

Aus der Klinik für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

**Alters- und Geschlechtsabhängigkeit  
sakroiliakaler Knochenmarkverfettungen in  
der Magnetresonanztomographie.**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hamama Eshkal

aus Libyen / Sert

Datum der Promotion: 06.09.2019

*Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:*

**Age- and Sex-dependent Frequency of Fat Metaplasia and Other Structural Changes of the Sacroiliac Joints in Patients without Axial Spondyloarthritis: A Retrospective, Cross-sectional MRI Study.**

Ziegeler K, Eshkal H, Schorr C, Sieper J, Diekhoff T, Makowski MR, Hamm B, Hermann KG.

The Journal of Rheumatology 2018 Jul;45(7):915-921.

(Published electronically April 15, 2018. DOI:10.3899/jrheum.170904.)

## **Inhaltsverzeichnis:**

Zusammenfassung (Abstrakt) .....	5
Englische Zusammenfassung (Abstract).....	6
1 Einleitung .....	7
1.1 Darstellung normaler und gestörter Hämatopoese in der MRT .....	7
1.2 Erkrankungen mit Transformation von hämatopoetischem Knochenmark in Fettmark.....	9
1.3 Spondyloarthritiden und deren Manifestation an den Sakroiliakalgelenken.....	11
1.3.1 Definition der Spondyloarthritiden.....	11
1.3.2 Spondyloarthritiden als klinische Entität.....	12
1.3.3 Klassifikation der Spondyloarthritiden .....	15
1.3.4 Anatomie der Sakroiliakalgelenke.....	17
1.3.5 Entzündliche und strukturelle Veränderungen der Sakroiliakalgelenke .....	19
1.3.6 Verfettungen des Knochenmarks als neuer Outcome-Parameter .....	22
1.4 Zusammenfassung der Problemstellung.....	23
2 Ziel .....	24
3 Patienten und Methoden.....	25
3.1 Überblick, Studienaufbau und Votum der Ethikkommission .....	25
3.2 Patientenrecherche .....	25
3.2.1 Verarbeitung der Bilddaten .....	25
3.2.2 Erhebung der klinischen Daten.....	26
3.3 Definition von Altersgruppen.....	26
3.4 MRT-Sequenzen .....	27
3.5 Definition der Befunde und Scoring-System .....	28
3.5.1 Periartikuläre Knochenmarkverfettungen .....	28
3.5.2 Veränderungen der Gelenkspaltkontur .....	29
3.5.3 Sklerosierungen von subchondralen Knochenabschnitten.....	29
3.5.4 Knöcherne Anbauten an den Gelenkrändern.....	29
3.6 Atlas der MRT-Befunde .....	30
3.7 Ablauf der MRT-Beurteilung .....	31
3.8 Statistische Auswertung .....	31
4 Ergebnisse .....	33
4.1 Patientenpopulation.....	33
4.2 MRT-Protokolle.....	33
4.3 Atlas der MRT-Befunde .....	34
4.4 Validierung des MRT-Scoring-Systems .....	37

4.5	MRT-Merkmale.....	37
4.5.1	Fettmetaplasie.....	37
4.5.2	Strukturelle Läsionen.....	40
4.6	Patientensubgruppen und klinische Faktoren.....	41
4.6.1	Bestrahlung.....	41
4.6.2	Immunsuppression.....	41
4.6.3	Osteoporose.....	41
4.6.4	Entzündliche Darmerkrankung.....	42
5	Diskussion.....	43
5.1	Zusammenfassung Zielstellung und grobe Ergebnisse.....	43
5.2	Periartikuläre Knochenmarkverfettungen.....	43
5.3	Erosionen.....	44
5.4	Sklerosierungen und Osteophyten.....	45
5.5	Einfluss externer Faktoren.....	45
5.5.1	Bestrahlung.....	46
5.5.2	Immunsuppression.....	46
5.5.3	Osteoporose.....	46
5.5.4	Überlappung mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung.....	47
5.6	Fehlerdiskussion.....	47
5.7	Schlussfolgerung und Ausblick.....	48
6	Literatur.....	49
	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....	57
	Publikationsliste.....	59
	Lebenslauf.....	60
	Danksagung.....	61

## **Zusammenfassung (Abstrakt)**

**Zielsetzung:** Die periartikuläre Fettmetaplasie gilt als strukturelle Läsion im Rahmen der axialen Spondyloarthritis (SpA) und wird als Zwischenschritt zwischen aktiver Entzündung und Neubildung von Knochen im Sinne der Ankylose betrachtet. Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz von Fettmetaplasie und anderen SpA-assoziierten strukturellen Läsionen der Sakroiliakalgelenke in einer nicht-rheumatologischen Patientenpopulation zu bestimmen.

**Materialien und Methoden:** Für diese retrospektive Querschnittsstudie wurden MRT-Datensätze unter Einbezug des Beckens bei Patienten ohne bekannte rheumatologische Erkrankung untersucht. Die Bilddatensätze wurden auf Fettmetaplasie am Sakroiliakalgelenk, Sklerose, Osteophyten und Gelenkspaltveränderungen wie Erosionen oder Ankylose überprüft. Patienten wurden in 7 Altersgruppen eingeteilt (von 15-24 bis  $\geq 90$  Jahre) und die Prävalenz von Läsionen in allen Altersgruppen berechnet. Mögliche klinische Störfaktoren (z.B. Zustand nach Bestrahlung, Verdacht auf entzündliche Darmerkrankungen) wurden hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Läsionsprävalenz und des Ausmaßes untersucht.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 485 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Die Prävalenz von Fettmetaplasie war sehr hoch und stieg mit dem Lebensalter an: von einer Prävalenz von 50,6% in der Altersgruppe <45 bis zu 94,4% bei den Patienten  $\geq 90$  Jahre. Erosionen waren insgesamt selten – 0,6% der Patienten <45 und 2,6% der gesamten Studienpopulation zeigten dieses Merkmal, ohne erkennbaren altersbedingten Anstieg. Sklerose und Osteophyten wurden bei 13,7% bzw. 37,0% der Patienten nachgewiesen. Keiner der untersuchten klinischen Störfaktoren hatte einen signifikanten Einfluss auf die Läsionsprävalenz.

**Fazit:** Unsere Studie zeigt eine sehr hohe Prävalenz der periartikulären Fettmetaplasie am Sakroiliakalgelenk bei asymptomatischen Patienten, während Erosionen extrem selten waren. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer verbesserten Definition der SpA-assoziierten Fettmetaplasie.

## **Englische Zusammenfassung (Abstract)**

**Objectives:** Periarticular fat metaplasia is considered a structural lesion in axial spondyloarthritis and assumed to be an intermediary between active inflammation and formation of new bone in ankylosis. The aim of this study was to determine the prevalence of fat metaplasia and other structural lesions of the sacroiliac joints associated with axial spondyloarthritis in a non-rheumatological patient population.

**Materials and Methods:** MRI examinations that included the pelvis and were performed in patients without known rheumatological disease were used for this retrospective cross-sectional study. These images were evaluated for sacroiliac fat metaplasia, sclerosis, osteophytes and joint space alterations such as erosions or ankylosis. Patients were divided into 7 age groups (from 15-24 to  $\geq 75$ ). Prevalence of lesions across age groups was calculated. Possible clinical confounders (e.g., status post radiation, suspected inflammatory bowel disease) were investigated with regard to their impact on lesion prevalence and extent to exclude bias.

**Results:** A total of 485 patients were enrolled in this study. Fat metaplasia was very common and increased with age from a prevalence of 50.6% in the age group <45 to 94.4% in patients  $\geq 75$  years. Erosions were uncommon – 0.6% of patients <45 and 2.6% of the entire study population exhibited this feature, with no detectable age-dependent increase. Sclerosis and osteophytes were detected in 13.7% and 37.0% of patients, respectively. None of the investigated clinical confounders had a significant impact on lesion prevalence.

**Conclusion:** Our study shows a very high prevalence of fat metaplasia adjacent to the sacroiliac joint in asymptomatic patients, while erosions are extremely uncommon. These findings underline the necessity for an improved definition of SpA-associated fat metaplasia.

# 1 Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat heute einen hohen Stellenwert in der Diagnostik von muskuloskelettalen Erkrankungen. Auch die Analyse von Fettablagerungen geht in diagnostische Algorithmen ein und stellt einen Outcome-Parameter dar. Jedoch treten parallel dazu altersbedingte Fetteinlagerungen im Knochenmark auf, insbesondere in Regionen mit aktiver Hämatopoese. Überlappungen von pathologischen Befunden und physiologischen Altersveränderungen sind hier zu unterscheiden.

## **1.1 Darstellung normaler und gestörter Hämatopoese in der MRT**

Die MRT ist die Methode der Wahl zur bildgebenden Beurteilung von pathologischen Knochenmarkveränderungen (1-3). Als Knochenmark bezeichnet man das gesamte Weichgewebe im Innenraum des Knochens. Es wird unterschieden in rotes, blutzellbildendes Knochenmark und gelbes Fettmark (4):

- Rotes Knochenmark: Es besteht aus einer Mischung aus hämatopoetischen Zellen und Fett. Der Anteil von Fett beträgt 40 %.
- Gelbes Knochenmark (Fettmark) ist eine inaktive Form des Knochenmarks, dessen Zellen große Mengen Fett ca. 80 % enthalten.

Die MRT ist im Unterschied zur konventionellen Röntgendiagnostik, der Computertomographie und der Sonographie sehr gut geeignet, um das Knochenmark zu beurteilen. Geeignet sind insbesondere T1-gewichtete MRT-Spinecho(SE)-Sequenzen. Diese zeigen einen hohen Kontrast von signalreichem fettigem Mark zu signalärmerem Hämatopoesemark und pathologischen Läsionen. Im Gegensatz dazu sind T2-gewichtete Sequenzen nur selten aussagekräftiger als T1-gewichtete Sequenzen. Dies liegt zum einen am geringen Kontrast zwischen Fett- und Hämatopoesemark, zum anderen an der Angleichung der Signalintensitäten zwischen pathologischen Prozessen und fettreichem Mark mit jeweils hoher Signalintensität (5).

Die Signalintensitäten von Knochenmark in der MRT ergeben sich aus dem Mischungsverhältnis der Komponenten Wasser, Fett und Protein.

Hämatopoetisch aktives Knochenmark weist auf den T1-gewichteten Aufnahmen eine niedrige Signalintensität auf, die etwas über der von Muskulatur liegt. Mit zunehmendem Alter steigt die Signalintensität von Hämatopoesemark auf T1-gewichteten Bildern und liegt dann deutlich über der von Muskulatur. Diese altersabhängigen Veränderungen beruhen auf der Zunahme des Fettgehalts des hämatopoetischen Knochenmarks. Dadurch verkürzt sich die T1-Relaxationszeit, und das Mark erscheint signalreicher (6).

Hämatopoetisch inaktives Knochenmark zeigt aufgrund des hohen Fettanteils hohe Signalintensitäten auf T1-gewichteten und eine geringe Signalreduktion auf T2-gewichteten MRT-Bildern. Es gleicht damit in der Signalcharakteristik subkutanem Fett. Die Kernspintomographie ist sensitiver im Nachweis von Fett im Knochenmark als das menschliche Auge. Knochenmark wird kernspintomographisch bereits mit einem Fettgehalt <60% und im Kontrast zu jugendlichem Hämatopoesemark vermutlich bereits ab 20% Fettgehalt als inaktiv klassifiziert. Makroskopisch sichtbares „gelbes“ Mark liegt erst ab etwa 80% Fettanteil vor (5).

Knochenmark lässt sich vereinfacht in 3 Hauptkomponenten untergliedern: Wasser, Fett und Proteine. Das hämatopoetisch aktive Knochenmark besteht aus 40% Wasser, 40% Fett und 20% Proteinen. Das inaktive Knochenmark setzt sich hingegen aus 80% Fett, 15% Wasser und 5% Proteinen zusammen (5). Zellreiches Knochenmark stellt sich signalarm, zellarmes Knochenmark stellt sich signalreich im T1-Bild dar (3, 5, 7).

Das MR-tomographische Signal von gesundem Knochenmark wird von drei Komponenten maßgeblich bestimmt. Diese sind Wasser, Fett und zu einem geringeren Anteil auch die mineralisierte knöcherne Matrix (Trabekelwerk). Das Mischungsverhältnis der Komponenten Wasser, Fett und Protein bestimmt die Signalintensität des Knochenmarks. Diese Mischungsverhältnisse sind nicht konstant, sondern zeigen fließende Übergänge (5, 8, 9). Während der kompakte Knochen sich durch seinen vermehrten Gehalt an Hydroxylapatit und seinen geringen Gehalt an freien Protonen in T1- und T2-gewichteten Sequenzen als fast signalfrei darstellt, zeigt Knochenmark in Abhängigkeit von seiner Zusammensetzung charakteristische Signalintensitäten (8, 10).

Für die Abgrenzung residualer hämatologischer Strukturen gegenüber infiltrativen pathologischen Prozessen ist es unerlässlich die Verteilungsmuster von inaktivem



und aktivem Knochenmark zu kennen. Diese sind wiederum abhängig von Geschlecht und Alter, aber auch von der Sauerstoffversorgung (2, 11). Sie liegt im roten Knochenmark innerhalb der ersten 3 Lebensmonate bei ungefähr 100% und nimmt etwa 10% pro Lebensdekade ab, komplementär nehmen die Fettzellen zu (12). Bei der Geburt beinhalten alle Knochen rotes, blutbildendes Knochenmark (13, 14). Im Laufe des Lebens wird dieses rote Knochenmark weitgehend durch gelbes, aus Fett bestehendes Mark verdrängt (5, 8, 9, 13, 15, 16).

Das Knochenmark, das bei Neugeborenen in allen Knochen noch aus rotem, Blut bildendem Mark besteht, wird im Laufe der Entwicklung größtenteils in gelbes Fettmark umgewandelt (17) Beim Erwachsenen gibt es blutbildendes Knochenmark nur noch in Rippen, Brustbein, Wirbelkörpern, platten Schädelknochen, Hand- und Fußwurzelknochen und im Darmbein des Beckens.

## ***1.2 Erkrankungen mit Transformation von hämatopoetischem Knochenmark in Fettmark***

Die physiologische Konversion des Knochenmarks muss bei der Beurteilung von pathologischen Prozessen stets berücksichtigt werden (13, 16). Neben den normalen Alterungsvorgängen kann es zu einem Verlust an hämatopoetischen Zellen im Rahmen einer aplastischen Anämie, einer Chemotherapie, einer Bestrahlung oder auch bei Diabetes kommen.

**Osteoporose:** Osteoporose ist progressive systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes einher geht (18). Dem Verlust an Knochenmasse liegt ein Missverhältnis zwischen Knochenaufbau durch Osteoblasten und Knochenabbau durch Osteoklasten zugrunde. Die Anzahl und die Funktion der Osteoblasten sind mit der Alterung verringert (19, 20), wahrscheinlich als Folge des zunehmenden Fettmarks. Im Gegensatz dazu ist die Zahl der Osteoklasten mit der Alterung zunehmend (21, 22). Im Rahmen der Osteoporose äußert sich der Verlust an trabekulärer Substanz mit Ersatz durch Fettmark (hyperintens in T1w und T2w-Bildern) (23, 24).

Zwischen Fett- und Knochenvolumen besteht eine umgekehrte Beziehung. Bei Osteoporose ist der Volumenanteil von Fettmark erhöht und Osteoporose-Patienten zeigen ein höheres Maß an Markfett im Vergleich zu gesunden Kontrollen (25). Daraus abgeleitet zeigen neuere Untersuchungen, dass der Gehalt von Fettmark des Knochens mit der Knochendichte korreliert (26).

**Aplastische Anämie:** Aplastische Anämien sind eine Gruppe pathogenetisch uneinheitlicher Knochenmarkinsuffizienzen, bei denen das Knochenmark fehlt oder ist zu gering ausgebildet ist. Diese sind gekennzeichnet durch eine Bi- oder Trizytopenie (Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie in unterschiedlichen Kombinationen) mit daraus folgender hämatopoetischer Insuffizienz infolge Hypo- oder Aplasie des hämatopoetischen Knochenmarks (27).

Die Knochenmarkverfettung bei der aplastischen Anämie betrifft diffus das gesamte Knochenmark, welches dann MR-tomographisch die Signalintensität des subkutanen Fetts annimmt. Ferner können unter Therapie weitere Signalveränderungen bestehen: Durch multiple Transfusionen kann es zu einer Hämosiderose kommen, welche sich signalfrei auf T1- und T2-gewichteten Aufnahmen darstellt. Bei zunehmender Zellularität des Knochenmarks unter Therapie stellt sich dann ein entsprechender Signalabfall im T1- und Signalanstieg im STIR/T2FS-Bild dar. Neben der Regeneration des hämatopoetischen Knochenmarks führt auch die Entwicklung eines myeloproliferativen Syndroms zu vergleichbaren Veränderungen in der MRT (28).

### **Chemotherapie und Immunsuppression:**

Nach einer Chemotherapie kommt es zu einer vorübergehenden Verminderung der Zellbildung im Knochenmark, was zu einem Absinken der Blutkörperchenzahl führt. Diese progrediente Abnahme des roten Knochenmarks ist mit einer entsprechenden Zunahme des Fettmarks verbunden. Typisch für die Chemotherapie-assoziierte Knochenmarksverfettung ist ein diffus-inhomogenes Verfettungsmuster (29). Auch bestimmte Medikamente die in der Behandlung autoimmuner Erkrankungen eingesetzt werden, können Einfluss auf das blutbildende Knochenmark nehmen und damit auch auf dessen magnetresonanztomographisches Erscheinungsbild. Tierstudien haben gezeigt, dass Methotrexat (MTX) zu einer Zunahmen des Fettgehalts von Knochenmark führen kann (30). Auch für Azathioprin (31) und den

TNF-alpha-Antagonisten Etanercept (32) existieren Fallberichte von schwerwiegender Knochenmarksdepletion, die zu einer Reduktion des hämatopoetischen Knochenmarks geführt haben.

**Radiato:** Die akute Exposition des hämatopoetischen Knochenmarks mit ionisierender Bestrahlung führt initial zu einer Zell- und Gefäßschädigung, die als Ödem sichtbar wird (33). Die Knochenmarksverfettung nach Radiato tritt im Bereich des Bestrahlungsfeldes auf. In der akuten Phase (Tage 1-3) findet sich ein T1-signalarmes, T2-signalreiches Knochenmarködem. In der folgenden Phase (Tage 4-10) können T1-signalreiches und T2-signalarme fokale Hämorrhagien auftreten. Je nach applizierter Dosis kann die Fettmarkkonversion dann frühestens ab Tag 10, manchmal auch erst nach Wochen sichtbar werden (29). Die Fettmarkkonversion ist nach einer Bestrahlung mit <30-40 Gy reversibel, bei mehr als 40 Gy irreversibel (34).

### ***1.3 Spondyloarthritiden und deren Manifestation an den Sakroiliakalgelenken***

#### **1.3.1 Definition der Spondyloarthritiden**

Spondyloarthritiden (SpA) sind entzündlich-rheumatische Erkrankungen, die durch Entzündungen des Achsenskeletts gekennzeichnet sind, welche häufig zu Rückenschmerzen führen. Die gesamte Gruppe der SpA stellt sich heterogen dar mit einigen klinischen und genetischen Gemeinsamkeiten, aber auch mit Überlappungen und Übergängen in verwandte entzündlich-rheumatische Erkrankungen (Abbildung 1). Die Beteiligung des Achsenskeletts und der Sehnenansätze (Enthesen) sowie die Assoziation mit dem MHC Klasse I Antigen HLA-B27 ist charakteristisch für diese Erkrankungsentität (35). Zur Gruppe der Spondyloarthritiden zählen die folgenden Erkrankungen:

- ankylosierende Spondylitis (AS, Morbus Bechterew)
- Psoriasis arthropathica (PsA)
- enteropathische Arthritiden im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

- reaktive Arthritiden
- undifferenzierte Spondyloarthritiden (uSpA)

Die AS gilt als Prototyp aller SpA und stellt gleichzeitig das Endstadium der anderen genannten SpA dar, da diese im Verlauf der Erkrankung in die AS übergehen können.

## Konzept der Spondyloarthritiden (SpA)



Abbildung 1: Konzept der Spondyloarthritiden.

### 1.3.2 Spondyloarthritiden als klinische Entität

#### Erkrankungsbeginn

Die ersten Symptome einer SpA treten im Durchschnitt im 2. bis 3. Lebensjahrzehnt auf (35). In den ersten Jahren stehen Schmerzen an der Wirbelsäule und eine variable extraskeletale Beteiligung im Vordergrund der Beschwerdesymptomatik.

#### Prädisponierende Faktoren

Als Variablen zur Frühdiagnostik kommt die Bestimmung des HLA-B27 Gens und die quantitative Messung von Akute-Phase-Proteinen wie dem C-reaktiven Protein in Betracht.

**HLA-B27:** Der Nachweis des HLA-B27 Gens weist eine gute Sensitivität (83 – 96%) und eine hohe Spezifität (90 – 96%) auf (36).

**CRP und BSG:** Die Bestimmung von CRP und/oder Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) kann zur Abklärung der Verdachtsdiagnose axiale SpA eingesetzt werden, aber nur etwa die Hälfte der Patienten mit axialer SpA weisen erhöhte Spiegel der Entzündungsparameter auf (37, 38). Die Post-Test-Wahrscheinlichkeit eines erhöhten CRP oder der BSG liegt nur bei 12%. Die Sensitivität erhöhter Entzündungszeichen liegt zwischen 38 und 69% und die Spezifität bei 67 – 80% (36).

### **Klinische Symptome der Achsenskelettbeteiligung**

Das führende Hauptsymptom bei Patienten mit einer axialen SpA sind chronische Rückenschmerzen, die länger als 12 Wochen bestehen. Prinzipiell kann die gesamte Wirbelsäule schmerzhaft betroffen sein, vorzugsweise sind aber sakroiliakale vor lumbalen und untere thorakale vor zervikalen und oberen thorakalen Strukturen betroffen. Da ca. 75% der Patienten mit axialer SpA unter einem entzündlichen Rückenschmerz (ERS) leiden, kommt dieser Form des chronischen Rückenschmerzes eine besondere Bedeutung zu (35, 39). Als spezifisches Zeichen einer SpA finden die Symptome des ERS zum ersten Mal 1977 Eingang in die von Calin entwickelten Screening-Kriterien für AS. Neben dem Rückenschmerz ist die zunehmende Steifheit der Wirbelsäule für die Patienten mit axialer SpA von zentraler Bedeutung. Die derzeit gängigste Definition des ERS ist in Abbildung 2 zu finden.

- Alter bei Krankheitsbeginn vor dem 40. Lebensjahr
- Langsamer Beginn
- Besserung bei Bewegung
- keine Besserung in Ruhe
- Nächtliche Schmerzen (mit Besserung durch Aufstehen)

Abbildung 2. Definition des entzündlichen Rückenschmerzes durch ASAS-Experten (Sieper 2009)

### **Klinik der peripheren Gelenkmanifestation**

Patienten mit axialer SpA können zusätzlich zu der axialen Beteiligung an einer

peripheren Arthritis leiden, die sich häufig als asymmetrische Oligoarthritis bevorzugt der unteren Extremität darstellt (35). Dabei werden kleinere Gelenke oft ausgespart. Ca. 30% der Patienten leiden an einer Arthritis oder Enthesitis. Eine Daktylitis tritt seltener auf. Die periphere Arthritis zeigt im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis (RA) weniger häufig einen destruierenden Verlauf (35). Die Entzündung an Sehnenansätzen (Enthesitis) ist pathognomonisch für die Patienten mit axialer SpA, wobei auch wieder die untere Extremität am häufigsten betroffen ist. In der Regel wird die Enthesitis klinisch diagnostiziert, indem die Druckschmerzhaftigkeit eines anatomischen Areals überprüft wird.

### **Typische Begleitphänomene extraskelettal (Auge, Haut, Darm):**

Extraskeletale Manifestationen an den Augen, der Haut und am Darm liegen bei bis zu 40% der Patienten vor (40, 41).

**Augenbeteiligung:** Bei Patienten mit SpA manifestiert sich die Augenbeteiligung in der Regel als akute anteriore Uveitis (AAU) und kommt bei 30 – 40% der AS Patienten vor (41). Die Prävalenz steigt mit der Krankheitsdauer an und ist bei HLA-B27 positiven Patienten am höchsten. Umgekehrt haben Patienten mit einer HLA-B27-assoziierten Uveitis ohne bekannte SpA eine hohe Wahrscheinlichkeit eine Sakroiliitis oder periphere Arthritis zu entwickeln (42). Die AAU ist durch ein schmerzhaftes rotes Auge charakterisiert und tritt meistens akut und unilateral auf (43). Betroffene Patienten berichten von einer Photophobie, verschwommenem Sehen und einer überschießenden Tränenproduktion. Die AAU bildet sich in der Regel nach 1 - 3 Monaten zurück – mit einer deutlichen Tendenz zum Rezidiv in den nächsten Monaten.

**Beteiligung der Haut:** Patienten mit SpA haben nicht selten psoriasiforme Hautläsionen. Bis zu 20% der Patienten mit AS leiden zusätzlich an einer Psoriasis vulgaris (41). Patienten mit Nagelbeteiligung bei Psoriasis haben tendenziell häufiger eine Gelenkentzündung (37).

**Gastrointestinale Beteiligung:** Bis zu 60% der Patienten mit AS zeigen histologische Zeichen einer Darmentzündung (44), oft jedoch ohne klinische Symptome. Ein kleiner Teil dieser Patienten entwickelt mit der Zeit das Vollbild einer

chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn oder eine Colitis ulcerosa) (44). Insgesamt leiden etwa 10% der Patienten mit AS gleichzeitig an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (41). Andererseits gaben 40% der Patienten in einer Schwerpunktambulanz für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen muskuloskeletale Beschwerden an (45).

#### **Selten systemisch betroffene Organsysteme:**

**Herz:** Patienten mit AS können als kardiale Manifestationen Reizleitungsstörungen, eine Aortitis und/oder eine Aorteninsuffizienz entwickeln (46, 47). Die Prävalenz für Reizleitungsstörungen schwankt zwischen 1 - 33% und für die Aorteninsuffizienz zwischen 1 - 10%.

**Lunge:** Restriktive Ventilationsstörungen liegen vornehmlich bei Patienten mit fortgeschrittener AS als Resultat der reduzierten Thoraxbeweglichkeit vor. Zum Teil liegen dabei auch parenchymatöse Veränderungen vor (48-50).

**Niere:** Es gibt Hinweise, dass renale Komplikationen bei Patienten mit AS häufiger als in der Normalpopulation auftreten. Fallserien berichten die Häufigkeit von Nierenkomplikationen bei 5-13% der AS-Patienten (51). Die Häufigkeit von Nierenerkrankungen bei AS-Patienten wurde in einer populationsbasierten Studie mit 3,4% für Männer und 2,1% für Frauen bestimmt und lag damit im Vergleich zur Normalpopulation höher (Männer 2,0%, Frauen 1,6%) (52). Damit liegt das Risiko für AS-Patienten, an einer renalen Komplikation zu erkranken, bei 70% im Vergleich zur Normalpopulation. Die zwei am häufigsten berichteten Nierenkomplikationen sind Amyloidose und renaler Hypertonus (55).

### **1.3.3 Klassifikation der Spondyloarthritiden**

Die Klassifikation verschiedener Erkrankungen innerhalb der Erkrankungsgruppe der Spondyloarthritiden (s. Kapitel 1.3.1) war hinderlich, um Patienten mit entzündlichen Rückenschmerzen frühzeitig einer adäquaten Therapie zuzuführen, da erst auf die Entwicklung struktureller, irreversibler Veränderungen an den Sakroiliakalgelenken gewartet werden musste (37). Innerhalb der ASAS-Expertengruppe wurde deshalb an einer neuen Klassifikation der Spondyloarthritiden gearbeitet, bei der das jeweilige klinische Leitsymptom im Vordergrund steht und das Ausmaß der muskuloskelettalen Schädigung erst in zweiter Linie berücksichtigt wird. So unterscheidet man heute eine axiale Form der Spondyloarthritiden mit dem

Leitsymptom Rückenschmerzen und Morgensteifigkeit der Wirbelsäule und eine periphere Form, bei der Symptome wie Arthritis, Enthesitis oder Daktylitis im Vordergrund stehen (53, 54). Bei der axialen Form der SpA nimmt die Bildgebung der Sakroiliitis mittels Röntgen oder MRT eine zentrale Rolle ein. Dem Schwerpunkt dieser Arbeit entsprechend wird deshalb im folgenden auf die Klassifikation der axialen SpA eingegangen.

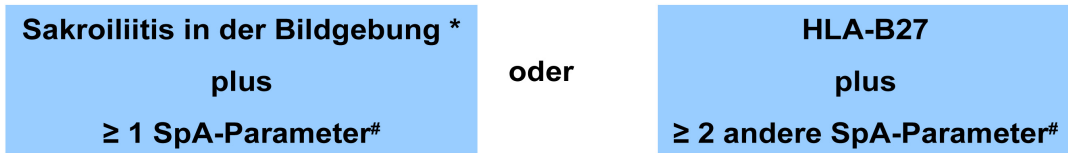
Die axiale SpA kann aufgrund des Nachweises der Sakroiliitis in der Bildgebung oder bei Vorliegen des Histokompatibilitätsantigens HLA-B27 erfolgen (53). Die Bildgebung kann dabei – wie bisher üblich und im Rahmen der modifizierten New-York-Klassifikation für AS definiert (55) – mittels konventioneller Röntgenaufnahme des Beckens erfolgen oder mit Hilfe der Magnetresonanztomographie, wobei beide Verfahren als gleichberechtigt bewertet werden. In der MRT ist der Nachweis aktiver entzündlicher Veränderungen im paraartikulären Knochenmark (Osteitis bzw. Knochenmarködem) verpflichtend, bei der Beurteilung wird jedoch auch auf strukturelle Veränderungen wie Erosionen, Sklerosierungen oder Verfettungen des paraartikulären Knochenmarks geachtet. Zusätzlich zum jeweiligen Schlüsselsymptom, also Nachweis der Sakroiliitis in der Bildgebung bzw. Nachweis von HLA-B27, müssen dann ein bzw. zwei weitere klinische Merkmale vorliegen für die korrekte Klassifikation einer axialen SpA (s. Abbildung 3).

Die genannten Klassifikationskriterien haben insgesamt zu einem besseren Verständnis für die Spondyloarthritis und deren klinische Symptome geführt und die raschere Einleitung einer antientzündlichen Therapie ermöglicht (56). Ferner wurden Strategien entwickelt, um Patienten allgemeinärztlicher oder orthopädischer Sprechstunden gezielt einem rheumatologischen Experten zuweisen zu können (57).



# ASAS Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis (SpA)

Patienten mit chronischen Rückenschmerzen  $\geq 3$  Monate, Symptombeginn vor dem 45. Lebensjahr



#SpA-Parameter

- entzündlicher Rückenschmerz
- periphere Arthritis
- Enthesitis (Ferse)
- Uveitis
- Daktylitis
- Psoriasis
- M. Crohn/ Colitis ulcerosa
- gutes Ansprechen auf NSAR
- positive Familienanamnese für SpA
- HLA-B27
- erhöhtes CRP

\*Sakroiliitis in der Bildgebung:

- Aktive (akute) Entzündung in der MRT, gut vereinbar mit einer SpA-assozierte Sakroiliitis
- Definitive röntgenologische Sakroiliitis (Strukturveränderungen) gemäß den mod. NY-Kriterien

n=649 Patienten mit Rückenschmerzen:

Sensitivität 82,9%, Spezifität: 84.4%

Bildgebung allein:

Sensitivität: 66.2%, Spezifität: 97.3%



Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783 (mit Genehmigung)

Abbildung 3: Klassifikationskriterien der axialen Spondyloarthritis

## 1.3.4 Anatomie der Sakroiliakalgelenke

Das zu den Amphiarthrosen gehörende Sakroiliakalgelenk wird aus dem Os ileum und dem Os sacrum gebildet. Im Einzelnen besteht das Sakroiliakalgelenk aus

- einem iliakalen und sakralen Gelenkknorpel
- einem Gelenkkavum
- einer zottenarmen Synovialmembran
- und einer Gelenkkapsel aus straffen fibrösen Fasern.

Dabei wird die Gelenkkapsel ventral durch die Ligamenta sacroiliaca ventralia, dorsal durch die Ligamenta sacroiliaca interossea und Ligamenta sacroiliaca dorsalia, dem Ligamentum sacrospinale sowie dem Ligamentum sacrotuberale begrenzt. Der sakrale und iliakale Gelenkknorpelanteil unterscheidet sich neben seiner Stärke im Aufbau des Gewebes. Der sakrale Anteil mit einer durchschnittlichen Stärke von drei Millimetern besteht aus hyalinem Knorpel, der iliakale mit durchschnittlich nur einem Millimeter Breite setzt sich aus Hyalin- und Faserknorpel zusammen (5, 58).

Den Sakroiliakalgelenken benachbart befindet sich blutbildendes Knochenmark im Os ilium und Os sacrum, welches im Alterungsprozess einer regulären Konversion in Fettmark unterliegt (59). Dieses stellt sich in der T1-gewichteten Sequenz je nach dem Grad der Verfettung intermediär bis signalreich dar. Die Kortikalis der genannten Knochen stellt sich in allen Sequenzen hypointens dar. Der Gelenkraum selbst ist glatt begrenzt und isointens zur Muskulatur. Der Gelenkknorpel kommt in der T2\*-gewichteten Gradientenechosequenz hyperintens zur Abbildung. Eine bildgebende Separierung der beiden Knorpelanteile ist mit den herkömmlichen MRT-Techniken nur partiell möglich. Die Signalintensitäten der genannten anatomischen Strukturen in T1-gewichteten Sequenzen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Normale Anatomie der Sakroiliakalgelenke in T1-gewichteten Sequenzen

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Signalintensität in T1-gewichteten Sequenzen</b>	<b>Besonderheiten</b>
Gelenkknorpel	intermediär	
Synovialmembran	intermediär	Synovialmembran lässt sich vom Gelenkknorpel nicht differenzieren
Gelenkkapsel	hypointens	
Ventrale / dorsale Bänder	hypointens / signallos	
Kortikaler Knochen	hypointens / signallos	
Knochenmark / spongiöser Knochen	intermediär bis hyperintens	Spongiosabälkchen sind in der Regel nicht separat erkennbar. Die Signalintensität des Knochenmarks ist abhängig von der Zellularität des Knochenmarks.

### 1.3.5 Entzündliche und strukturelle Veränderungen der Sakroiliakgelenke

Die Sakroiliitis ist eine der Hauptmanifestationen der SpA und als solche auch häufig die Ursache für den entzündlichen Rückenschmerz. Deren Nachweis ist in der Regel die Domäne des Röntgenbildes und das Ausmaß der chronisch-strukturellen Zerstörung der SIG wird in den modifizierten New-York-Klassifikationskriterien beschrieben (55). Die dort favorisierte Stadieneinteilung der chronischen Sakroiliitis geht auf einen Vorschlag von Dale zurück (60) und erfolgt anhand einer Röntgen-Beckenübersichtsaufnahme. Diese Stadieneinteilung ist in der Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Grad-Einteilung der Sakroiliitis im Röntgenbild (Dale 1980)

<b>Graduierung</b>	<b>Röntgenologische Veränderungen am Sakroiliakgelenk</b>
Grad 0	Normales Iliosakralgelenk
Grad 1	Verdächtige Veränderungen
Grad 2	Minimale definitive Veränderungen (umschriebene Areale mit Erosionen oder Sklerosierungen ohne Veränderung der Gelenkspaltweite)
Grad 3	Ausgeprägte Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkspalterweiterung/verengung, partielle Ankylosierung
Grad 4	Komplette Ankylose

In Frühstadien der SpA, wie sie heute definiert ist, ist die konventionelle Röntgendiagnostik jedoch ungeeignet, da Übergänge zum Normalbefund fließend sind und für nur gering zerstörte SIG eine große Interobserver-Varianz zu verzeichnen ist (61). Ferner ist bekannt, dass der Phase der strukturellen Alteration der ossären Strukturen der SIG ein Entzündungsstadium vorrausgeht, welches röntgenologisch nicht sichtbar ist und nur mit der Skelettszintigraphie oder der Magnetresonanztomographie detektierbar ist (62, 63).

Die MRT eignet sich aufgrund ihres hohen Weichteilkontrastes insbesondere für die Darstellung von Frühstadien einer Entzündung, ist jedoch auch in der Lage, chronische Erkrankungsstadien und die ossäre Zerstörung der Gelenkfläche zu

dokumentieren. MRT-Befunde, welche im Verlauf einer Sakroiliitis auftreten können, sind in Tabelle 3 abgebildet.

Tabelle 3. Aktive Entzündung und chronisch-strukturelle Läsionen.

<b>Aktive Entzündung</b>	<b>Chronisch-strukturelle Läsionen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paraartikuläre Osteitis (Knochenmarködem)</li> <li>• Kapsulitis</li> <li>• Synovitis / Entzündung im Gelenkspalt</li> <li>• Enthesitis der Ligg. Interossea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erosionen</li> <li>• Sklerosierungen</li> <li>• Knochenmarkverfettungen</li> <li>• Ankylosen</li> </ul>

### 1.3.5.1 Juxtaartikuläre Osteitiden

Juxtaartikuläre Osteitiden, also dem Gelenk benachbarte knochenmarködemäquivalente Signale sind die Charakteristika der aktiven Sakroiliitis. Auf diesen Befund konzentriert sich derzeit die MRT der Sakroiliakalgelenke für Klassifikationszwecke und zur Aktivitätsbestimmung (37, 64). In frühen Erkrankungsstadien finden sich juxtaartikuläre Osteitiden vorwiegend im iliakalen Knochenmark, also an der vulnerablen enthesealen Gelenkseite (65, 66). Bei starker Entzündungsaktivität können diese Veränderungen große, gelenkbenachbarte Anteile von Os ilium und Os sacrum einnehmen.

### 1.3.5.2 Kapsulitis

Die Kapsulitis entspricht der entzündlichen Manifestation an der ventralen oder dorsalen Gelenkkapsel. Da die Gelenkkapsel ventral kontinuierlich in das Periost von Os ilium und Os sacrum übergeht können sich Kapsulitiden weit nach medial und lateral auf das Periost von Os sacrum und Os ilium ausdehnen. Eine destruierende, die Gelenkkapsel überschreitende entzündliche Infiltration der periartikulären Muskulatur wird bei den rheumatischen Formen der Sakroiliitis jedoch nicht beobachtet.

### **1.3.5.3 Synovitis bzw. artikuläre Enthesitis**

Der Begriff der Synovitis ist bei der Sakroiliitis umstritten, da histologisch nur eine sehr schmale Synovialmembran ventral nachweisbar ist (67). MR-tomografisch ist bei florider Sakroiliitis regelmäßig eine vermehrte Kontrastierung des Gelenkraums nach Kontrastmittelgabe nachweisbar. Ursache dafür könnte die Entzündung des iliakalen Faserknorpels sein, welche Enthesen-artig in den Krankheitsprozess eingebunden ist (68).

### **1.3.5.4 Enthesitiden der Ligamenta interossea**

Auch der Nachweis von Enthesitiden der Ligg. Interossea im dorsal der Sakroiliakalgelenke gelegenen Spatium retroarticulare (67) wird bei Sakroiliitis beobachtet (69, 70). MR-tomografisch stellen sich Enthesitiden im Spatium retroarticulare in T1-Wichtung mit einer diffusen Signalmindering dieses fettreichen Bindegewebsraums und der angrenzenden Knochensäume dar, welche in der STIR-Sequenz oder nach Kontrastmittelgabe in fettgesättigter T1-Wichtung mit Signalvermehrungen einhergehen.

### **1.3.5.5 Erosionen**

Erosionen der Sakroiliakalgelenke sind destruierende Kontinuitätsunterbrechungen der Kortikalis. Erosionen können sich im gesamten Gelenkbinnenraum entwickeln. In frühen Krankheitsstadien finden sich Erosionen oft an der iliakalen, faserknorpeltragenden Gelenkseite konzentriert (65, 66). Diese sind zunächst noch als Einzeldefekte erkennbar und stellen sich im weiteren Verlauf durch das Bild einer sog. Perlschnurkette dar. Bei Konfluenz der Erosionen resultieren „Pseudodilatationen“ der Sakroiliakalgelenke.

### **1.3.5.6 Subchondrale Sklerosierungen**

Subchondrale Sklerosierungen treten i.d.R. zuerst im Os ilium auf. Im weiteren Verlauf der Sakroiliitis können sie deutlich an Ausmaß zunehmen und auch am Os sacrum lokalisiert sein. MR-tomografisch sind diese Sklerosierungen als signalarme bandförmige bis landkartenartige juxtaartikuläre Zonen in der nativen T1w TSE-Sequenz ohne Fettsättigung zu erkennen.

### **1.3.5.7 Periartikuläre Knochenmarkverfettungen**

In diesen entzündeten periartikulären Knochenmarkanteilen entstehen durch Veresterung von Fettsäuren (71) periartikuläre Fettakkumulationen. MR-tomografisch sind diese charakterisiert durch erhöhte Signalintensität in T1w Sequenzen. Die Kombination dieses Befundes mit weiteren chronischen Veränderungen der SIG, z.B. Erosionen, erhärtet die Diagnose einer Sakroiliitis. Das alleinige Auftreten von Knochenmarkverfettungen genügt für die Diagnosestellung einer Sakroiliitis nach Meinung der Experten der ASAS-Gruppe nicht. (37, 53).

### **1.3.5.8 Transartikuläre Knochenbrücken und Ankylosen**

Transartikuläre Knochenbrücken sind Ausdruck der Ankylosierung der Sakroiliakalgelenke, also einer echten Knochenneubildung. Zunächst beginnt dieser transartikuläre Ankylosierungsprozess durch korrespondierende – also genau gegenüberliegende – Knochenknospen, welche später zu den transartikulären Knochenbrücken fusionieren können. Im Stadium der Ankylose kann es zu einer vollständigen Substitution des ehemaligen Gelenkraums durch Fettmark kommen. Ankylosierte Gelenke weisen innerhalb dieser Verfettungen signalarme Zonen auf, die den Verlauf des ehemaligen Gelenks nachzeichnen und als Phantomgelenke bezeichnet werden. Innerhalb dieser Phantomgelenke können sich in den Knorpelsequenzen noch Knorpelresiduen nachweisen lassen.

### **1.3.6 Verfettungen des Knochenmarks als neuer Outcome-Parameter**

Es ist seit längerem bekannt, dass im Rahmen von Sakroiliitiden die aktiven entzündlichen Prozesse sich im Verlauf der Erkrankung bzw. unter Therapie in fetthaltige Läsionen konvertieren. Dieser Prozess ist nicht bis zuletzt verstanden, man nimmt aber an, dass Veresterungen von Fettsäuren dabei eine Rolle spielen (71). Schon in den Anfangstagen der Sakroiliitisdiagnostik mittels MRT wurden diese Knochenmarkverfettungen im Rahmen eines Graduierungssystems genutzt (63). Diese Ansätze wurden in der letzten Zeit verfeinert und quadrantenbasierte Scoring-Systeme kamen zum Einsatz (72, 73).

## **1.4 Zusammenfassung der Problemstellung**

Die Magnetresonanztomographie der Sakroiliakalgelenke hat sich als fester Bestandteil in der Diagnostik und der Verlaufsbeurteilung der ankylosierenden Spondylitis (M. Bechterew) und deren Frühform, der axialen Spondyloarthritis, etabliert. Dabei sind in der akuten Phase entzündliche Veränderungen des paraartikulären Knochenmarks, im einzelnen Osteitiden bzw. Knochenmarködeme, als wegweisender Befund einer Sakroiliitis definiert. Im Verlauf der Sakroiliitis treten jedoch strukturelle Knochenveränderungen auf, welche als pathognomonisch für die entzündliche Sakroiliitis gewertet werden, insbesondere Erosionen, subchondrale Sklerosierungen und Ankylosen. Verfettungen des paraartikulären Knochenmarks werden als wegweisender Befund von Sakroiliitiden genannt und im Rahmen von klinischen Studien zur Verlaufsbeobachtung während der Therapie herangezogen. Wenig ist jedoch bekannt über den natürlichen Verlauf dieser Transformationen des blutbildenden Knochenmarks in hämatopoetisch inaktives Fettmark am Sakroiliakalgelenk. Dennoch wird dieser Parameter in MR-tomographischen Scoring-Systemen als Verlaufsparemeter verwendet. Probleme in der Abgrenzung altersbedingter Knochenmarkverfettungen zu krankheitsassoziierten Fetteinlagerungen in das Knochenmark sind dadurch vorprogrammiert. Weitere Unsicherheiten existieren bei der Bewertung sakroiliakaler Gelenkveränderungen im Hinblick auf das Vorkommen von Erosionen, Sklerosierungen und Osteophyten in der Normalpopulation.

## **2 Ziel**

Ziel der Arbeit ist es, die Häufigkeit ossärer chronisch-struktureller Läsionen in der Magnetresonanztomographie wie Knochenmarkverfettungen, Erosionen, Osteophytenbildung und Sklerosierungen an den Sakroiliakalgelenken an einer Patientengruppe ohne sakroiliakale klinische Symptome zu definieren und dabei verschiedene Altersgruppen zu berücksichtigen. Ferner soll untersucht werden, ob geschlechtsspezifische Unterschiede in der Ausprägung der genannten Befunde existieren und ob diese Befunde altersabhängig auftreten.



## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 *Überblick, Studienaufbau und Votum der Ethikkommission***

Es handelt sich um eine retrospektive Studie anonymisierter MRT-Bilddaten.

Sämtliche Patienten des Instituts für Radiologie des Universitätsklinikums Charité erklären bei Großgeräteuntersuchungen ihr Einverständnis für die Speicherung der Untersuchungsdaten und deren wissenschaftlichen Auswertung im Rahmen der entsprechenden Aufklärungsgespräche. Nach Auskunft der zuständigen Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin sind für retrospektive Analysen dieser Art keine Voten der Ethikkommission erforderlich.

Die Deklaration von Helsinki einschließlich ihrer letzten Revision vom Oktober 2013 in Fortaleza, Brasilien, war Grundlage der im folgenden dargestellten Analysen.

### **3.2 *Patientenrecherche***

Aus Archivdaten des radiologischen Bildarchivierungssystems des Instituts für Radiologie des Universitätsklinikums Charité – Campus Mitte – wurden sämtliche MRT-Aufnahmen des Beckens im Untersuchungszeitraum von 2010 bis 2012 identifiziert, welche nicht unter der Fragestellung von pathologischen Veränderungen der Sakroiliakalgelenke angefertigt wurden. Dazu gehören MRT-Untersuchungen des Dünndarms (MR-Sellink), MRT-Untersuchungen der Nieren, MRT-Untersuchungen des gesamten Beckens und MRT-Untersuchungen der Hüftgelenke. Ausgeschlossen wurden demnach MRT-Untersuchungen der Sakroiliakalgelenke und MRT-Untersuchungen des knöchernen Beckens, da diese Untersuchungen per se pathologische Veränderungen in unmittelbarer Nähe der Sakroiliakalgelenke vermuten lassen und die Patienten nicht sämtlich frei von muskuloskelettalen Beschwerden sind.

#### **3.2.1 *Verarbeitung der Bilddaten***

Die Befunde der identifizierten MRT-Untersuchungen wurden im Hinblick auf muskuloskelettale Schmerzen der Lendenwirbelsäule oder des Beckens überprüft und nur MRT-Untersuchungen von beschwerdefreien Patienten einer weiteren Analyse unterzogen.

Patienten-Identifikationsdaten wie Name, Vorname, Geburtsdatum und Identifikationsnummer des Instituts für Radiologie wurden anonymisiert und in einer

Excel-Tabelle gespeichert, so dass keine Rückschlüsse auf die wahre Identität der Patienten mehr möglich war.

### **3.2.2 Erhebung der klinischen Daten**

Neben den Bilddaten wurden klinische Daten der Patienten im medizinischen Dokumentationssystem unserer Klinik recherchiert. Erhoben wurden folgende zuvor als bedeutsam für den Verfettungsgrad des Knochenmarks als bedeutsam identifizierte Einflussfaktoren: Bestrahlung im Bereich von Becken oder lumbaler Wirbelsäule, Osteoporose oder Osteopenie und aktuelle oder vorangegangene Einnahme von Immunsuppressiva. Aufgrund der heterogenen Genauigkeit der Aktenlage wurden diese Faktoren nur binär (ja/nein) erhoben und in einer Excel-Tabelle dokumentiert – auf eine quantitative Messung verzichtet.

Zusätzlich waren folgenden demographische Angaben Bestandteil der Excel-Tabelle: Untersuchungsdatum, Alter der Patienten am Untersuchungstag, untersuchte Region, Geschlecht

### **3.3 Definition von Altersgruppen**

Entsprechend der klinischen Anforderung an die MRT der Sakroiliakalgelenke wurden Altersgruppen definiert, welche separat statistisch betrachtet werden. Diese Gruppierung orientiert sich am Erkrankungsbild der Spondyloarthritiden. Typisch für die Spondyloarthritiden ist das Auftreten eines entzündlichen Rückenschmerzes mit Beginn der Symptome vor dem 45. Lebensjahr. Entsprechend war es wichtig, die Unterscheidung in Patienten vor und nach dem 45. Lebensjahr auch in der Einteilung unserer Patienten vorzunehmen.

Die untersuchten Patienten wurden in sieben Gruppen untergliedert, die in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Aufteilung der Patienten in Altersgruppen

Gruppe	Alter
1	von 15-24 Jahre
2	von 25-34 Jahre
3	von 35-44 Jahre
4	von 45-54 Jahre
5	von 55-64 Jahre
6	von 65-74 Jahre
7	≥ 75

### 3.4 MRT-Sequenzen

Bei allen ausgewerteten MRT-Untersuchungen lagen axiale Aufnahmen in T1-Wichtung des gesamten knöchernen Beckens vor. Dies waren in Abhängigkeit vom Untersuchungsprotokoll T1-gewichtete Turbospineechosequenzen oder T1-gewichtete Gradientenechossequenzen (sog. Fast Low Angle Shot (FLASH)-Sequenz). Alle MRT-Sequenzen wurden mit Magnetresonanztomographen von SIEMENS akquiriert (Somatom Symphony und Somatom Avanto). Die einzelnen Sequenzparameter werden in Tabelle 5 dargestellt.

Bei einigen Untersuchungsprotokollen wurden zusätzliche koronare T1-gewichtete Sequenzen akquiriert. Sofern diese vorlagen wurden diese ebenfalls in die Bewertung mit einbezogen.

Tabelle 5: MRT-Sequenzparameter.

Sequenz	T1w-Spinecho	T1w-FLASH
Repetitionszeit	600 ms	171 ms
Echozeit	22 ms	4 ms
Matrix (Pixel x Pixel)	512 x 448	256 x 256
Field of View	400 mm	300 mm
Schichtdicke	4 mm	5 mm
Dauer (mm:ss)	2:22	1:07
Orientierung	transversal	Transversal
Untersuchungsprotokoll	Hüfte, Becken und Rektum	Sellink, Abdomen und Nieren

### **3.5 Definition der Befunde und Scoring-System**

Die Bewertung der MRT-Aufnahmen orientiert sich an Befundmustern, wie sie bei Patienten mit Spondyloarthritiden auftreten. Insbesondere werden Läsionen berücksichtigt, welche als strukturelle (chronische) Läsionen der Spondyloarthritiden akzeptiert sind und teilweise auch im Rahmen von etablierten Scoring-Systemen beurteilt werden.

Im Einzelnen konzentriert sich die Analyse sakroiliakaler Befundmuster auf die folgenden vier Veränderungen der Sakroiliakgelenke:

- Periartikuläre Knochenmarkverfettungen
- Veränderungen der Gelenkspaltkontur
- Sklerosierungen von subchondralen Knochenabschnitten
- Knöcherne Anbauten an den Gelenkrändern

#### **3.5.1 Periartikuläre Knochenmarkverfettungen**

Periartikuläre Knochenmarkverfettungen werden als Signalsteigerung des Knochenmarks im Vergleich zum hämatopoetisch aktiven Knochenmark definiert, welches sich in T1-gewichteten Sequenzen hypointens bis intermediär darstellt. Als Referenzstandard dient hierzu das Knochenmark des zentralen Os sacrum, also dem Knochenbereich zwischen den Neuroforamina (Abbildung!). Als periartikulär gelten Bereiche, welche in enger anatomischer Lage zur Gelenkoberfläche bzw. der subchondralen Kortikalisplatte stehen. Die Muster der Knochenmarkverfettungen beinhalten neben dem Normalbefund (Scoring-Wert: 0) fleckige Verfettungen, unterteilt in klein- und grobfleckig (Scoring-Werte 1 und 2), bandförmige subchondrale Veränderungen (Scoring-Wert 3), diffuse Verfettungen der Massa lateralis sacralis – hier zeigt das interneuroforaminalale Knochenmark weiterhin die Signalcharakteristik von hämatopoetisch aktivem Knochenmark – (Scoring-Wert 4) und diffuse Knochenmarkverfettungen unter Einbeziehung des interneuroforaminalen Knochenmarks Scoring-Wert 5). Eine Zusammenfassung dieser Wertedefinition findet sich in Tabelle 6.

### **3.5.2 Veränderungen der Gelenkspaltkontur**

Formveränderungen der subchondralen Kortikalislamelle werden anhand des Nachweises der typischen hypointensen linearen Formation bewertet. Augenmerk wird darauf gelegt, nur das knorpeligen Gelenkkompartiment zu beurteilen, also Knochenkonturveränderungen im Spatium retroarticulare (s. Kapitel 1.3.4) nicht zu bewerten. Die normale Knochenkontur ist glatt begrenzt und als kontinuierliche hypointense Linie sichtbar (Scoring-Wert 0). Ist diese durchgängige Knochenkontur nicht erhalten und partiell irregulär bzw. besteht der Verdacht auf kleinere Erosionen, so wird ein Scoring-Wert von 1 zugeordnet. Erosionen der Sakroiliakalgelenke sind destruierende Kontinuitätsunterbrechungen der Kortikalis, welche eine eindeutige Unterbrechung der hypointensen Kortikalislinie zeigt (Scoring-Wert 2). Die partielle oder vollständige Ankylose der Sakroiliakalgelenke, welche durch das vollständige Fehlen der signallosen Kortikalislinie charakterisiert ist, wird mit dem Scoring-Wert 3 bewertet. Die Knochenkonturveränderungen müssen auf mindestens einer Schicht sichtbar sein. Eine Übersicht dieser Definitionen ist in Tabelle 6 zu finden.

### **3.5.3 Sklerosierungen von subchondralen Knochenabschnitten**

Die Breite der subchondralen Knochenlamelle passt sich der anatomischen Belastung an und ändert sich im Rahmen von Krankheitsprozessen. Die normale Kortikalis stellt sich signallos dar und weist eine Dicke von nicht mehr als 2 mm auf. Diese kann jedoch auch physiologisch auf bis zu 5 mm dick sein, insbesondere ventral und kaudal. Entsprechend werden Kortikalisdicken bis 5 mm als normal betrachtet (Scoring-Wert 0). Verbeerungen der Kortikalis über 5 mm werden als pathologische Sklerosierung des Knochens bewertet und bei einer Dicke bis 10 mm mit dem Scoring-Wert 1 und größer als 10 mm mit dem Scoring-Wert 2 kodiert (Tabelle 6).

### **3.5.4 Knöcherne Anbauten an den Gelenkrändern**

Den ventralen Abschluß des Sakroiliakalgelenkes bildet die Gelenkkapsel. Dies ist auch der Prädilektionsort für osteophytäre Anbauten im Rahmen von degenerativen Prozessen. Der Normalbefund besteht in der Fortsetzung der ventralen Kortikalis des Os ilium auf gleichem Niveau wie die ventrale Kortikalis des Os sacrum (Scoring-Wert 0). Weist einer der beiden artikulierenden Knochen eine Ausziehung nach

ventral aus, so wird diese als Osteophyt gewertet. Diese kann fibrös und damit hypointens bzw. knöchern transformiert und damit von intermediärer bzw. signalreicher Signalintensität sein. Diese Knochenanbauten werden bei einer Länge bis zu 5 mm mit dem Scoring-Wert 1, darüber hinaus mit dem Scoring-Wert 2 beurteilt. Kommt es zur Überbrückung zwischen dem Os ilium und Os sacrum durch Knochenanbauten, so wird der Scoring-Wert 3 kodiert (Tabelle 6).

Tabelle 6: Scoring-System

Scoring-Wert	Verfettung	Gelenkspaltkontur	Sklerose	Osteophyten
0	normal	normal	normal (bis 5 mm Kortikalisbreite)	normal
1	kleinfleckig (max. 1 cm)	irregulär/fraglich erosiv	verbreiterte Kortikalis >5 mm	bis 5 mm
2	grobleckig (1-2,5 cm)	erosiv	Verbreiterte Kortikalis >10 mm	>5 mm
3	bandförmig	Ankylose		Überbrückung
4	flächig lateral			
5	flächig komplett			

### 3.6 Atlas der MRT-Befunde

Ein Atlas von MRT-Aufnahmen wurde erstellt, welcher die verschiedenen Ausprägungen der im Kapitel 3.5 beschriebenen MRT-Befunde darstellt. Dieser Atlas soll das rasche Erlernen der entwickelten MRT-Scoringmethode auch durch Ungeübte ermöglichen und eine hohe Übereinstimmung zwischen verschiedenen Bewertern (geringe Interreadervarianz) gewährleisten. Für die Erstellung der Bildbeispiele wurden MRT-Untersuchungen des Beckens, der Hüftgelenke, des gesamten Beckens, der Nieren oder des Dünndarms aus dem Jahr 2009 gescreent und im Konsensusverfahren jeweils zwei typische Bildbeispiele selektiert. Diese Bildbeispiele standen in Form einer Powerpoint-Datei während der individuellen Befundungssessions zur Verfügung und sind in Auszügen im Ergebnisteil, Kapitel 4.3 wiedergegeben.

### **3.7 Ablauf der MRT-Beurteilung**

Die MRT-Aufnahmen wurden mit einem Anonymisierungsschlüssel verblindet. Diese MRT-Datensätze wurden an einer Workstation Centricity RA1000 (Hersteller: General Electric, Barrington, IL, USA) beurteilt. Alle Untersuchungen wurden von einer Radiologin mit 5 Jahren Berufserfahrung sowie 3 Jahren Training in muskuloskelettaler Radiologie bewertet. Vor dem Beginn der Auswertung fand eine Trainingssitzung mit einem erfahrenen Muskuloskelettradiologen (15 Jahre Berufserfahrung) statt, in deren Rahmen 20 MRT-Untersuchungen, welche nicht Bestandteil der untersuchten Patientenpopulation waren, gemeinsam befundet und diskutiert wurden. Zusätzlich wurde ein Atlas mit Bildbeispielen (s. Abbildungen 4–7) zu den definierten Scoring-Werten erstellt, welcher im Verlauf der Bewertung zu Rate gezogen werden konnte.

Der Erfolg der Trainingssitzung wurde durch das unabhängige Beurteilen von 58 MRT- Untersuchungen sowohl durch die Primärbeurteilerin als auch den supervidierenden Sekundärbeurteiler überprüft.

### **3.8 Statistische Auswertung**

Deskriptive Statistiken und Diagramme wurden mit IBM SPSS Statistics erstellt (IBM Corp., New York, NY, USA, Version 22.0.0.0). Die deskriptive Analyse beinhaltete die Berechnung von prozentualen Häufigkeiten der Patientencharakteristika. Eine Aufstellung von Verfettungsmustern pro Altersgruppe, getrennt für männliche und weibliche Patienten wurde angefertigt. Summenscores der Verfettungsratings wurden berechnet, als Wert für das Ausmaß der Knochenmarksverfettung. Hierzu wurden die Scoringwerte der vier pro Patient ausgewerteten Regionen (jeweils Sakrum und Ilium beidseits) addiert, was einen Wert zwischen 0 und 20 ergab.

Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurden berechnet um den Zusammenhang zwischen Grad der Verfettung und Alter zu untersuchen. Patienten mit Summenscores von  $\geq 3$  wurden als insgesamt positiv für Knochenmarksverfettung erachtet. Patienten mit einem Wert von 2 auf einer oder beiden Seiten in der Kategorie Gelenkspalveränderungen wurden als insgesamt positiv für Erosionen erachtet. Patienten mit einem Score  $\geq 1$  in den Kategorien Sklerose bzw. Osteophyten wurden als positiv in den entsprechenden Kategorien definiert. Zur Überprüfung eines signifikanten Trends der Merkmalausprägung wurde der Jonckheere-Terpstra-Trend-Test verwendet.

Subgruppen für die weitere Analyse wurden wie folgt definiert: Bestrahlung, Immunsuppression, hämatologische Erkrankungen, Osteoporose und Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer entzündlichen Darmerkrankung (in diesem Kontext definiert als Patienten die eine dedizierte Untersuchung des Darms (MRT Sellink) erhalten haben. T-Tests für unverbundene Stichproben wurden verwendet um Unterschiede im durchschnittlichem Verfettungsgrad zwischen Subgruppen zu vergleichen. Zur Detektion eines Trends zwischen nominalen Daten (klinische Einflussfaktoren) und des Ausmaßes des Knochenmarksverfettung wurde Kendall's Tau-c Test angewendet. Die Reliabilitätsanalyse und Ermittlung der Übereinstimmung zwischen den Readern wurde mittels Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC(2,3)) (74) durchgeführt. P-Werte kleiner 0,05 wurden als signifikant bewertet.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 *Patientenpopulation*

Insgesamt wurden 485 Patienten für den Studieneinschluss identifiziert, die im Institut für Radiologie der Charité Campus Mitte, zwischen 2010 und 2012 ein MRT der Beckenregion erhielten. Patienten mit fehlenden oder unvollständigen klinischen Daten (n=31) wurden von der weiteren Analyse exkludiert, was eine Gesamtpatientenzahl von 454 ergab. Die Patientenzahl und Geschlechtsverteilung der Gesamtpopulation sind in der Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Übersicht Patientenpopulation.

Gruppe	Alter [Jahre]	Patientenzahl	Geschlecht [n, %]	
			weiblich	männlich
1	15-24	38	21 (55%)	17 (45%)
2	25-34	50	33 (66%)	17 (43%)
3	35-44	74	28 (38%)	46 (62%)
4	45-54	75	39 (52%)	36 (48%)
5	55-64	64	34 (53%)	30 (47%)
6	65-74	99	43 (43%)	56 (57%)
7	≥ 75	54	23 (43%)	31 (57%)
Insgesamt		454	221	233 (52%)

### 4.2 *MRT-Protokolle*

Da für diese Studie auf die im Rahmen der Routine Diagnostik akquirierten Bilder zurückgegriffen wurde, setzt sich der Datensatz aus Untersuchungen unterschiedlicher Indikationen und Regionen zusammen. Eine Aufstellung dieser Untersuchungen soll hier gegeben werden. Die Mehrheit der MRT-Datensätze waren kombinierte MRTs von Abdomen und Becken (n=309; 63,7%), gefolgt von Untersuchungen des Darms/MRTs nach Sellink (n=125; 27,5%) und Untersuchungen der Hüftgelenke (n=17; 3,7%). Eine deutlich kleinere Minderheit der Untersuchungen waren MRTs von Rektum, Prostata und Nieren mit jeweils einer Untersuchung (0,2%).

### 4.3 Atlas der MRT-Befunde

Ein Atlas der verschiedenen Ausprägungsgrade der morphologischen Merkmale wurde erstellt. Diese Beispiele lagen während des Scorings jederzeit in Form einer Powerpoint-Datei zur Verfügung. Die Beispiele sind in den Abbildungen 4 bis 7 wiedergegeben.

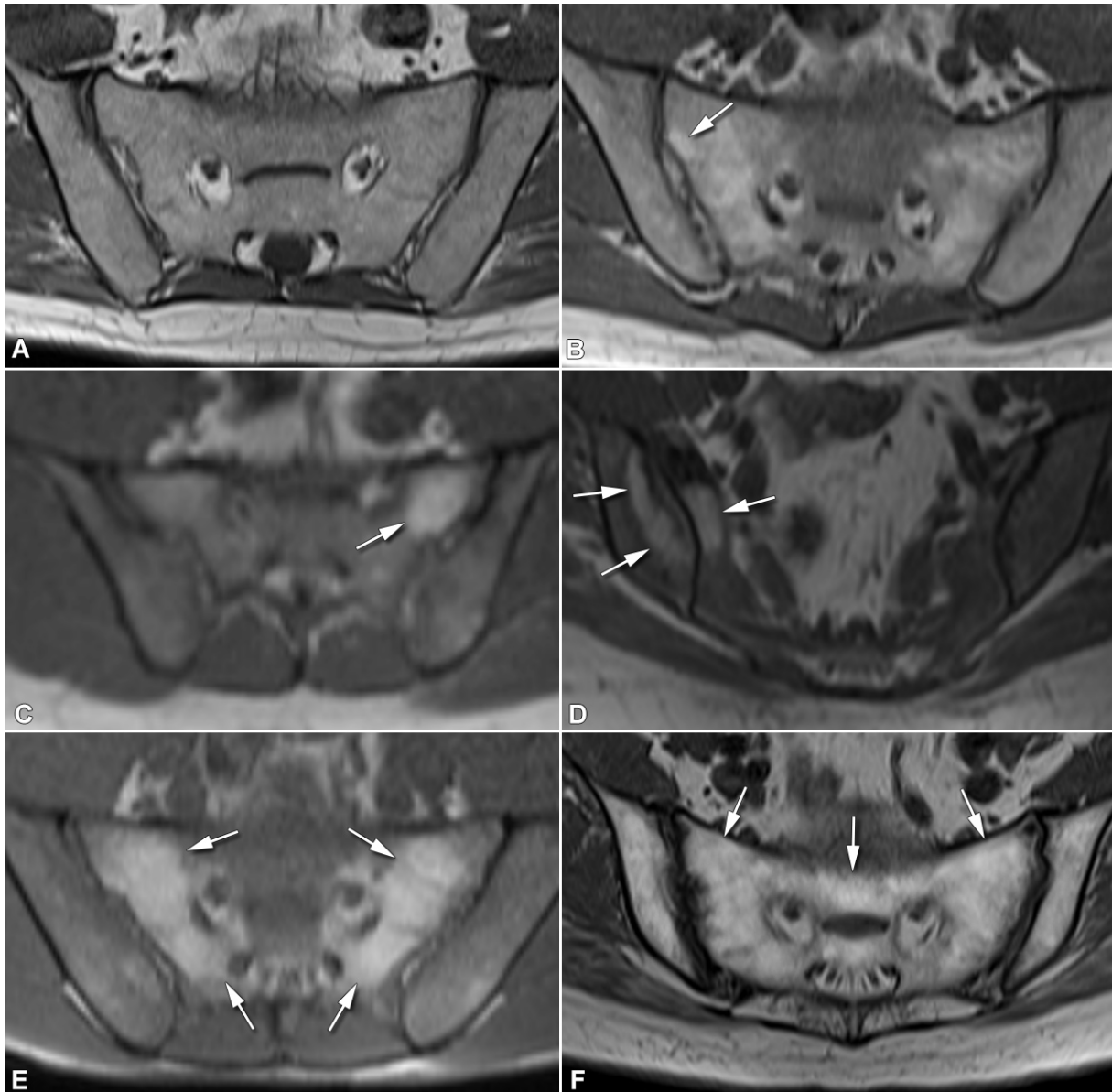


Abbildung 4. Scoring-Merkmale 0-5 der Knochenmarkverfettung.

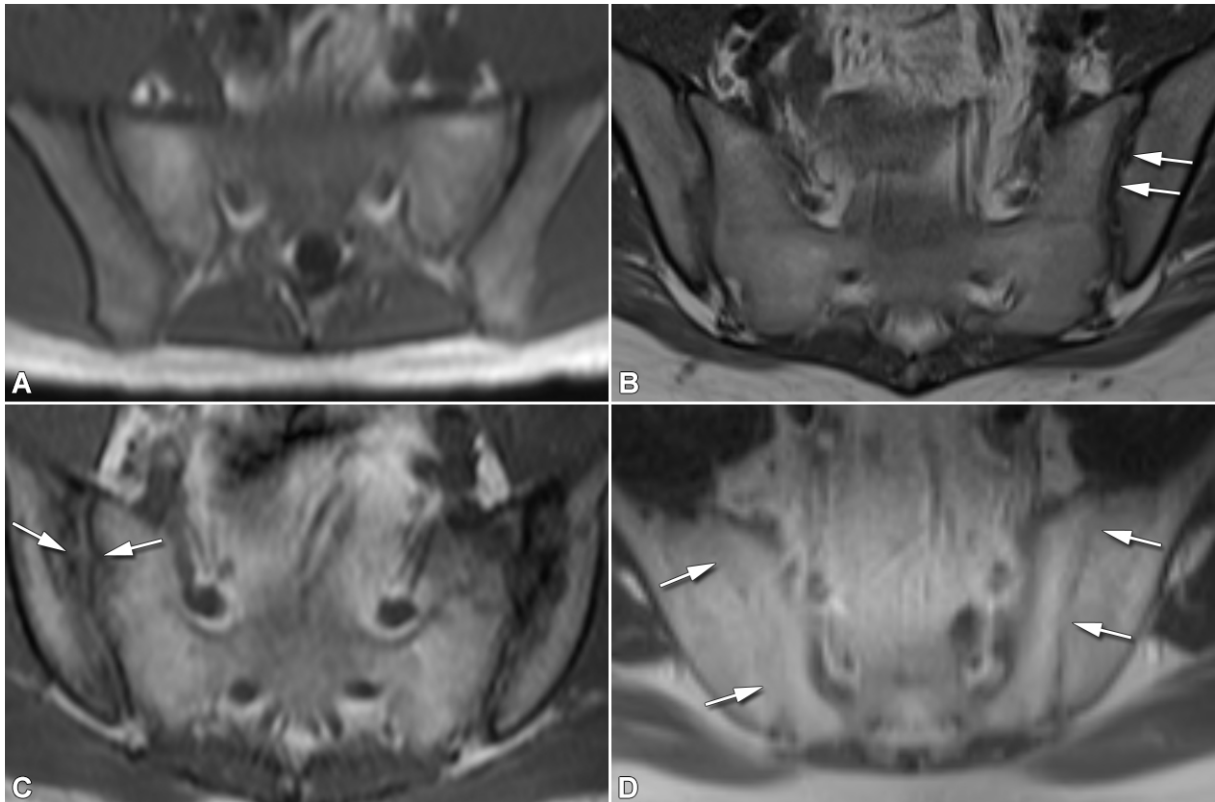


Abbildung 5. Scoring-Merkmale 0-3 der Gelenkspaltveränderungen.

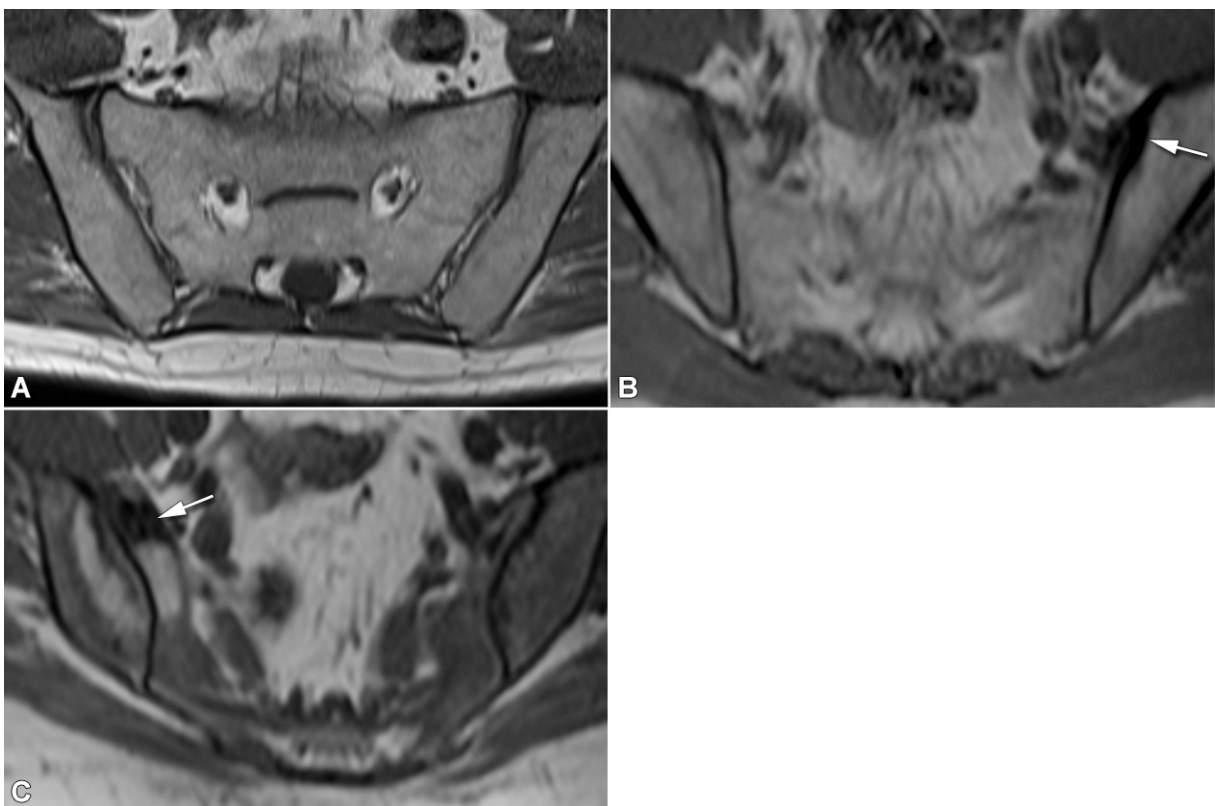


Abbildung 6. Scoring-Merkmale 0-2 der subchondralen Sklerose.

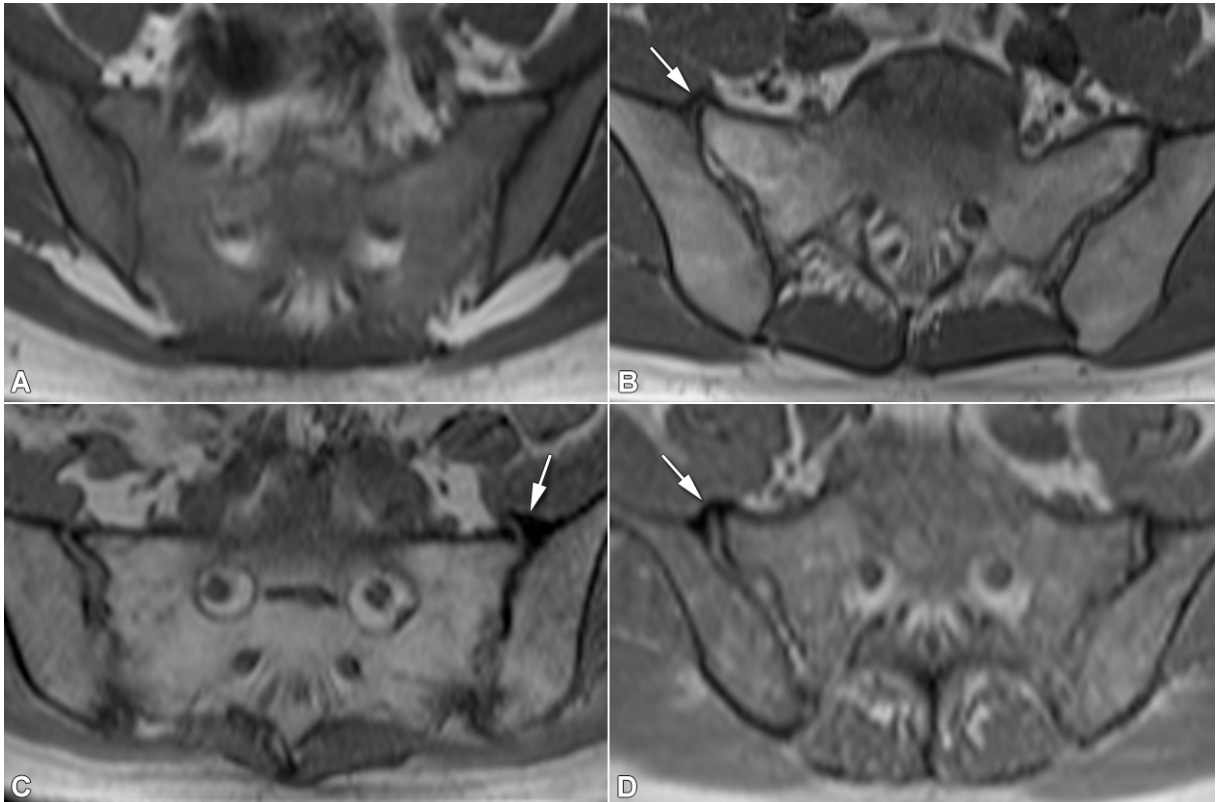


Abbildung 7. Scoring-Merkmale 0-3 der osteophytären Anbauten.

#### **4.4 Validierung des MRT-Scoring-Systems**

Zur Überprüfung der Validität und internen Konsistenz des Scorings wurden die Übereinstimmung zwischen dem Hauptreader (HE) und dem Expertenreader (KGH) mithilfe von Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) errechnet. Die Ergebnisse für die einzelnen Kategorien sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 8) dargestellt. Alle errechneten ICCs waren statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 8. Intraklassenkorrelationskoeffizienten.

<b>Kategorie</b>	<b>Intraclass Correlation</b>	<b>95% Confidence Interval</b>
Gelenkspalt	0,81	0,72 – 0,87
Sklerose	0,83	0,74 – 0,88
Osteophyten	0,84	0,76 – 0,89
Verfettung	0,96	0,95 – 0,97

Hieraus ergab sich im Mittel eine als gut zu bewertende (74) Interreaderreliabilität von 0,86.

#### **4.5 MRT-Merkmale**

Im Folgenden soll detailliert die Verteilung aller im Rahmen des Scoring untersuchten MRT-Merkmale dargestellt werden.

##### **4.5.1 Fettmetaplasie**

Insgesamt war Knochenmarksverfettung ein häufiger Befund und konnte bei 50,6% der Patienten < 45 Jahren und bei 94,4% der Patienten  $\geq$  75 Jahren festgestellt werden. Eine detaillierte Aufstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der Unterschiedlichen Verfettungsmuster, getrennt für Männer und Frauen und separat für Sakrum und Ilium kann der Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9. Verfettungsmuster pro Knochen und Altersgruppe

		Frauen Altersgruppen [Jahre]							Männer Altersgruppen [Jahre]						
		15-24 n=33	25-34 n=33	35-44 n=28	45-54 n=39	55-64 n=34	65-74 n=43	≥75 n=23	15-24 n=17	25-34 n=17	35-44 n=46	45-54 n=36	55-64 n=30	65-74 n=56	≥75 n=31
Ilium Häufigkeit Score [n, %]	0	18 (86%)	23 (70%)	14 (50%)	12 (31%)	8 (24%)	5 (12%)	2 (9%)	16 (94%)	9 (53%)	15 (33%)	17 (47%)	13 (43%)	8 (14%)	1 (3%)
	1	1 (5%)	5 (15%)	11 (39%)	17 (44%)	16 (47%)	8 (19%)	5 (22%)	1 (6%)	5 (29%)	22 (48%)	10 (28%)	10 (33%)	20 (36%)	10 (32%)
	2	2 (10%)	4 (12%)	1 (4%)	6 (15%)	5 (15%)	15 (35%)	6 (26%)	0	3 (18%)	4 (9%)	4 (11%)	3 (10%)	17 (30%)	12 (39%)
	3	0	0	0	1 (3%)	0	0	0	0	0	3 (7%)	1 (3%)	0	0	0
	4	0	1 (3%)	2 (7%)	3 (8%)	5 (15%)	6 (14%)	6 (26%)	0	0	2 (4%)	4 (11%)	4 (13%)	9 (16%)	5 (16%)
	5	0	0	0	0	0	9 (21%)	4 (17%)	0	0	0	0	0	2 (4%)	3 (10%)
Sakrum FHäufigkeit Score [n, %]	0	14 (67%)	16 (48%)	10 (36%)	6 (15%)	4 (12%)	4 (9%)	2 (9%)	16 (94%)	4 (24%)	7 (15%)	11 (31%)	7 (23%)	4 (7%)	1 (3%)
	1	2 (10%)	6 (18%)	8 (29%)	11 (28%)	9 (26%)	3 (7%)	1 (4%)	1 (6%)	4 (24%)	10 (22%)	5 (14%)	7 (23%)	9 (16%)	1 (3%)
	2	2 (10%)	10 (30%)	7 (25%)	14 (36%)	13 (38%)	9 (21%)	3 (13%)	0	9 (53%)	15 (33%)	12 (33%)	9 (30%)	12 (21%)	7 (23%)
	3	0	0	0	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3%)	0	0
	4	0	1 (3%)	3 (11%)	7 (18%)	8 (24%)	18 (42%)	14 (61%)	0	0	14 (30%)	8 (22%)	6 (20%)	28 (50%)	19 (61%)
	5	0	0	0	0	0	9 (21%)	3 (13%)	0	0	0	0	0	3 (5%)	3 (10%)
<b>Summenscore [Mittelwert, SD]</b>		1,4 ±2.5	2,8 ±3.6	3,8 ±4.2	5,7 ±4.3	6,6 ±4.9	11,2 ±6.3	12,0 ±5.9	0,3 ±1.2	3,7 ±2.7	5,9 ±4.1	5,2 ±5.1	5,5 ±5.2	9,2 ±5.1	11,2 ±4.8
<b>Anzahl positive Pat.</b>		4 (19%)	14 (42%)	16 (57%)	30 (77%)	27 (79%)	38 (88%)	21 (91%)	1 (6%)	11 (65%)	36 (78%)	23 (64%)	20 (67%)	51 (91%)	30 (97%)

Dieser Aufstellung kann entnommen werden, dass fokale (Score 1) und fleckige (Score 2) Verfettungsmuster vornehmlich bei jungen Patienten (< 45 Jahren) zu beobachten, während ältere Patienten eher konfluierende (Score 4) und extensive (Score 5) Muster zeigten. Doch nicht nur die Häufigkeit, sondern auch das Ausmaß der Verfettung nahm mit dem Alter zu. Der durchschnittliche Summenscore für Verfettung betrug in Patienten  $\leq 24$  Jahren 0,89 (SD: 2,08) und stieg auf bis zu 11,56 (SD: 5,29) in Patienten  $\geq 75$ . Eine graphische Darstellung dieses Trends ist der folgenden Abbildung (Abbildung 8) zu entnehmen.

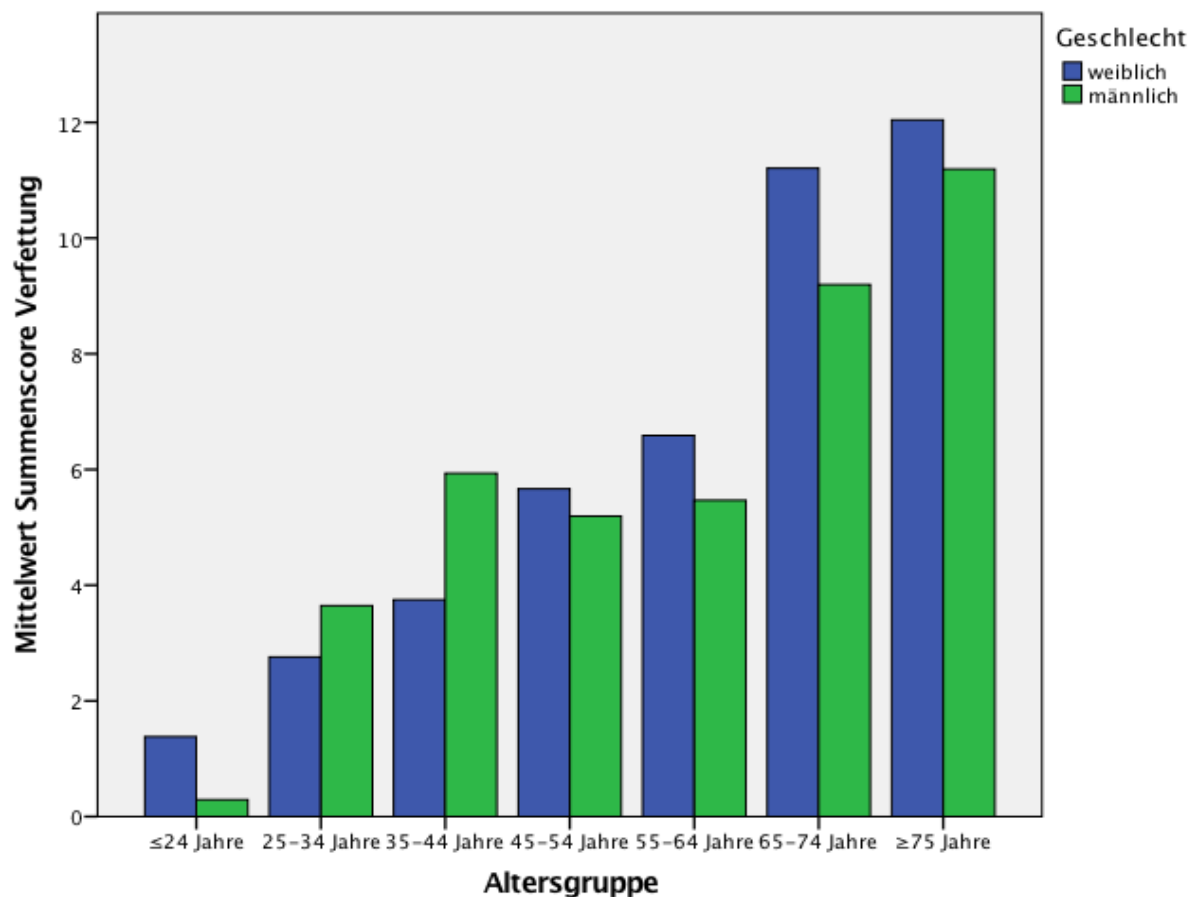


Abbildung 8. Summenscore Verfettung pro Altersgruppe.

Die Korrelation zwischen Ausmaß der Verfettung und Alter war moderat aber signifikant bei einem Pearson  $r$  von 0,55 ( $p < 0,001$ ). Der Jonckheere-Terpstra-Test bestätigte, dass Verfettung zwischen den Altersgruppen nicht gleich verteilt, jedoch unabhängig vom Geschlecht war ( $p < 0,001$ ).

## 4.5.2 Strukturelle Läsionen

Strukturelle Läsionen, also Sklerose, Erosionen und Osteophyten waren insgesamt seltener als Knochenmarksverfettung. Eine Ankylose konnte in keinem der Patienten unseres Kollektivs nachgewiesen werden. Die Häufigkeiten struktureller Läsionen ist in der Tabelle 10 aufgetragen.

Tabelle 10. Häufigkeit struktureller Läsionen.

Alter [Jahre]	Anzahl Patienten	Sklerose	Erosionen	Osteophyten
15-24	38	1 (3%)	1 (3%)	0 (0%)
25-34	50	6 (12%)	0 (0%)	7 (14%)
35-44	74	9 (12%)	0 (0%)	26 (35%)
45-54	75	9 (12%)	5 (7%)	21 (28%)
55-64	64	5 (8%)	1 (2%)	29 (45%)
65-74	99	22 (22%)	3 (3%)	54 (55%)
≥75	54	10 (19%)	2 (4%)	31 (57%)
<b>Gesamt</b>	<b>454</b>	<b>62 (14%)</b>	<b>12 (3%)</b>	<b>168 (37%)</b>

In der Altersgruppe < 45 Jahre zeigten 10,0%, 0,6% und 20,0% der Patienten Sklerose, Erosionen und Osteophyten. Osteophyten wurden in weiblichen Probanden deutlich seltener als in männlichen beobachtet: 24,9% vs. 48,5%,  $p < 0,001$ . Die Häufigkeiten von Sklerose (Frauen: 16,3%, Männer: 11,2%;  $p = 0,133$ ) und Erosionen (Frauen: 4,1%, Männer: 1,3%;  $p = 0,081$ ) deuten auf einen geringgradige Prädilektion für weibliche Patienten hin – diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.



## **4.6 Patientensubgruppen und klinische Faktoren**

Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt werden.

### **4.6.1 Bestrahlung**

Insgesamt hatten 48 Patienten unseres Kollektivs eine Bestrahlung erhalten. Die durchschnittlichen Summenscores für Verfettung betrugen 10,30 (SD 5,60) bei bestrahlten Patienten und 6,12 (SD 5,52) bei allen anderen Patienten – dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Patienten, die eine Bestrahlung erhalten hatten, wiesen jedoch auch ein signifikant höheres durchschnittliches Alter als Patienten ohne Bestrahlung in der Vorgeschichte auf (62,33 vs. 51,72 Jahre,  $p < 0,001$ ). Kendalls Tau-c zeigte eine vernachlässigbare Assoziation von 0,157 ( $p < 0,001$ ) zwischen Bestrahlung und Ausmaß der Knochenmarksverfettung.

### **4.6.2 Immunsuppression**

Insgesamt erhielten 222 Patienten in unserem Kollektiv eine immunsupprimierende Therapie. Patienten mit und ohne Immunsuppressiva hatten ein ähnliches durchschnittliches Alter (51,95 Jahre vs. 53,70 Jahre;  $p = 0,703$ ). Der Zusammenhang zwischen Immunsuppression und Knochenmarksverfettung war schwach und nicht signifikant: Kendalls Tau-c 0,022,  $p = 0,703$ .

### **4.6.3 Osteoporose**

In unserem Kollektiv konnten 31 Patienten mit Osteoporose identifiziert werden. Diese Patienten zeigten einen signifikant niedrigeren durchschnittlichen Summenscores für Verfettung als ihre nicht erkrankten Kontrollen: 6,34 (SD 5,59) vs. 11,29 (SD 5,41). Der Assoziationsgrad zwischen Osteoporose und Knochenmarksverfettung war extrem niedrig bei einem Kendalls Tau-c von 0,09 ( $p < 0,001$ ). Patienten mit Osteoporose waren im Durchschnitt mit 52,28 Jahren signifikant jünger als Patienten ohne Osteoporose, die im Durchschnitt 64,43 Jahre waren ( $p < 0,001$ ).

#### **4.6.4 Entzündliche Darmerkrankung**

Teile der Studienpopulation wurden einer gezielten MRT-Untersuchung bei V.a. chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) unterzogen (z.B. MRT-Sellink). Die Gruppe umfasste 125 Patienten. Die Häufigkeit von Sklerose (14% in den mittels Sellink untersuchten Patienten und allen anderen) und Erosionen (4% bei Sellink Patienten vs. 2% bei allen anderen Patienten) war nicht höher in dieser Subgruppe. Knochenmarksverfettung hingegen war sowohl weniger häufig (61% vs. 75%,  $p=0,005$ ) als auch weniger ausgeprägt im Sinne von niedrigeren durchschnittlichen Summenscores (4,69 vs. 7,28,  $p<0,001$ ).

## **5 Diskussion**

### **5.1 *Zusammenfassung Zielstellung und grobe Ergebnisse***

Ziel der Arbeit war die Analyse struktureller Veränderungen der Sakroiliakalgelenke bei Patienten ohne entzündlich-rheumatische Beschwerden und deren Häufigkeit in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Untersuchungen mit ähnlicher Fragestellung an einem größeren Patientenkollektiv sind derzeit nicht bekannt. Die Bedeutung der hier dargestellten Analysen ergibt sich aus aktuellen Therapiestudien der Rheumatologie zur Wirksamkeit pharmakologischer Substanzen, denen auch ein Einfluß auf den Verlauf von strukturellen, knöchernen Veränderungen der Sakroiliakalgelenke zugeschrieben wird. Die Übergänge der dort beschriebenen pathologischen Veränderungen zum Normalbefund, insbesondere im Alter ab 45 Jahren, sind dabei fließend. Im Folgenden wird auf einige Aspekte besonders eingegangen.

### **5.2 *Periartikuläre Knochenmarkverfettungen***

Seit den Anfängen der Sakroiliitisdiagnostik mittels MRT ist die vermehrte Ablagerung von reinem Fettmark in Nachbarschaft der Sakroiliakalgelenke ein ergänzendes MR-morphologisches Kriterium der Erkrankung im chronischen, also späteren Stadium (63, 75-77). Dabei ging es zunächst um die bessere Beschreibung der knöchernen Zerstörungen der Sakroiliakalgelenke bei ankylosierender Spondylitis, ohne ionisierende Strahlung anwenden zu müssen wie bei der Computertomographie der Sakroiliakalgelenke (78, 79). Dabei wurden diese Knochenmarkverfettungen schon früh Veresterungsprozessen von Fettsäuren im Knochenmark zugeschrieben (71). Erst später wurden diese Fettablagerungen, welche sich nur in der MRT darstellen, auch im Rahmen von Therapiestudien beurteilt. Dabei zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Knochenmarkverfettungen bei wirksamer pharmakologischer Therapie (80-82).

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Transformation von blutbildendem Knochenmark in hämatopoetisch inaktives, fettreiches Mark graduell abläuft und sich ein signifikanter Trend über alle Altersgruppen hinweg zeigt. In der für die Fragestellung besonders interessanten Altersgruppe von Patienten  $\leq 45$  Jahren treten nach unseren Analysen in bis zu 59% der Fälle auf. Daraus ergibt sich

die Notwendigkeit, Veränderungen des Fettgehalts in den periartikulären Regionen der Sakroiliakalgelenke, die einer axialen Spondyloarthritis zugeschrieben werden, exakter zu definieren als bisher, da sich breite Überlappungen mit dem physiologischen Verfettungsmuster zeigen. Knochenmarkverfettungen beginnen mit kleinfleckigen Veränderungen periartikulär und gehen im Verlauf zu Veränderungen mit größeren Flecken und konfluierendem Charakter über.

Signifikante Geschlechtsunterschiede konnten nur in Altersgruppe 3 (35-44jährige Patienten) und in Gruppe 6 (älter als 65jährige Patienten) nachgewiesen werden. Die klinische Relevanz dieser Aussage muss eher gering eingestuft werden und im Vergleich aller Patienten bestehen keine signifikanten Geschlechtsunterschiede der Knochenmarkverfettung.

Bereits 1995 wurden Alters- und Geschlechtsunterschiede des Knochenmarks des Os sacrum untersucht (83). Dabei wurden 42 beschwerdefreie Personen im Alter zwischen 17 bis 42 Jahren eingeschlossen und männliche und weibliche Probanden waren gleichverteilt. Jeweils auf einer Drei-Punkte-Skala wurde die Signalintensität von Fettmark als auch hämatopoetisch aktivem Knochenmark beurteilt. Ferner wurde die Homogenität bzw. Inhomogenität der Darstellung von Fettmark bewertet. Im Ergebnis ließ sich eine Altersabhängigkeit der Fettmarkverteilung nicht darstellen. Eine heterogene Verteilung des Fettmarks ließ sich insbesondere in den Massae laterales sacrales feststellen, wobei unter den eingeschlossenen Probanden auch hier keine signifikanten Geschlechtsunterschiede des Ausprägungsgrades der Knochenmarkverfettung gezeigt werden konnten.

### **5.3 Erosionen**

Erosionen sind zentrale Befunde der überwiegenden Mehrheit der Arthritiden und werden in der Regel als definitiver Beweis einer solchen Bewertet. Speziell bei der Frage der Manifestation einer Sakroiliitis wird dem Nachweis einer Erosion eine große Bedeutung beigemessen, unter Berücksichtigung des klinischen Kontexts. In unserer Analyse konzentrierten wir uns auf definitive erosive Befunde, werteten also Konturunregelmäßigkeiten als Normalbefund. Definitive Erosionen waren nur in 0,6% der Fälle in der Altergruppe unter 45 Jahren nachweisbar. Die Frequenz der

Erosionen stieg im späteren Alter nicht dramatisch an und betrug 3% für die gesamte untersuchte Population.

Die ausgewerteten MRT-Untersuchungen waren nicht primär für die Darstellung der Sakroiliakgelenke optimiert und Schichtdicken von 4 oder 5 mm waren die Regel. Ausserdem wurden axiale bzw. koronare Schichten analysiert und nicht schräg koronare Schichten, wie das von etablierten Fachgesellschaften empfohlen wird (76). Diese Einschränkung muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, da kleinere Befunde dem Nachweis entgangen sein können. Selbst bei dedizierten MRT-Untersuchungen der Sakroiliakgelenke ist der korrekte Nachweis von Erosionen in T1-gewichteten Sequenzen eine Herausforderung (72).

#### **5.4 Sklerosierungen und Osteophyten**

In der Gruppe der Patienten von 45 Jahren oder jünger traten paraartikuläre Sklerosierungen in 10% der Fälle und Osteophyten in 20% der Fälle auf. Diese Prävalenzen erhöhten sich mit zunehmendem Alter weiter. In der Gruppe der über 75-jährigen Patienten waren Sklerosierungen dann in 18,5% und Osteophyten in 57% der Fälle nachweisbar.

Die genannten Ergebnisse decken sich mit kürzlich publizierten Analysen von CT-Datensätzen von beschwerdefreien Patienten (84). Hier waren degenerative Veränderungen der SIG in bis zu 65% der Fälle nachgewiesen worden.

#### **5.5 Einfluss externer Faktoren**

Untersucht wurden keine gesunden Probanden, sondern es wurde eine hospitalisierte Patientenpopulation ohne bekannte rheumatische Erkrankungen und ohne Hinweise auf tiefen lumbalen Rückenschmerz untersucht. Deshalb sind einige Entitäten zu diskutieren, welche potentiell einen Einfluß auf die Entwicklung einer Fettmetaplasie des Knochenmarks haben. Dazu gehören Veränderungen nach Bestrahlung, der Einfluß einer Immunsuppression und Osteoporose. Zahlreiche Patienten unserer Studienpopulation erhielten eine MRT-Untersuchung nach Sellink zur Beurteilung des Dünndarms bei vermuteter oder klinisch nachgewiesener chronisch-entzündlicher Darmerkrankung wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. Der Einfluß der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen auf die fettige Metaplasie ist deshalb ebenfalls zu diskutieren.

### **5.5.1 Bestrahlung**

Der Einfluss einer Bestrahlungstherapie auf das Knochenmark ist seit langem bekannt. Bedingt durch die Bestrahlung kommt es zur Depletion des roten Knochenmarkes mit dem Ergebnis eines höheren Fettgehalts des Knochenmarks in den bestrahlten Bereichen (85). Unsere Subgruppenanalyse bestätigt dieses Erkenntnis und Patienten mit nach Aktenlage Zustand nach Bestrahlung haben statistisch signifikant höhere Fettmetaplasie-Scores. Es ist dementsprechend davon auszugehen, dass unsere Analyse die Häufigkeit der fettigen Metaplasie geringfügig überschätzt. Der Gesamtanteil der bestrahlten Patienten lag jedoch nur bei 11%.

### **5.5.2 Immunsuppression**

Einige immunsuppressive Therapieformen werden mit Veränderungen der Zusammensetzung des Knochenmarks assoziiert (31, 86). Nahezu die Hälfte unserer Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie. Jedoch fanden sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen einer solchen Therapie und den Fettmetaplasie-Scores. Die Aktenlage unserer retrospektiven Analyse gestattet keine weitere Differenzierung zwischen den einzelnen immunsuppressiven Therapieformen. Der Einfluss einzelner Medikamente auf die Zusammensetzung des iliakalen und sakralen Knochenmarks kann somit nicht bestimmt werden.

### **5.5.3 Osteoporose**

Osteoporose ist eine Erkrankung, welche mit einer reduzierten Knochenmasse und strukturellen Veränderungen des Knochens einhergehen, die zu stärkerer Brüchigkeit des Knochens führen (87). Weltweit sind bis zu 40% der Frauen und bis zu 20% der Männer älter als 50 Jahre von der Erkrankung betroffen (87). Mittlerweile ist bekannt, dass neben den kalzifizierten und trabekulären Anteilen des Knochens auch die Zusammensetzung des Knochenmarks verändert ist (88). Unsere Subgruppenanalyse der Osteoporose-Patienten weist unerwartete Resultate auf: Zum einen war der Fettgehalt des Knochenmarks unserer Osteoporose-Patienten niedriger als der Patienten ohne Osteoporose, zum anderen waren Patienten mit Osteoporose jünger als solche Patienten ohne Osteoporose. Die Erklärung dieses Phänomens kann nur in der Art der elektronischen Dokumentation gesucht werden. Es ist ein bekanntes Problem der epidemiologischen Osteoporose-Forschung, dass das Vorhandensein einer Osteoporose unzureichend dokumentiert wird (89). Die

Prävalenz der Osteoporose in Deutschland bei Patienten älter als 65 Jahre wird mit 12,1% angegeben (90), während die Häufigkeit in der gleichen Altersgruppe unserer Population nur 8,5% betrug.

#### **5.5.4 Überlappung mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung**

Verbindungen zwischen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Sakroiliitis sind bekannt (91). Asymptomatische Sakroiliitiden bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen werden in 4% bis 18% angegeben (92, 93). Etwa 25% der Patienten unserer Population erhielten eine dedizierte MRT-Untersuchung des Dünn- bzw. Dickdarmes; entsprechend ist eine etablierte chronisch-entzündliche Darmerkrankung anzunehmen oder der klinische Verdacht auf eine solche. Unsere Subgruppenanalyse dieser Patienten zeigte ein Vorkommen von Erosionen und Sklerosierungen in etwa gleicher Häufigkeit wie die Gesamtpopulation und statistisch signifikant geringeres Vorkommen von Osteophyten und Fettmetaplasie des Knochenmarks. Es kann entsprechend geschlussfolgert werden, dass der hohe Anteil von Darm-MRT-Untersuchungen nicht zu einer Überschätzung der mit axialer Spondyloarthritis assoziierten Veränderungen geführt hat.

#### **5.6 Fehlerdiskussion**

Aufgrund des Designs dieser wissenschaftlichen Analyse wurden bereits existierende MRT-Untersuchungen für die Auswertung heran gezogen und keine neuen, dedizierten MRT-Aufnahmen der SIG akquiriert. Dadurch können etablierte Scoring-Systeme für Erkrankungen der Sakroiliakalgelenke nicht angewendet werden. Wir entwickelten daraufhin ein eigenes Scoring-System, welches die limitierten Optionen bei Schichtdicken von 4-5 mm und die axiale Schichtorientierung berücksichtigt. Beurteilt wurden das Os ilium links und rechts sowie jeweils die linke und rechte Hälfte des Os sacrum. Eine strenge Assoziation auf die subchondrale Region des Knochenmarks war nicht definiert. Dadurch besteht eine gewisse Unschärfe im Vergleich zur Definition der fettigen Metaplasie des Knochenmarks, wie sie bei axialer Spondyloarthritis beschrieben wird (63, 76). Neuere Definitionen der fettigen Metaplasie bei Spondyloarthritis-assoziiierter Sakroiliitis beschreiben deshalb diese Läsionen in größerem Detail (94). So wird nun gefordert, dass die Grenze der Läsionen zum umliegenden Knochenmark scharf begrenzt ist, die Läsion mindestens 1 cm Ausbreitung ausgehend von der Gelenklinie aufweist und die Läsion

unmittelbar an die subchondrale kortikale Linie angrenzt . Diese neuere Definition konnten wir jedoch noch nicht in unsere Analyse mit einbeziehen.

Die wichtigsten klinischen Einflussfaktoren wie Zustand nach Bestrahlung, immunsuppressive Therapie, Osteoporose und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wurden berücksichtigt. Weitere Faktoren, welche den Knochenmetabolismus des Os sacrum und Os ilium potentiell beeinflussen könnten wie z. B. eingeschränkte Mobilität, Anzahl der Entbindungen, axiale Gewichtsbelastung oder geänderte Wirbelsäulenstatik nach spinalen Operationen, konnten aus logistischen Gründen nicht mit analysiert werden. Diese Einschränkungen müssen bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden, insbesondere im Hinblick auf Sklerosierungen und Osteophyten. Ggf. hier noch Pläne für prospektive Analyse darlegen.

## **5.7 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die hier vorgelegten Analysen zeigen eine hohe Prävalenz von periartikulärer fettiger Metaplasie an den Sakroiliakalgelenken bei asymptomatischen Patienten, welche sich mit zunehmendem Alter weiter steigert und ihre Morphologie von einem fleckigen Aspekt zur konfluierenden, großflächigen Veränderungen verändert. Definitive Erosionen sind waren sehr selten, wodurch sich diese Befunde sehr gut als Diskriminator zwischen Sakroiliitis und Arthrose bzw. Normalbefund eignen.

Relevante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten waren nur im Hinblick auf Osteophyten zu verzeichnen. Alle übrigen untersuchten Parameter zeigten ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis.

Prospektive Untersuchungen der paraartikulären fettigen Metaplasie mit dedizierten MRT-Untersuchungen der Sakroiliakalgelenke und mit den neuesten Definitionen der Läsionen in Kombination mit einer standardisierten klinischen Befragung der Patienten bzw. Probanden sind die nächsten geplanten Schritte zur weiteren Verbesserung der MRT-Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf axiale Spondyloarthritis.



## 6 Literatur

1. Machann J, Pereira PL, Einsele H, Kanz L, Claussen CD, Schick F. [The MR characterization of the composition of the hematopoietic bone marrow. The findings in generalized neoplasms and the monitoring of therapy]. *Der Radiologe*. 2000;40(8):700-9.
2. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, Ferrant A, Maldague B, Malghem J. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematological malignancies. *European radiology*. 1998;8(8):1335-44.
3. Vanel D, Dromain C, Tardivon A. MRI of bone marrow disorders. *European radiology*. 2000;10(2):224-9.
4. Bühling K, Lepenies J, Witt K. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. München: Urban & Schwarzenberg. 1995.
5. Vahlensieck M, Schmidt HM. [The normal bone marrow and its variations in MRT]. *Der Radiologe*. 2000;40(8):688-93.
6. Dooms GC, Fisher MR, Hricak H, Richardson M, Crooks LE, Genant HK. Bone marrow imaging: magnetic resonance studies related to age and sex. *Radiology*. 1985;155(2):429-32.
7. Plecha DM. Imaging of bone marrow disease in the spine. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2000;4(3):321-7.
8. Vogler JB, 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology*. 1988;168(3):679-93.
9. Ricci C, Cova M, Kang YS, Yang A, Rahmouni A, Scott WW, Jr., Zerhouni EA. Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging study. *Radiology*. 1990;177(1):83-8.
10. Heuck A, Bonél H. *Radiologie der Knochen-und Gelenkerkrankungen: 51 Tabellen*: Thieme; 1997.
11. Ishijima H, Ishizaka H, Horikoshi H, Sakurai M. Water fraction of lumbar vertebral bone marrow estimated from chemical shift misregistration on MR imaging: normal variations with age and sex. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167(2):355-8.
12. Benz-Bohm G. *Kinderradiologie*: Thieme; 2005.
13. Kricun ME. Red-yellow marrow conversion: its effect on the location of some solitary bone lesions. *Skeletal radiology*. 1985;14(1):10-9.
14. Mahlberg R, Gilles A, Läscher A. *Hämatologie: Theorie und Praxis für medizinische Assistenzberufe*: John Wiley & Sons; 2012.
15. Hartsock RJ, Smith EB, Petty CS. Normal Variations with Aging of the Amount of Hematopoietic Tissue in Bone Marrow from the Anterior Iliac Crest. A Study Made from

- 177 Cases of Sudden Death Examined by Necropsy. *American journal of clinical pathology*. 1965;43:326-31.
16. Moore SG, Dawson KL. Red and yellow marrow in the femur: age-related changes in appearance at MR imaging. *Radiology*. 1990;175(1):219-23.
  17. Prokop M, Engelke C. *Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT ; 328 Tabellen*: Thieme; 2007.
  18. R. Bouillon PB, C Christiansen. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *The American journal of medicine*. 1991;90(1):107-10.
  19. Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(5):935-41.
  20. Blair HC, Carrington JL. Bone cell precursors and the pathophysiology of bone loss. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1068:244-9.
  21. De Martinis M, Di Benedetto MC, Mengoli LP, Ginaldi L. Senile osteoporosis: is it an immune-mediated disease? *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2006;55(10):399-404.
  22. Chan GK, Duque G. Age-related bone loss: old bone, new facts. *Gerontology*. 2002;48(2):62-71.
  23. Burgener FA, Spiewok W. *Differenzialdiagnose in der MRT: 73 Tabellen*: Thieme; 2002.
  24. Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, Hoyland JA, Byers RJ. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(9):693-8.
  25. Ng A, Duque G. Osteoporosis as a lipotoxic disease. *IBMS BoneKEy*. 2010;7(3):108-23.
  26. Shen W, Chen J, Gantz M, Punyanitya M, Heymsfield SB, Gallagher D, Albu J, Engelson E, Kotler D, Pi-Sunyer X, Gilsanz V. MRI-measured pelvic bone marrow adipose tissue is inversely related to DXA-measured bone mineral in younger and older adults. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(9):983-8.
  27. Schrezenmeier H, Bacigalupo A. *Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment*: Cambridge University Press; 2000.
  28. Allkemper T, Rummeny E-J. *Ganzkörper-MR-Tomographie: 103 Tabellen*: Georg Thieme Verlag; 2006.
  29. Daldrup-Link H. MR-Diagnostik von Knochenmarkerkrankungen. *Radiologie up2date*. 2006;6(2):125-36.

30. Fan CM, Foster BK, Hui SK, Xian CJ. Prevention of bone growth defects, increased bone resorption and marrow adiposity with folinic acid in rats receiving long-term methotrexate. *PLoS One*. 2012;7(10):e46915.
31. Hadda V, Pandey BD, Gupta R, Goel A. Azathioprine induced pancytopenia: a serious complication. *Journal of postgraduate medicine*. 2009;55(2):139-40.
32. Kozak N, Friedman J, Schattner A. Etanercept-associated transient bone marrow aplasia: a review of the literature and pathogenetic mechanisms. *Drugs in R&D*. 2014;14(2):155-8.
33. Stevens SK, Moore SG, Kaplan ID. Early and late bone-marrow changes after irradiation: MR evaluation. *AJR American journal of roentgenology*. 1990;154(4):745-50.
34. Casamassima F, Ruggiero C, Caramella D, Tinacci E, Villari N, Ruggiero M. Hematopoietic bone marrow recovery after radiation therapy: MRI evaluation. *Blood*. 1989;73(6):1677-81.
35. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
36. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(5):535-43.
37. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Davis J, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, van der Horst-Bruinsma IE, Inman R, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Sturrock R, de Vlam K, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):770-6.
38. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, van der Tempel H, van der Linden S. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):980-4.
39. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, Gratacos J, Mulero J, Juanola X, Montilla C, Moreno E, Collantes-Estevez E, Registro Espanol de Espondiloartritis de la Sociedad Espanola de Reumatologia Working G. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology*. 2009;48(4):404-9.
40. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, De Vlam K, Lenaerts J, Steinfeld S, Van den Bosch F, Dewulf L, Vastesaeger N. The epidemiology of

- ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(8):1072-7.
41. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(10):2283-8.
  42. Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1992;18(1):143-51.
  43. Accorinti M, Iannetti L, Liverani M, Caggiano C, Gilardi M. Clinical features and prognosis of HLA B27-associated acute anterior uveitis in an Italian patient population. *Ocular immunology and inflammation*. 2010;18(2):91-6.
  44. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Gyselbrecht L, Elewaut D. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(12):2279-84.
  45. D'Inca R, Podswiadek M, Ferronato A, Punzi L, Salvagnini M, Sturniolo GC. Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: a prospective study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2009;41(8):565-9.
  46. Bergfeldt L, Edhag O, Vedin L, Vallin H. Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men. *The American journal of medicine*. 1982;73(2):187-91.
  47. O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(6):705-6.
  48. Sampaio-Barros PD, Cerqueira EM, Rezende SM, Maeda L, Conde RA, Zanardi VA, Bertolo MB, de Menezes Neto JR, Samara AM. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(2):225-30.
  49. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, Bezza A, Tabache F, Achemlal L, Abouzahir A, Ghafir D, Ohayon V, Archane MI. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clinical rheumatology*. 2004;23(2):123-8.
  50. Souza AS, Jr., Muller NL, Marchiori E, Soares-Souza LV, de Souza Rocha M. Pulmonary abnormalities in ankylosing spondylitis: inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in 17 patients. *Journal of thoracic imaging*. 2004;19(4):259-63.
  51. Ben Taarit C, Ajlani H, Ben Moussa F, Ben Abdallah T, Ben Maiz H, Khedher A. [Renal involvement in ankylosing spondylitis: concerning 210 cases]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2005;26(12):966-9.

52. Levy AR, Szabo SM, Rao SR, Cifaldi M, Maksymowych WP. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis. *Arthritis care & research*. 2014;66(3):440-5.
53. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sorensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):777-83.
54. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sorensen IJ, Valle-Onate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):25-31.
55. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and rheumatism*. 1984;27(4):361-8.
56. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Sieper J. [Early axial spondyloarthritis. Diagnostic approach and screening]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2012;71(1):19-26.
57. Brandt HC, Spiller I, Song IH, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(11):1479-84.
58. Dihlmann W. [X-ray diagnosis of sacroiliac joints and their close surroundings]. *Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin Ergänzungsband*. 1978;97:1-160.
59. Dawson KL, Moore SG, Rowland JM. Age-related marrow changes in the pelvis: MR and anatomic findings. *Radiology*. 1992;183(1):47-51.
60. Dale K. Radiographic grading of sacroiliitis in Bechterew's syndrome and allied disorders. *Scand J Rheumatol*. 1980;32 [suppl]:92-7.
61. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulp G, Landewe R, Wijers R, van der Heijde D, van Engelshoven J, van der Linden S. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62:519-25.
62. Blum U, Buitrago-Tellez C, Munding A, Krause T, Laubenberger J, Vaith P, Peter HH, Langer M. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis--a

- prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. *The Journal of rheumatology*. 1996;23(12):2107-15.
63. Bollow M, Braun J, Taupitz M, Haberle J, Reibhauer BH, Paris S, Mutze S, Seyrekbasan F, Wolf KJ, Hamm B. CT-guided intraarticular corticosteroid injection into the sacroiliac joints in patients with spondyloarthropathy: indication and follow-up with contrast-enhanced MRI. *Journal of computer assisted tomography*. 1996;20(4):512-21.
  64. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester G, Krause A, Bohl-Buhler M, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(4):590-6.
  65. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *Journal of anatomy*. 2001;199(Pt 5):503-26.
  66. Hermann KG, Eshed I, Bollow M. [Imaging of enthesitis: a new field for the radiologist?]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2006;178(6):578-89.
  67. Hermann KG, Braun J, Fischer T, Reissauer H, Bollow M. [Magnetic resonance tomography of sacroiliitis: anatomy, histological pathology, MR-morphology, and grading]. *Der Radiologe*. 2004;44(3):217-28.
  68. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(2):312-22.
  69. Bollow M. [Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis (Marie-Struempell-Bechterew disease)]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2002;174(12):1489-99.
  70. Muche B, Bollow M, Francois RJ, Sieper J, Hamm B, Braun J. Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondylarthritis: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(5):1374-84.
  71. Niehaus Jr WG. A proposed role of superoxide anion as a biological nucleophile in the deesterification of phospholipids. *Bioorganic Chemistry*. 1978;7(1):77-84.
  72. Krohn M, Braum LS, Sieper J, Song IH, Weiss A, Callhoff J, Althoff CE, Hamm B, Hermann KG. Erosions and fatty lesions of sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: evaluation of different MRI techniques and two scoring methods. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(3):473-80.
  73. Althoff CE, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiss A, Diekhoff T, Rudwaleit M, Freundlich B, Hamm B, Hermann KG. Active inflammation and structural change in early active

- axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):967-73.
74. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of chiropractic medicine*. 2016;15(2):155-63.
  75. Bollow M, Braun J, Hamm B, Eggens U, Schilling A, Konig H, Wolf KJ. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995;194(2):529-36.
  76. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Braun J, Sieper J. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(10):1520-7.
  77. Bennett AN, Rehman A, Hensor EM, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthropathy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(5):891-4.
  78. Geijer M, Sihlbom H, Gothlin JH, Nordborg E. The role of CT in the diagnosis of sacroiliitis. *Acta radiologica*. 1998;39(3):265-8.
  79. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal radiology*. 1998;27(6):311-20.
  80. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, Weiss A, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(7):1257-63.
  81. van Onna M, van Tubergen A, van der Heijde DM, Jurik AG, Landewe R. Bone marrow edema on magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac joints is associated with development of fatty lesions on MRI over a 1-year interval in patients with early inflammatory low back pain: a 2-year followup study. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(6):1088-94.
  82. Pedersen SJ, Wichuk S, Chiochanwisawakit P, Lambert RG, Maksymowych WP. Tumor necrosis factor inhibitor therapy but not standard therapy is associated with resolution of erosion in the sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R100.

83. Duda SH, Laniado M, Schick F, Strayle M, Claussen CD. Normal bone marrow in the sacrum of young adults: differences between the sexes seen on chemical-shift MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1995;164(4):935-40.
84. Eno JJ, Boone CR, Bellino MJ, Bishop JA. The prevalence of sacroiliac joint degeneration in asymptomatic adults. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(11):932-6.
85. Carmona R, Pritz J, Bydder M, Gulaya S, Zhu H, Williamson CW, Welch CS, Vaida F, Bydder G, Mell LK. Fat composition changes in bone marrow during chemotherapy and radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;90(1):155-63.
86. Carey PJ. Drug-induced myelosuppression : diagnosis and management. *Drug safety*. 2003;26(10):691-706.
87. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359(9319):1761-7.
88. Yeung DK, Griffith JF, Antonio GE, Lee FK, Woo J, Leung PC. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: a proton MR spectroscopy study. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2005;22(2):279-85.
89. Frost M, Wraae K, Gudex C, Nielsen T, Brixen K, Hagen C, Andersen M. Chronic diseases in elderly men: underreporting and underdiagnosis. *Age Ageing*. 2012;41(2):177-83.
90. Jacob L, Breuer J, Kostev K. Prevalence of chronic diseases among older patients in German general practices. *Ger Med Sci*. 2016;14:Doc03.
91. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(8):1982-92.
92. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(4):1116-22.
93. De Kock I, Hindryckx P, De Vos M, Delrue L, Verstraete K, Jans L. Prevalence of CT features of axial spondyloarthritis in patients with Crohn's disease. *Acta radiologica*. 2017;58(5):593-9.
94. Maksymowych WP, Wichuk S, Dougados M, Jones H, Szumski A, Bukowski JF, Marshall L, Lambert RG. MRI evidence of structural changes in the sacroiliac joints of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis even in the absence of MRI inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):126.



## **Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung**

### **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Hamama Eshkal, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Alters- und Geschlechtsabhängigkeit sakroiliakaler Knochenmarkverfettungen in der Magnetresonanztomographie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

22. Juni 2018

Hamama Eshkal

## **Anteilerklärung an der erfolgten Publikation**

Hamama Eshkal hatte Anteil an der folgenden Publikation:

Age- and Sex-dependent Frequency of Fat Metaplasia and Other Structural Changes of the Sacroiliac Joints in Patients without Axial Spondyloarthritis: A Retrospective, Cross-sectional MRI Study. Ziegeler K, Eshkal H, Schorr C, Sieper J, Diekhoff T, Makowski MR, Hamm B, Hermann KG. *The Journal of Rheumatology* 2018 Jul;45(7):915-921.

(Published electronically April 15, 2018. DOI:10.3899/jrheum.170904.)

### *Beitrag im Einzelnen:*

Als Doktorandin war ich an der Planung und Vorbereitung der Messungen und Datenauswertungen mitbeteiligt. Die Datenauswertung habe ich selbstständig durchgeführt und wurde dabei von meinem Betreuer PD Dr. Kay-Geert Hermann angeleitet. Die statistische Auswertung habe ich gemeinsam mit Frau Dr. Katharina Ziegeler vorgenommen. Die Analyse der klinischen Daten erfolgte gemeinsam mit Frau Claudia Schorr. Zudem habe ich an der Erstellung des Manuskripts mitgearbeitet und die finale Version mit den anderen Koautoren abgestimmt.

PD Dr. med. Kay-Geert Hermann

22. Juni 2018

Hamama Eshkal

## **Publikationsliste**

### **Age- and Sex-dependent Frequency of Fat Metaplasia and Other Structural Changes of the Sacroiliac Joints in Patients without Axial Spondyloarthritis: A Retrospective, Cross-sectional MRI Study.**

Ziegeler K, **Eshkal H**, Schorr C, Sieper J, Diekhoff T, Makowski MR, Hamm B, Hermann KG. *The Journal of Rheumatology* 2018 Jul;45(7):915-921.  
(Published electronically April 15, 2018. DOI:10.3899/jrheum.170904.)

Impact Factor: 3,15 (Stand Juni 2018)

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Kay-Geert Hermann für die Bereitstellung des interessanten Themas, die wissenschaftliche und methodische Betreuung und die stetige Motivation bei der Arbeit an dieser Dissertation.

Außerordentlich dankbar bin ich auch meiner Betreuerin Frau Dr. med. Katharina Ziegeler, die durch ihre engmaschige und geduldige Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation verhalf. Frau Claudia Schorr bin ich sehr zu Dank verpflichtet für die Zusammenarbeit bei der Recherche der klinischen Daten.

Meinem Vater danke ich ebenfalls für seinen starken emotionalen Rückhalt für die Dauer meines gesamten Studiums.

Zum Schluss gilt mein herzlichster Dank meiner gesamten Familie, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit vom ganzen Herzen widme.