfußes sowie entsprechende arthrosonographische Daten wurden bewertet. Die konventionellen Röntgenbilder wurden anhand des validierten Steinbrocker Scores ausgewertet: 0 = keine destruktiven Veränderungen, 1 = gelenknahe Osteopenie mit oder ohne leichte subchondrale Knochendestruktion, 2 = zusätzliche Gelenkspaltverschmälerung und/oder Subluxationen, Erosionen und subkortikale zystoide Aufhellungen, 3 = Gelenkzerstörungen/Subluxationen und/oder Erosionen, 4 = fortgeschrittene Gelenkzerstörungen und –deformierungen, Luxationen, Ankylose. Zusätzlich wurde für jedes Gelenk die Anzahl der im Röntgen identifizierten Erosionen mit der Anzahl der im Ultraschall befundeten Erosionen verglichen.

Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle aufgenommen. Neben der Erfassung der Summenscores erfolgte auch eine Einzelgelenk-Analyse. Zur statistischen Auswertung und Berechnung wurden alle erhobenen Untersuchungsdaten deskriptiven Methoden (Wilcoxon´s-Test) und einer Korrelationsmatrix (Pearson-Korrelationskoeffizient) in SPSS unterworfen. Für die Berechnung der Korrelation zwischen Ultraschall- und Röntgenbefunden wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient herangezogen. Als Irrtumswahrscheinlichkeit (p) wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt.

v. Ergebnisse

Demographische Daten

Insgesamt wurden die Daten von 38 Patienten (33 weibliche und 5 männliche) ausgewertet. Das Durchschnittsalter der Patientenkohorte betrug 55,3 Jahre ($\pm 13,1$; Rangweite 27-75) und die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei 10,1 Jahren ($\pm 11,9$; Rangweite 0,5-55). Anhand der laborchemischen Messungen waren 29 Patienten (76,3%) RF und/oder ACPA positiv und 9 Patienten (23,7%) RF und/oder ACPA negativ. Nach Therapieneueinstellung bzw. -umstellung erhielten n=18 Patienten (47,4%) konventionelle DMARDs (elf Methotrexat (MTX), drei MTX und Leflunomid; zwei Hydroxychloroquin, einer Leflunomid und Sulfasalazin und einer Patient Leflunomid und Hydroxychloroquin). N=20 Patienten (52,6%) wurden auf eine Biologikatherapie (drei Etanercept und MTX, zwei Etanercept und Leflunomid, einer Etanercept und Hydroxychloroquin, einer Etanercept, zwei Abatacept und MTX, einer Golimumab und Leflunomid, drei Tocilizumab (TCZ), fünf TCZ und MTX, einer TCZ und Hydroxychloroquin und einer TCZ und Leflunomid) eingestellt (**Abb. 1**).

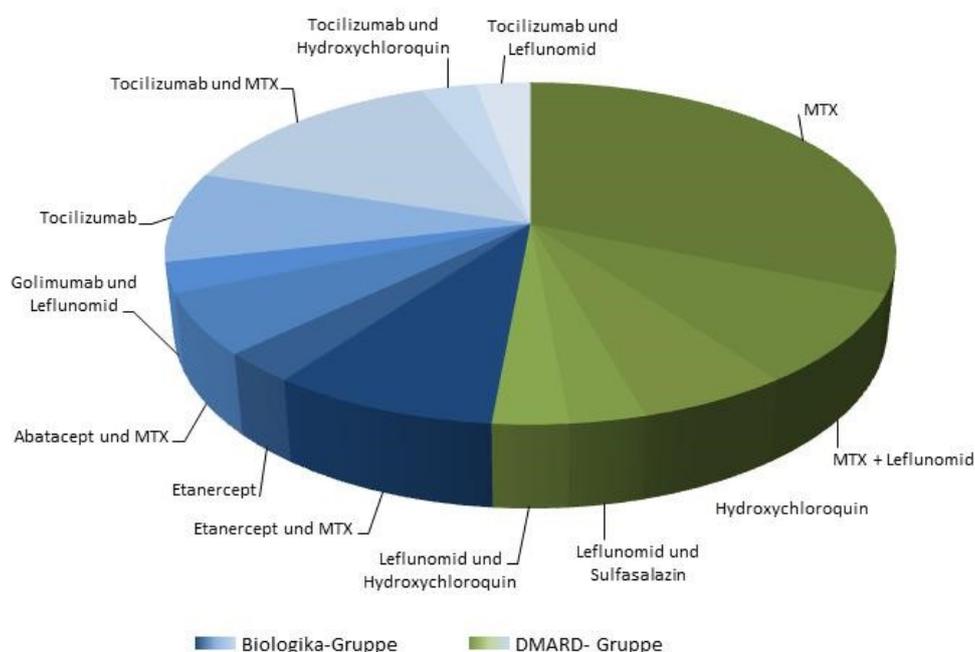


Abbildung 1: Verhältnis DMARD-Gruppe vs. Biologika-Gruppe

Ergebnisse der klinischen und arthrosonographischen Untersuchung

Gesamtkohorte. Zum Monat 0 (Baseline) lag der DAS28 bei 4,5, der Synovialitis-Score im B-Bild bei 26,3, der Synovialitis-Score im PD-Mode bei 10,6, der Tenosynovitis-Score im B-Bild bei 2,4, der Tenosynovitis-Score im PD-Mode bei 2,1 und der Erosions-Score bei 21,5, die numerische Anzahl der Erosionen betrug 8. Nach 12 Monaten verringerte sich der DAS28 auf 3,4 (Δ -1,1; $p < 0,001$), der Synovialitis-Score im B-Bild auf 12,8 (Δ -8,7; $p = 0,001$), der Synovialitis-Score im PD-Mode auf 4,1 (Δ -6,4; $p < 0,001$), der Tenosynovitis-Score im B-Bild auf 0,7 (Δ -1,7; $p = 0,002$) und der Tenosynovitis-Score im PD-Mode auf 0,5 (Δ -1,6; $p = 0,007$). Der Erosions-Score verringerte sich auf 18,1 (Δ -3,4; $p = 0,046$) und die Anzahl der Erosionen auf 6,9 (**Tab. 1**).

	DAS28	Synovialitis-Score im B-Bild (0-90)	Synovialitis-Score in PD-Mode (0-90)	Tenosynovitis-Score im B-Bild (0-90)	Tenosynovitis-Score im PD-Mode (0-90)	Erosion-Score (0-165)
U0 (Baseline)	4,5 (1,2-7,2)	26,3 (8-52)	10,6 (0-37)	2,4 (0-11)	2,1 (0-14)	21,5 (0-65)
U1 (Monat 1)	3,8 (1,4-6,5; $p = 0,004$)	25,4 (4-44; $p < 0,001$)	9,6 (0-32; $p < 0,001$)	1,8 (0-8; $p = 0,006$)	1,6 (0-12; $p = 0,006$)	21,5 (0-67; $p = 0,042$)
U2 (Monat 3)	3,2 (0-7,0; $p = 0,031$)	18,8 (0-46; $p = 0,003$)	6,5 (0-23; $p = 0,001$)	1,3 (0-7; $p = 0,006$)	0,6 (0-5; $p = 0,002$)	17,3 (0-84; $p = 0,042$)
U3 (Monat 6)	2,9 (0-7,2; $p < 0,001$)	15,7 (0-47; $p = 0,003$)	4,2 (0-20; $p = 0,002$)	0,8 (0-8; $p < 0,001$)	0,4 (0-6; $p = 0,001$)	19,9 (0-70; $p = 0,028$)
U4 (Monat 12)	3,4 (1,1-6,4; $p < 0,001$)	12,8 (1-49; $p = 0,001$)	4,1 (0-27; $p < 0,001$)	0,7 (0-6; $p = 0,002$)	0,5 (0-10; $p = 0,007$)	18,1 (0-64; $p = 0,046$)

Mittelwert (Reichweite); p = p -Wert (Wilcoxon's test)

Tabelle 1: Aktivitätsparameter im 1-Jahres-Verlauf (Gesamtkohorte)

Ergebnisse in Bezug auf die Therapie (DMARD/Biologika)

Im Vergleich zwischen DMARD- und Biologika-Gruppe im 1-Jahres-Verlauf zeigten sich folgende Ergebnisse:

In der konventionellen DMARD-Gruppe ($n = 18$) lag initial der DAS28 bei 4,3, der Synovialitis-Score im B-Bild bei 22,4, der Synovialitis-Score im PD-Mode bei 8,6 und der Erosions-Score bei 12,0. Nach 12 Monaten verringerte sich der DAS28 auf 3,2 (Δ -1,1; $p = 0,036$), der Synovialitis-Score im B-Bild auf 9,8 (Δ -12,6; $p = 0,004$), der

Synovialitis-Score im PD-Mode auf 3,0 (Δ -5,6; $p=0,008$) und der Erosions-Score verringerte sich auf 10,9 (Δ -1,1; $p=0,132$) (**Tab. 2**).

	DAS28	Synovialitis-Score im B-Bild (0-90)	Synovialitis-Score im PD-Mode (0-90)	Erosion-Score (0-165)
U0 (Baseline)	4,3 (1,5-6,3)	22,4 (8-41)	8,6 (0-35)	12,0 (0-65)
U1 (Monat 1)	3,4 (1,8-5,3; $p=0,042$)	23,6 (4-39; $p=0,001$)	7,2 (0-20; $p<0,001$)	13,7 (0-51; $p=0,030$)
U2 (Monat 3)	3,1 (1,3-4,9; $p=0,006$)	18,6 (5-37; $p=0,009$)	6,4 (0-23; $p=0,009$)	11,1 (0-40; $p=0,194$)
U3 (Monat 6)	2,7 (0-5,5; $p=0,001$)	13,6 (0-36; $p=0,001$)	3,0 (0-13; $p=0,009$)	10,7 (0-53; $p=0,030$)
U4 (Monat 12)	3,2 (1,1-5,3; $p=0,036$)	9,8 (1-38; $p=0,004$)	3,0 (0-27; $p=0,008$)	10,9 (0-53; $p=0,132$)
Differenz (U0 – U4)	1,1	12,6	5,6	1,1

Mittelwert (Reichweite); $p = p$ -Wert (Wilcoxon's test)

Tabelle 2: Aktivitätsparameter im 1-Jahres-Verlauf (DMARD-Gruppe)

In der Biologika-Gruppe ($n=20$) zeigten sich noch größere klinische und sonographische Differenzen, indem sich der DAS28 von initial 4,8 auf 3,5 (Δ -1,3; $p<0,001$), der Synovialitis-Score im B-Bild von 29,9 auf 15,5 (Δ -14,4; $p<0,001$), der Synovialitis-Score im PD-Mode von 12,3 auf 5,2 (Δ -7,1; $p<0,001$) und der Erosions-Score von 30,1 auf 24,7 (Δ -5,4; $p=0,055$) verringerte (**Tab. 3**).

	DAS28	Synovialitis-Score im B-Bild (0-90)	Synovialitis-Score im PD-Mode (0-90)	Erosion-Score (0-165)
U0 (Baseline)	4,8 (1,2-7,2)	29,9 (15-52)	12,3 (2-37)	30,1 (0-64)
U1 (Monat 1)	4,1 (1,4-6,5; $p<0,001$)	27,0 (12-44; $p=0,002$)	11,7 (2-32; $p<0,001$)	28,5 (0-67; $p=0,157$)
U2 (Monat 3)	3,3 (0-7; $p=0,003$)	19,1 (0-46; $p=0,001$)	6,7 (0-23; $p=0,001$)	23,0 (0-84; $p=0,055$)
U3 (Monat 6)	3,1 (0-7,2; $p<0,001$)	17,6 (0-47; $p=0,001$)	5,3 (0-20; $p<0,001$)	28,2 (0-70; $p=0,279$)
U4 (Monat 12)	3,5 (1,4-6,4; $p<0,001$)	15,5 (4-49; $p<0,001$)	5,2 (0-26; $p<0,001$)	24,7 (0-64; $p=0,055$)
Differenz (U0 – U4)	1,3	14,4	7,1	5,4

Mittelwert (Reichweite); $p = p$ -Wert (Wilcoxon's test)

Tabelle 3: Aktivitätsparameter im 1-Jahres-Verlauf (Biologika-Gruppe)

Insgesamt zeigten sich bei n=20 Patienten (52,6%; $p<0,001$) eine Reduktion des Erosions-Scores, davon waren n=12 Patienten (31,5%; $p=0,002$) in der Biologika-Gruppe und n=8 Patienten (21,1%; $p=0,008$) in der DMARD-Gruppe.

Ergebnisse in Bezug auf die Krankheitsdauer

Beim Vergleich von Früh-RA-Patienten (Krankheitsdauer ≤ 2 Jahre, n=12) zu etablierten RA-Patienten (Krankheitsdauer > 2 Jahre, n=26) zeigten sich ähnliche Besserungen in Bezug auf klinische und arthrosonographische Aktivitätsparameter. So verringerte sich zum Beispiel der Erosions-Score bei Früh-RA-Patienten von initial 8,4 auf 8,3 ($p=0,963$) nach einem Jahr. Bei den etablierten RA-Patienten reduzierte sich der Erosions-Score signifikant von initial 26,8 auf 22,3 ($p=0,041$) nach einem Jahr.

Korrelationen zwischen dem neuen Erosions-Score und klinischen und arthrosonographischen Parametern

Es konnten ferner signifikante longitudinale Korrelationen zwischen dem neuen semiquantitativen Erosions-Score und dem Synovialitis-Score im PD-Mode ($r=0,365$; $p=0,026$) und dem DAS28 ($r=0,368$, $p=0,025$) im 1-Jahres Verlauf gesehen werden. Transversale signifikante Korrelationen konnten zwischen dem Erosions-Score und der Krankheitsdauer sowohl zum Baseline-Untersuchungszeitpunkt (U0) als auch zum Untersuchungszeitpunkt nach einem Jahr (U4) gesehen werden (semiquantitativer Erosions-Score/Krankheitsdauer: U0: $r=0,616$; $p<0,001$, U4: $r=0,685$; $p<0,001$; semiquantitativer Erosions-Score/Synovialitis-Score im B-Bild: U0: $r=0,460$; $p=0,004$, U4: $r=0,690$; $p<0,001$; semiquantitativer Erosions-Score/Synovialitis-Score im PD-Mode: U0: $r=0,495$; $p=0,002$, U4: $r=0,757$; $p<0,001$) (**Tab. 4**).

	Krankheitsdauer	CRP	BSG	DAS28	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	Anzahl geschwollener Gelenke	Synovialitis-Score im B-Bild	Synovialitis-Score im PD-Mode
Erosion-Score U0 - Baseline	,616 (p<0,001)	,372 (p=0,022)	,286 (p=0,082)	,112 (p=0,504)	,089 (p=0,597)	,131 (p=0,433)	,460 (p=0,004)	,495 (p=0,002)
Erosion-Score U4 - Monat 12	,685 (p<0,001)	,271 (p=0,100)	,292 (p=0,075)	,271 (p=0,100)	,031 (p=0,852)	,498 (p=0,001)	,690 (p<0,001)	,757 (p<0,001)
Erosion-Score 1-Jahres Verlauf	,014 (p=0,931)	,267 (p=0,105)	,295 (p=0,072)	,368 (p=0,025)	,267 (p=0,104)	,198 (p=0,235)	,155 (p=0,352)	,365 (p=0,026)

p = p-Wert (Wilcoxon's test)

Tabelle 4: Korrelationen zwischen dem neuen semi-quantitativen Erosion-Score und klinischen und arthronographischen Parametern zum Zeitpunkt Baseline, Monat 12 und im 1-Jahres Verlauf

Die Einzelgelenkanalyse zeigt, dass sich die Erosions-typischen Gelenkregionen vor allem am Handgelenk dorsomedial (21 Erosionen, 6,9%), dorsoulnar (18 Erosionen, 5,9%) und palmomedial (15 Erosionen, 4,9%), am Fußgelenk MTP V fibular (20 Erosionen, 6,6%) und an den Fingergelenken MCP II radial (17 Erosionen, 5,6%) und MCP V ulnar (16 Erosionen, 5,3%) befanden (**Abb. 2**).

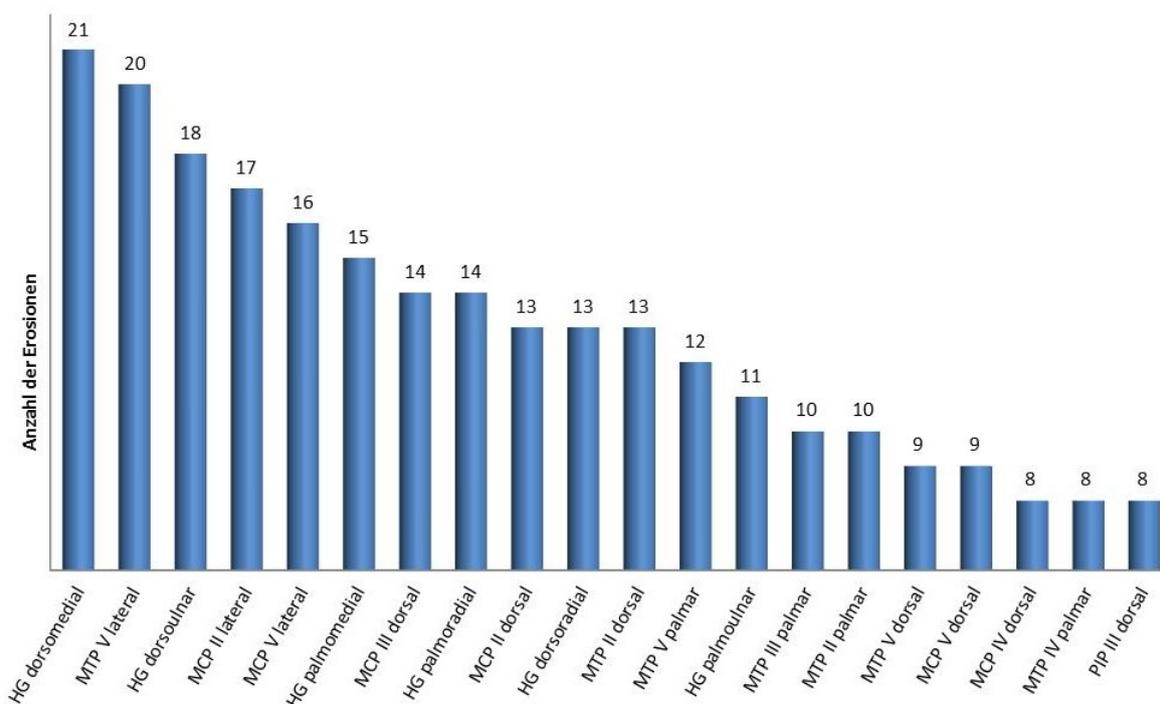


Abbildung 2: Einzelgelenkanalyse
(33 untersuchte Gelenkregionen bei 38 Patienten zum Zeitpunkt Baseline)

Vergleich zwischen Erosionen im Ultraschall und Erosionen im konventionellen Röntgen

48 Röntgenbilder von 24 Patienten, zur Baseline-Untersuchung und nach einem Jahr, wurden mit den entsprechenden Ultraschallbefunden verglichen. Signifikante Korrelationen fanden sich an den Fingergelenken MCP IV (U0: $r=0,406$, $p=0,49$; U4: $r=0,692$, $p<0,001$) und PIP II (U0: $r=0,798$, $p<0,001$) und an allen Vorfußgelenken, MTP II (U4: $r=0,589$, $p=0,02$), MTP III (U0: $r=0,725$, $p<0,001$), MTP IV (U4: $r=0,507$, $p=0,01$), und MTP V (U0: $r=0,497$, $p=0,013$; U4: $r=0,816$, $p<0,001$). Insgesamt fanden sich bei allen 48 Röntgenbildern 31 Erosionen zur U0 und 78 Erosionen nach einem Jahr (U4) an allen untersuchten Gelenkregionen (**Abb. 3**).

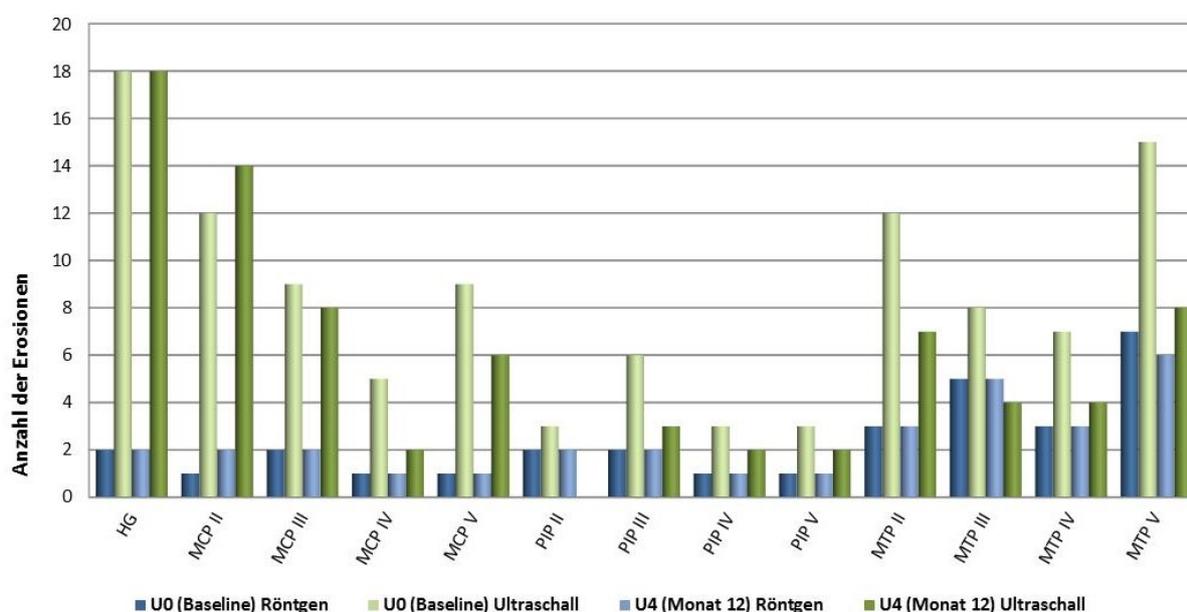


Abbildung 3: Anzahl der Erosionen im konventionellen Röntgen vs. Erosionen im Ultraschall
(13 untersuchte Gelenkregionen bei 24 Patienten zum Zeitpunkt Baseline und nach einem Jahr)

Fallbeispiel

Im vorliegenden Fallbeispiel (**Abb. 4**) handelt es sich um eine 46-jährige Patientin mit bekannter seropositiver rheumatoider Arthritis (Erstdiagnose 01/2001, Krankheitsdauer 19,5 Jahre). Bei der Patientin erfolgte im Juli 2009 wegen unzureichender Wirksamkeit der Vortherapie die Therapieumstellung auf das Biologikum Tocilizumab und der Einschluss in die vorliegende Studie. Die laborchemischen und klinischen Parameter zum Baseline-Untersuchungszeitpunkt

(U0) ergaben einen CRP-Wert von 2,63 mg/dl und eine BSG von 46 mm/h. Entsprechend 18 druckschmerzhafter und vier geschwollener Gelenke lag der DAS28 bei 6,74 (= hohe Krankheitsaktivität). Die arthrosonographische Untersuchung am MTP V dorsal ergab einen Synovialitis-Score im B-Bild von Grad 2 und einen Synovialitis-Score im PD-Mode von Grad 1. In der Darstellung des MTP V-Gelenks von fibular zeigte sich eine 5,5 mm große Erosion, entsprechend Erosions-Score Grad 4. Nach einem Jahr (U4) lag der CRP-Wert bei <0,5 mg/dl, die BSG bei 8 mm/h und anhand 12 druckschmerzhafter und einem geschwollenen Gelenk ergab sich ein DAS28 von 4,37 (= mittlere Krankheitsaktivität). In der arthrosonographischen Untersuchung verringerte sich am MTP V dorsal der Synovialitis-Score im B-Bild und im PD-Mode auf Grad 0. Die vor einem Jahr detektierte Erosion am MTP V von fibular verringerte sich auf 2,0 mm, entsprechend Erosions-Score Grad 2.

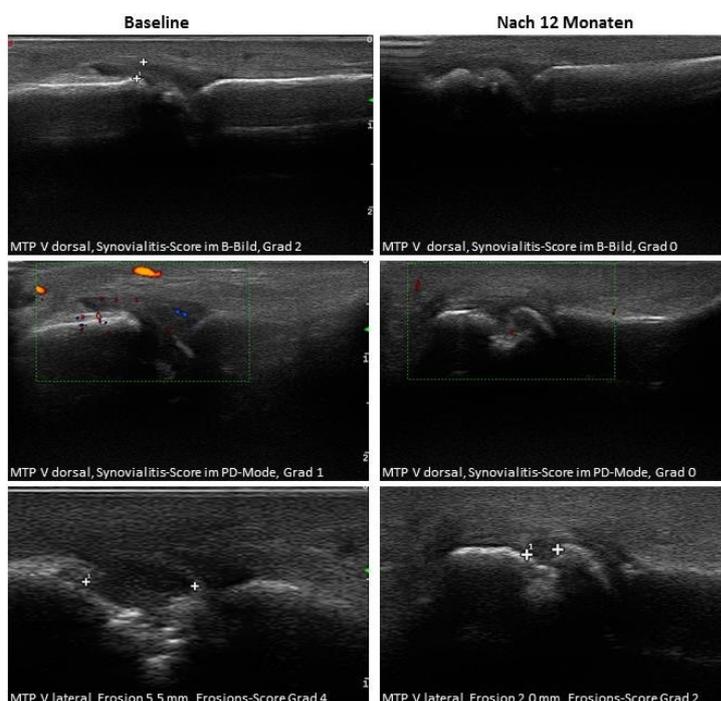


Abbildung 4:

Patientin, 46 Jahre,
weiblich, bekannte seropositive RA seit 01/2001,
aktuell Tocilizumab (Biologika-Gruppe)
seit 07/2009

Ultraschalluntersuchung zur Baseline (U0)

MTP V dorsal:

Synovialitis-Score im B-Bild, Grad 2,
Synovialitis-Score im PD-Mode, Grad 1,
MTP V lateral: Erosion mit 5,5 mm,
Erosions-Score Grad 4.

Ultraschalluntersuchung nach 12 Monaten (U4)

MTP V dorsal:

Synovialitis-Score im B-Bild, Grad 0,
Synovialitis Score in PD-Mode, Grad 0,
(mit einer neuen kleinen Erosion)
MTP V lateral: Erosion mit 2,0 mm,
Erosions-Score Grad 2.

vi. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluation eines neuen semiquantitativen Erosions-Scores für den Gebrauch der Arthrosonographie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Dreizehn Gelenke von 38 RA-Patienten mit unterschiedlichen Therapien über einen Zeitraum von einem Jahr wurden klinisch und arthrosonographisch untersucht.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass der neue Erosions-Score veränderungssensitiv im Vergleich zu klinischen Parameter DAS28 und zu arthrosonographischen Befunden unter antirheumatischer Therapie (DMARD/Biologika) ist. Eine signifikante Reduktion des Erosions-Scores in der Gesamtkohorte ($p=0,046$) konnte gezeigt werden. In der differenzierten Analyse verringerte sich der Erosions-Score sowohl in der Patientengruppe mit konventioneller DMARD-Therapie, als auch in der Gruppe mit Biologika-Therapie. Die sogenannten „healing“ Phänomene der Erosionen wurden bei $n=20$ Patienten (52,6 %) festgestellt, darunter $n=12$ Patienten (31,5 %) mit Biologika-Therapie und $n=8$ Patienten (21,1 %) mit DMARD-Therapie. Eine Reduktion der Erosionsanzahl sowie Erosionsgröße konnte festgestellt werden. Die mögliche Beeinflussung auf Größe und Anzahl der Erosionen im Therapieverlauf stellt ein neues Ergebnis in der Arthrosonographie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis dar. Die vorliegende Studie ist die erste Studie, die Knochenheilungsprozesse, das so genannte „healing“, von erosiven Läsionen in der arthrosonographischen Untersuchung unter verschiedenen Therapien zeigt.

In einer kürzlich publizierten Studie von Finzel et al. wurden Fingergelenke (MCP II-IV) von RA-Patienten mittels micro-CT untersucht. In dieser Studie zeigten sich bei Patienten unter $TNF\alpha$ -Therapie signifikante Reduktionen der Erosionstiefe im Verlauf eines Jahres, während bei Patienten unter MTX eine Zunahme der erosiven Läsionen beschrieben wurde [13]. In einer zuletzt publizierten Studie von Reiche et al. wurden u.a. erosive Veränderungen in der Arthrosonographie bei RA-Patienten unter Re-Therapie mit Rituximab im Verlauf von 12 Monaten beobachtet [14]. Dort zeigten sich ebenfalls, bei der arthrosonographischen Untersuchung der klinisch beschwerdeführenden Hand und des Vorfußes, signifikante Reduktionen der Erosionen im Verlauf eines Jahres. Im Vorfeld berichteten auch schon Rau et al. von „healing“-

Phänomenen im konventionellen Röntgen [15], dabei beurteilten sie retrospektiv die Röntgenaufnahmen von 34 Patienten mit RA. „Healing“ wurde folgendermaßen definiert: 1. Wiederherstellung der kortikalen Oberfläche an einer Stelle, die zerstört war, 2. partielle oder vollständige Wiederauffüllung einer Erosion und 3. subchondrale Sklerosierung und Osteophytenbildung. Im Gebrauch der Arthrosonographie wurde bisher keine Definition für „healing“ von Erosionen beschrieben, da dieses Phänomen im Gelenkulterschall nun zum ersten Mal systematisch dokumentiert werden konnte.

Dieses Ultraschall-basierte Reparaturphänomen sollte allerdings auch kritisch diskutiert werden. Das Ausmessen von Erosionen im Ultraschall ist eine schwierige Aufgabe und hat in der praktischen Durchführung ihre Grenzen. Nur kleine Veränderungen in der Positionierung und Neigung des Schallkopfes können die Genauigkeit der Messung beeinflussen. In dieser Studie wurden die erosiven Läsionen zur besseren Standardisierung im longitudinalen Diameter vermessen; die Erosionstiefe wurde dabei nicht berücksichtigt. Daher ist es möglich, dass eine Verringerung der erosiven Läsionen scheinbar nur eine Reduktion der Längsausdehnung, die Querschnittstiefe der Erosion allerdings unverändert ist. Ein weiterer kritischer Aspekt ist, dass die Reduktion der erosiven Läsionen nur ein "Halo-Phänomen" sein könnte, da der Untersucher genau das sieht, was er unter dem neuen Therapieschema erwartet. Jedoch sind Zeit-verblindete Ultraschalluntersuchungen bei „Echtzeit“-Bildgebungsverfahren quasi unmöglich. Eine andere Erklärung für die Erosionsminderung/ -reduktion kann die Verringerung der Gelenkflüssigkeit im Therapieverlauf und somit ein vermindertes Durchdringen des Ultraschalls zur Knochenoberfläche sein mit der Folge, dass die kleinen Erosionen dann nicht wieder erkannt werden. Ferner wurde jede kortikale Läsion, die in 2 senkrecht zueinander stehenden Ebenen zu sehen war, d.h. ohne cut-off, als Erosion dokumentiert. Finzel et al. zeigten jedoch, dass ein cut-off von ≥ 2 mm definiert werden sollte, um eine Erosion im Ultraschall auch als solche zu identifizieren, andernfalls habe man eine große Anzahl falsch-positiver Ergebnisse, vor allem in den palmaren MCP-Gelenkregionen – im Vergleich zu Befunden im micro-CT [12].

Andererseits konnten wir dieses Reparaturphänomen ebenfalls in zwei anderen kürzlich veröffentlichten Studie beobachten [4, 14], es sollte also als ein tatsächliches Phänomen betrachtet werden. Wahrscheinlich ist, aufgrund der technisch fortgeschrittenen Ultraschallgeräte und des modernen Therapieregimes, das Detektieren von Reparaturvorgängen bei Erosionen im Ultraschall mittlerweile möglich.

In der vorliegenden Studie konnten signifikante Längskorrelationen zwischen dem neuen Erosions-Score und dem Synovialitis-Score im PD-Mode, sowie der Krankheitsdauer im 1-Jahresverlauf, erhoben werden. Folglich kann man sagen, dass eine lang andauernde aktiv entzündliche/floride Synovialitis mit einem großen Risiko für erosive Gelenkdestruktionen korreliert. Entsprechend sollten RA-Patienten mit anfänglich hohen klinischen, laborchemischen und arthronographischen Befunden konsequent und schnell behandelt werden, um den destruktiven Prozess zu verhindern.

In der Einzelgelenkanalyse für Erosionen ergaben die vorliegenden Ergebnisse, dass das Handgelenk sowie die MTP V- (fibular), MCP II- (radial) und MCP V- (ulnar) Gelenke die am meisten von Erosionen betroffenen Gelenke waren. Diese Gelenke (außer MCP V) sind auch im US7-Score enthalten [4,5]. Im Jahr 2000 stellten bereits Wakefield et al. dar, dass die Arthronographie, im Vergleich zum konventionellen Röntgen, viel sensitiver für den Nachweis von Erosionen an den MCP II und MCP V Gelenken ist; das Röntgen detektierte nur 73% der Erosionen von radial und ulnar [7]. Da diese Gelenke sehr gut für die Ultraschallsonde erreichbar sind, kann man dort die Erosionen besonders gut darstellen. Deshalb sollten diese Gelenkregionen bei Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer RA, d.h. mit unklaren klinischen Befunden und unauffälligen Röntgenaufnahmen, ganz besonders untersucht werden.

Zusammenfassend ist der neue semiquantitative Erosions-Score ein nützliches Werkzeug für die Evaluation der erosiven Veränderungen mittels Ultraschall bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Darüber hinaus zeigte der Erosions-Score ein gutes Ansprechen im 1-Jahresverlauf bei einer signifikanten Korrelation zum PD-Mode während einen Jahres. Außerdem zeigte er die Möglichkeit, ein so genanntes „healing“ von Erosionen aufzuzeigen, ein Phänomen, das bisher noch nicht systematisch für die Arthronographie untersucht worden ist. Der neue Erosions-Score kann somit sowohl die Krankheitsaktivität als auch den Therapieerfolg, im Zuge neuer Therapien, aussagekräftig darstellen. Der Score ist ein geeignetes Instrument für den standardisierten Vergleich und für die objektive und erfolgreiche arthronographische Dokumentation.

vii. Literaturverzeichnis

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010 Sep; 62: 2569–2581. doi: 10.1002/art.27584
2. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester GR, Bollow M. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun;42(6):1232-45.
3. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Feb;44(2):331-8.
4. Backhaus TM, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Sattler H, Iking-Konert C, Burmester GR, Schmidt WA, Backhaus M. The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1163-9.
5. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, Sanchez EN, Iagnocco A, Schmidt WA, Bruyn GA, Kane D, O'Connor PJ, Manger B, Joshua F, Koski J, Grassi W, Lassere MN, Swen N, Kainberger F, Klauser A, Ostergaard M, Brown AK, Machold KP, Conaghan PG; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal US including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005 Dec;32(12):2485-7.
6. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, Wakefield RJ, Manger B; Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Guidelines for musculoskeletal US in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001 Jul;60(7):641-9
7. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, Green MJ, Veale DJ, Isaacs JD, Emery P. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000 Dec;43(12):2762-70.

8. Sommier J, Michel-Batot C, Sauliere N. et al. Structural Lesions in RA: Proposition for a New Semiquantitative Score (ScUSSe: Scoring by UltraSound Structural erosion). *Arthritis Rheum* 2006; 54 (Suppl) 209- [abstract]
9. Konermann W, Gruber G. *Ultraschalldiagnostik der Stütz- und Bewegungsorgane nach den Richtlinien der DEGUM*. Thieme Verlag Stuttgart 2000. (German)
10. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, Brunner E, Müller GA, Burmester GR, Backhaus M. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005 Mar;52(3):733-43.
11. Szkudlarek M, Østergaard M. Diagnostic value of Doppler US in rheumatoid arthritis: comment on the article by Weidekamm et al. *Arthritis Rheum* 2004 Feb;50(2):676-7.
12. Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Messerschmidt J, Schett G, Backhaus M. A detailed comparative study of high-resolution US and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions. *Arthritis Rheum* 2011 May;63(5):1231-6.
13. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Stach C, Schett G. Repair of bone erosions in rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors is based on bone apposition at the base of the erosion. *Ann Rheum Dis* 2011 Sep;70(9):1587-93.
14. Reiche BE, Ohrndorf S, Feist E, Messerschmidt J, Burmester GR, Backhaus M, Usefulness of power Doppler ultrasound for prediction of re-therapy with rituximab in rheumatoid arthritis: a prospective study of longstanding rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2014 Feb;66(2):204-16.
15. Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Perschel WT, Freitag G. Identification of radiologic healing phenomena in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001 Dec;28(12):2608-15.

II. Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Janin Messerschmidt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Evaluation eines neuen Erosions-Scores für den Gebrauch der Arthrosonographie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Janin Messerschmidt hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Ohrndorf S, Messerschmidt J, Reiche BE, Burmester GR, Backhaus M, Evaluation of a new erosion score by musculoskeletal ultrasound in patients with rheumatoid arthritis, Clinical Rheumatology, 2014

Beitrag im Einzelnen: Janin Messerschmidt war am Studienkonzept und Design, Datenakquise, Analyse und Interpretation der Daten, Manuskriptvorbereitung sowie statistischen Analysen beteiligt.

Publikation 2: Reiche BE, Ohrndorf S, Feist E, Messerschmidt J, Burmester GR, Backhaus M, Usefulness of power Doppler ultrasound for prediction of re-therapy with rituximab in rheumatoid arthritis: a prospective study of longstanding rheumatoid arthritis patients, Arthritis Care & Research, 2014

Beitrag im Einzelnen: Janin Messerschmidt war an der Akquisition der Daten beteiligt.

Publikation 3: Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Messerschmidt J, Schett G, Backhaus M., A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions, Arthritis & Rheumatism, 2011

Beitrag im Einzelnen: Janin Messerschmidt war an der Akquisition der Daten beteiligt.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

III. Druckexemplare der ausgewählte Publikationen

Publikation 1 :

Evaluation of a new erosion score by musculoskeletal ultrasound in patients with rheumatoid arthritis - Is US ready for a new erosion score?

Ohrndorf S, Messerschmidt J, Reiche BE, Burmester GR, Backhaus M

Clin Rheumatol. 2014 Sep;33(9):1255-62. doi: 10.1007/s10067-014-2646-7

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2646-7>
(entsprechende Zugangsrechte vorausgesetzt)

Publikation 2:

Usefulness of power Doppler ultrasound for prediction of re-therapy with rituximab in rheumatoid arthritis: a prospective study of longstanding rheumatoid arthritis patients.

Reiche BE, Ohrndorf S, Feist E, Messerschmidt J, Burmester GR, Backhaus M.
Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Feb;66(2):204-16. doi: 10.1002/acr.22103.

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22103>
(entsprechende Zugangsrechte vorausgesetzt)

Publikation 3:

A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions.

Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Messerschmidt J, Schett G, Backhaus M. Arthritis Rheum. 2011 May;63(5):1231-6 doi: 10.1002/art.30285.

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30285>
(open access)

Lebenslauf

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

IV. Komplette Publikationsliste

Abstracts

Evaluation of a new erosion score by musculoskeletal ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis

Messerschmidt J, Ohrndorf S, Schönberger S, Naumann L, Burmester GR, Backhaus M. Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl3):690

Musculoskeletal ultrasonography and high resolution micro-ct – comparison of two imaging modalities in the detection of erosions in the finger joint

Finzel S, Messerschmidt J, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Schett G, Backhaus M. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl3):118

Poster/Abstract

Consistency and Reliability of Examining Intratendinous Blood Flow in Achilles Tendinopathy Patients Using Doppler Ultrasonography

Risch L, Cassel M, Messerschmidt J, Intziagianni K, Mayer F
Poster presentation on ACSM 2014

Entwicklung eines neuen Erosionsscores für den Einsatz der Arthrosonographie bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Messerschmidt J, Ohrndorf S, Schönberger S, Naumann L, Burmester GR, Backhaus M. Z Rheumatol 2011;70(Suppl1):18

Publikationen

Evaluation of a new erosion score by musculoskeletal ultrasound in patients with rheumatoid arthritis - Is US ready for a new erosion score?

Ohrndorf S, Messerschmidt J, Reiche BE, Burmester GR, Backhaus M
Clin Rheumatol. 2014 May 14. [Epub ahead of print]

Usefulness of power Doppler ultrasound for prediction of re-therapy with rituximab in rheumatoid arthritis: a prospective study of longstanding rheumatoid arthritis patients.

Reiche BE, Ohrndorf S, Feist E, Messerschmidt J, Burmester GR, Backhaus M.
Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Feb;66(2):204-16. doi: 10.1002/acr.22103.

A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions.

Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Messerschmidt J, Schett G, Backhaus M. Arthritis Rheum. 2011 May;63(5):1231-6 doi: 10.1002/art.30285.

Belastungsabhängige Prävalenz von Patellasehnen-Tendinopathie und sonographischen Veränderungen junger Nachwuchsathleten

Cassel M, Fröhlich K, John M, Messerschmidt J, Linné K, Mayer F
Accepted 02/2014 (Sport Orthop.Traumatol.) – article in press

V. Danksagung

Frau Prof. Dr. Marina Backhaus möchte ich für die freundliche Überlassung meines interessanten Themas, die Betreuung und die Bereitstellung aller apparativen und diagnostischen Mittel, welche diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht haben, danken. Ihr besonderer Reichtum an Erfahrungen, Fachwissen und Geduld kamen mir während der gesamten letzten Jahre zugute.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Sarah Ohrndorf für Ihre unermüdliche Unterstützung zu jeder Tag- und Nachtzeit. Die gesamte Arbeit wurde durch Ihre Erfahrungen und großartigen Ideen geprägt und haben wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen. Auch wenn alle Kraft ausgeschöpft war motivierten mich Ihre aufbauenden Worte per E-Mail oder Telefon weiter durchzuhalten.

Vielen Dank an Frau Dr. Lydia Naumann, Frau Dr. Solveig Schönberger, meinen Mitdoktoranden und das gesamte Team der rheumatologischen Fachambulanz Charité Mitte für die gute Zusammenarbeit, Bereitstellung aller Daten, Unterstützung während der arthronographischen Untersuchungen und Rekrutierung der Patienten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für die immerwährende Unterstützung und Ermutigungen in schwierigen Zeiten, nicht nur während der Doktorarbeit sondern während meines gesamten Medizinstudiums – ob Höhen oder Tiefen, ihr habt mich immer unterstützt.

Nicht zuletzt danke ich meinem Liebsten, der mich ebenfalls schon seit dem ersten Tag meines Studiums und meiner Doktorarbeit „ertragen“ muss. Du bist immer an meiner Seite und ich danke dir für jeden einzelnen Tag, den ich mit dir verbringen darf.