

Aus dem CharitéCentrum
für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Computertomographie der Sakroiliakalgelenke in der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Katharina Elsa Hildegard Ziegeler

Eingereicht: März 2022

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Marc-André Weber, Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. Michael Uder, Erlangen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Axiale Spondyloarthritis	1
1.2. Anatomie und Biomechanik des Sakroiliakalgelenks.....	2
1.3. Differenzialdiagnostik und Bildgebung bei axialer Spondyloarthritis.....	4
1.3.1. Differentialdiagnostik	5
1.3.2. Konventionelle Röntgendiagnostik.....	6
1.3.3. Magnetresonanztomographie	7
1.3.4. Computertomographie.....	9
1.4. Struktur und Fragestellungen dieser Arbeit	10
2. Eigene Arbeiten.....	11
2.1. Strukturelle Läsionen bei Patient:innen ohne Sakroiliitis	11
2.1.1. Strukturelle Läsionen in der Allgemeinbevölkerung (Originalarbeit 1).....	11
2.1.2. Zusammenhang lumbaler und sakroiliakaler Degeneration (Originalarbeit 2)	21
2.1.3. Strukturelle Läsionen bei Hyperparathyreodismus (Originalarbeit 3)	32
2.2. Anatomische Variation	39
2.2.1. Anatomische Variation bei Rückenschmerzpatient:innen (Originalarbeit 4).....	39
2.3. Computertomographie in der Sakroiliitisdiagnostik.....	46
2.3.1. Definition der Sakroiliitis in der CT (Originalarbeit 5).....	46
2.3.2. Bildgebende Diagnostik der axialen Spondyloarthritis (Originalarbeit 6)	53
3. Diskussion	64
3.1. Diagnose und Klassifikation der axialen Spondyloarthritis	64
3.2. Differentialdiagnostik der Sakroiliitis	66
3.3. Geschlechtsdisparität in der Diagnostik.....	69
3.4. Limitationen	70
3.5. Wissenschaftlicher Kontext	71
3.6. Strahlenexposition	71
4. Zusammenfassung.....	73
5. Verwendete Veröffentlichungen	77
Literatur.....	78
Danksagung.....	84
Erklärung.....	85

Abkürzungsverzeichnis

AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
axSpA	axiale Spondyloarthritis
CRP	C-reaktives Protein
CPPD	Calciumpyrophosphat-Dihydrat Depositionserkrankung
CT	Computertomographie
DISH	Diffuse idiopathische skelettale Hyperostose
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
HLA-B27	Humanes Leukozytenantigen B27
IL	Interleukin
LR	Likelihood Ratio
MRT	Magnetresonanztomographie
nr-axSpA	nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis
OCI	Osteitis condensans ilii
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
OR	Odds Ratio
PI	Pelvic incidence
PR	Pelvic radius
r-axSpA	radiographische axiale Spondyloarthritis
SIG	Sakroiliakalgelenk
STA	Sacral table angle
STIR	Short Tau Inversion Recovery

1. Einleitung

1.1. Axiale Spondyloarthritis

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Achsenskeletts, die dem breiten Spektrum der Spondyloarthritiden zugerechnet wird (1). Die Prävalenz wird auf 0,32-1,4% geschätzt und weist international erheblich regionale Unterschiede auf (2, 3). Der Erkrankungsbeginn ist typischerweise in der dritten Lebensdekade (4). In der Vergangenheit wurde von einer ausgeprägten männlichen Prädisposition der Erkrankung ausgegangen, neueren Erkenntnissen nach ist dies jedoch auf eine Unterdetektion der Erkrankung bei Frauen zurückzuführen, und man geht aktuell von einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis aus (5). Klinisch dominiert bei betroffenen Patient:innen der chronische, also mindestens 3 Monate andauernde, tiefsitzende entzündliche Rücken- oder Gesäßschmerz. Entzündlicher Rückenschmerz ist klinisch definiert (6) durch Intensivierung während der Nacht (zum Teil mit Erwachen durch Schmerz), Vergesellschaftung mit Morgensteifigkeit und Besserung durch Bewegung. Diese klinischen Charakteristika sind jedoch keineswegs spezifisch und werden auch bei mechanisch-degenerativen Erkrankungen des Achsenskeletts beobachtet (7). In 30-50% der Fälle sind auch periphere Gelenke involviert (1), dies betrifft eher die unteren Extremitäten und kennzeichnet sich durch eine (oft asymmetrische) Arthritis oder Enthesitis. Darüber hinaus ist die axSpA mit verschiedenen extraartikulären Symptomen und Erkrankungen vergesellschaftet: die häufigste hierunter ist die akute anteriore Uveitis, weniger häufig sind eine kutane Psoriasis und entzündliche Darmerkrankungen (8, 9); insbesondere für die beiden letztgenannten wird jedoch diskutiert, ob sie als eigenständige Entitäten behandelt werden sollten. Anders als bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises existieren keine verlässlichen Serum-Marker für die Diagnostik der axSpA. In der klinischen Routine beschränkt sich die Labordiagnostik aus diesem Grund in der Regel auf die Erhebung von Entzündungsparametern wie dem C-reaktiven Protein (CRP) und dem Humanen Leukozytenantigen (HLA) B27, welches eine starke Assoziation mit der Erkrankung aufweist (1). Das pathophysiologisch wichtigste Charakteristikum der axSpA ist die Inflammation an den Schnittstellen zwischen Knorpel und Knochen bzw. zwischen Bändern und Sehnen und Knochen, den sogenannten Enthesen (4). Diese Inflammation beinhaltet nicht nur eine knöcherne Destruktion oder Erosion wie etwa die Synovialitis der rheumatoiden Arthritis (10) sondern ist auch durch eine pathologisch heraufgeregelte knöcherne Proliferation gekennzeichnet (11). Eine wesentliche Rolle im Erkrankungsprozess scheint hierbei mechanischem Stress in diesen mechanisch hochaktiven

Geweben zuzukommen (11). Es wird angenommen, dass mechanisch induzierten Mikrotraumata in der Gegenwart von Interleukin (IL) 17 und IL-23 vermittelter Immunität mit einer fehlgeleiteten Reparatur begegnet wird – dies führt zu einem überschießenden Knochenwachstum (12, 13). Diese Hypothese wird gestützt durch tierexperimentelle Studien, die zeigen, dass mechanische Be- und Entlastung sowohl floride Entzündung als auch Knochenneubildung modulieren können (14, 15).

Als klinisch prädominant betroffener Körperregion (16) mit speziellen anatomischen und biomechanischen Eigenschaften kommt dem Sakroiliakgelenk (SIG) eine besondere Rolle im Erkrankungsprozess zu, die im Folgenden näher betrachtet werden soll. Manifestationen an der Wirbelsäule, die für die Morbidität der betroffenen Patient:innen eine entscheidende Rolle spielen, werden im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt.

1.2. Anatomie und Biomechanik des Sakroiliakgelenks

Das Sakroiliakgelenk ist die knöcherne Verbindungsstelle von Beckenskelett und Wirbelsäule und somit eine der wichtigsten mechanischen Achsen des menschlichen Körpers, verantwortlich für die Kraftübertragung von den Beinen auf den Rumpf (17). Seine dreidimensionale Struktur ist komplex (*Abbildung 1*). Der Gelenkkomplex setzt sich zusammen aus dem keilförmigen, sich nach caudal verjüngenden Os sacrum, welches in die beiden Ossa ilii im hinteren Beckenring eingelassen ist. Die Gelenkoberfläche ist C-förmig mit einem nach ventral ausgerichteten Apex. Der Knorpelbesatz der knöchernen Gelenkpartner unterscheidet sich: während das Os ilium mit einem dünneren (1-2 mm) (18), zellreicheren (19) Faserknorpel überzogen ist, wird die sakrale Oberfläche von einem dickeren (bis 4 mm) (18), eher hyalinen Knorpel mit einer weniger rauen Oberfläche (20) bedeckt. Den Abschluss des Gelenks bildet ein stabiler Kapselapparat. Mechanisch ist die wesentliche Funktion des SIG die Stabilisierung gegenüber axialer Krafteinwirkung. Diese Stabilisierung wird durch eine Reihe verschiedener Faktoren gewährleistet. Zum einen trägt die geometrische Form des Gelenks innerhalb des Beckenrings wesentlich zur Stabilisierung bei. Darüber hinaus ist die Gelenkoberfläche insgesamt uneben, sodass Friktionskräfte zusätzliche Stabilität bieten (17). Dies wird ergänzt durch die Gelenkkapsel und einen kräftigen Bandapparat, welche ein hohes Maß an statischer Stabilität (21) bieten. Zentral hier sind insbesondere die interossären Ligamente (17), die sich dorsal des eigentlichen Gelenks befinden. Schließlich wird das Gelenk auch muskulär stabilisiert, insbesondere durch den M. biceps femoris, M. gluteus maximus, M. erector spinae und M. latissimus dorsi (22).

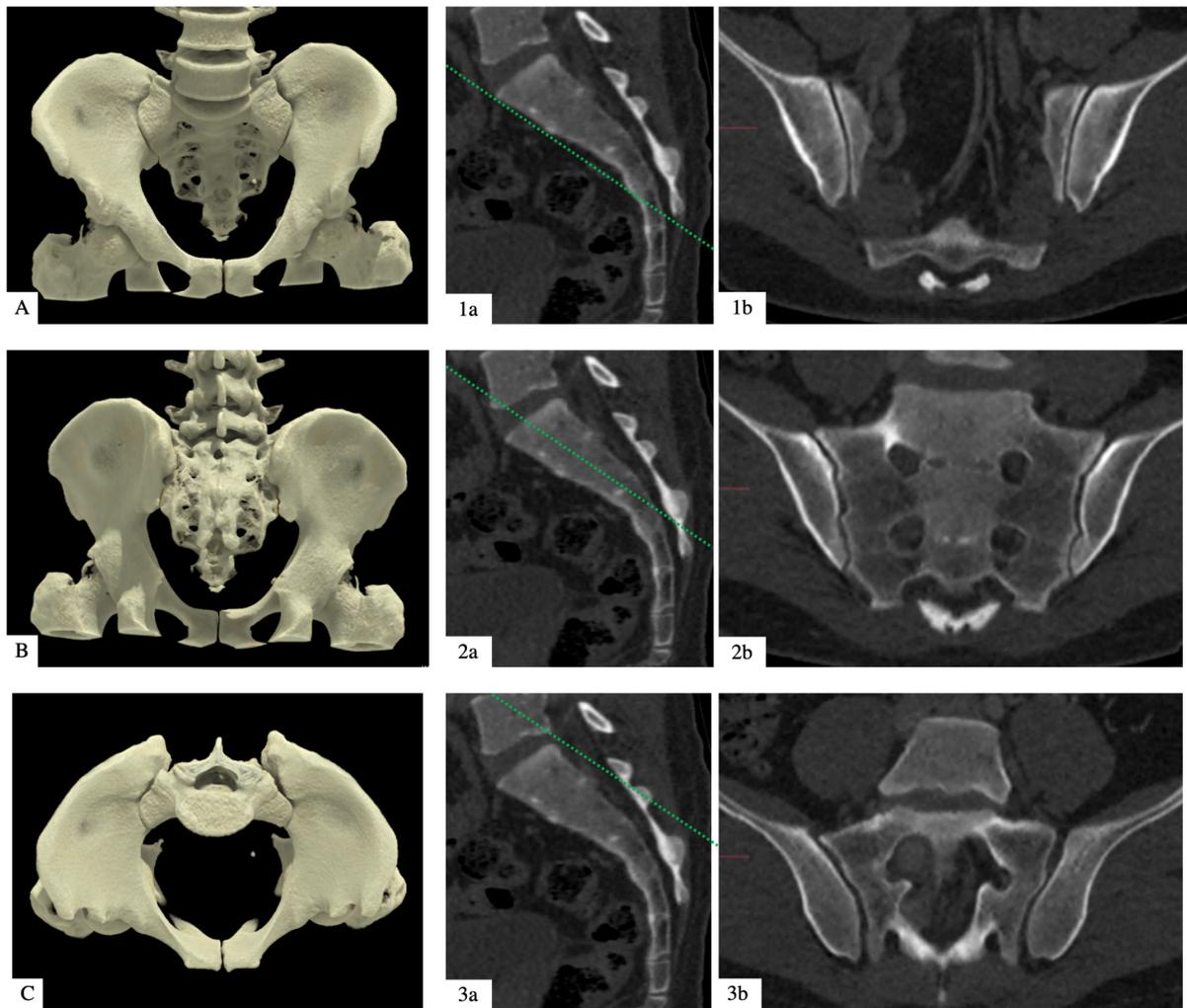


Abbildung 1. Knöchernen Anatomie der SIG in der CT. Dreidimensionale (A-C) und multiplanare Rekonstruktionen (1-3). Grüne Linie=Referenzlinie der Höhe des paracoronaren Schnitts rechts. 1=Anteriorer Gelenkanteil; sagittal (a) und paracoronar (b). 2=Mittlerer Gelenkanteil; sagittal (a) und paracoronar (b). 3=Dorsaler Gelenkanteil; sagittal (a) und paracoronar (b). Eigene Abbildung.

Anatomisch existieren wesentliche Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Sakroiliakalgelenken (23). So hat das weibliche SIG eine deutlich kleinere Oberfläche (24) und ist insgesamt deutlich mobiler als das männliche. Hierdurch ist das weibliche SIG größeren mechanischen Belastungen ausgesetzt, wie kürzlich durchgeführte in-silico Modellierungen zeigen konnten (25). Darüber hinaus sind eine Reihe von anatomischen Normvarianten der Gelenkform beschrieben, wobei die umfassendste Beschreibung auf Varianten in der Computertomographie auf Prassopoulos et al. zurückgeht (26). Von dieser Gruppe wurden insgesamt sechs distinkte Gelenkformvarianten beschrieben, die in *Abbildung 2* illustriert sind.

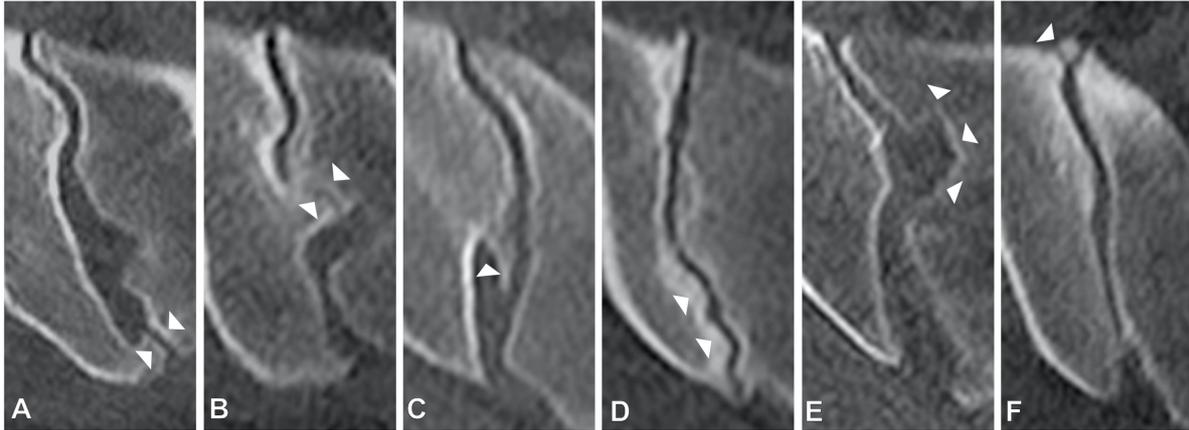


Abbildung 2. Gelenkformvarianten des Sakroiliakgelenks. A= akzessorisches Gelenk mit zusätzlicher Gelenkfacette dorsal des Spatium retroarticulare (Pfeilspitzen). B=iliosakraler Komplex mit keilartiger Vorwölbung des Iliums (Pfeilspitzen). C=Bipartites Ilium mit geteilt imponierendem Ilium (Pfeilspitze). D=sichelförmiges Ilium, mit konkaver iliumseitiger Gelenkoberfläche (Pfeilspitzen). E=Sakraler Pseudo-Defekt (Pfeilspitzen). F=Sakraler Ossifikationskern (Pfeilspitze). Eigene Abbildung, adaptiert nach Ziegeler & Kreuzinger et al. (27).

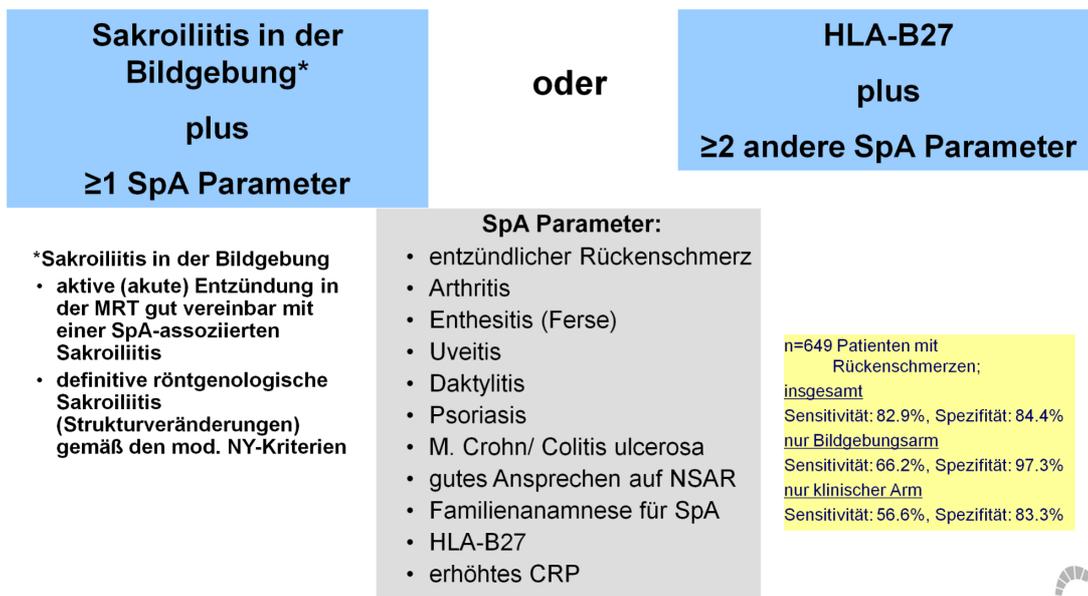
1.3. Differenzialdiagnostik und Bildgebung bei axialer Spondyloarthritis

Ohne effektive Therapie zeichnet sich die axiale Spondyloarthritis durch einen über Jahre undulierenden, oftmals schubweisen Verlauf aus (4). Startpunkt der Inflammation am Sakroiliakgelenk ist eine Entzündung der Grenzfläche zwischen Gelenkknorpel und Knochen, die von einem Markraumödem des angrenzenden Knochens begleitet wird (28, 29). Auf das entzündliche Ödem folgt ein Granulationsgewebe, das den subchondralen Knochen erodiert (30); dieses Gewebe hat einen hohen Anteil an Adipozyten und Fettvakuolen. Auf die Fettmetaplasie folgt typischerweise eine ausgeprägte Sklerosierung des Knochens – dieser Prozess im periartikulären Knochenmark kann auch analog zu den Veränderungen der Endplatten der Wirbelkörper bei Osteochondrose verstanden werden, die nach Modic klassifiziert werden (31, 32). Unter der fortlaufenden Entzündung nehmen die Erosionen zu und konfluieren schließlich. Parallel hierzu beginnen Reparaturprozesse. Diese zeichnen sich zunächst durch ein „Auffüllen“ der Erosionen durch desorganisierte Knochenmatrix aus. Oftmals findet zudem eine Verstärkung des subchondralen Knochens statt, welche sich in der Bildgebung wiederum als Sklerose zeigen kann. Am Ende des Prozesses steht die vollständige Verknöcherung des Gelenkspalts, auch als Ankylose bezeichnet (30). Aufgrund der zuvor beschriebenen limitierten Mittel in der Labordiagnostik und der ebenfalls begrenzten Aussagekraft der klinischen Untersuchung des Achsenskeletts (4), ist die Bildgebung ein zentraler Bestandteil der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis. Die Klassifikation von

Patient:innen mit axialer Spondyloarthritis erfolgt basierend auf den Kriterien der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) (33). Eine graphische Übersicht der Klassifikationskriterien, mit Bildgebungsarm und klinischem Arm ist als *Abbildung 3* gegeben.

ASAS Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis (SpA)

Bei Patienten mit ≥ 3 Monaten Rückenschmerzen und Alter bei Beginn < 45 Jahre



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

Abbildung 3. ASAS-Klassifikationskriterien der axialen Spondyloarthritis. Links: Bildgebungsarm. Rechts: klinischer Arm. NSAR=Nicht-steroidale anti-Rheumatika. Abbildung mit freundlicher Genehmigung der ASAS.

1.3.1 Differentialdiagnostik

Die Differentialdiagnostik des tiefsitzenden Rückenschmerzes umfasst prinzipiell ein weites Feld von Erkrankungen unter Einbezug der lumbalen Wirbelsäule, des Beckens und der Hüftgelenke. Am Sakroiliakgelenk gibt es eine Reihe von Differentialdiagnosen, die bedacht werden sollten (34). Eine wichtige, weil potenziell schwerwiegende Differentialdiagnose ist die septische, also bakterielle Sakroiliitis. Diese Form der Sakroiliitis ist selten und betrifft meist jüngere Patient:innen; sie zeigt anders als die axiale Spondyloarthritis eine sakrale Prädominanz und ist regelhaft mit ausgeprägten entzündlichen Weichteilveränderungen in der Umgebung der Gelenke verbunden (35, 36). Neben der

septischen Sakroiliitis müssen andere entzündliche Erkrankungen wie etwa der Morbus Behçet, die Sarkoidose oder das SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) bedacht werden (35). Auch metabolische Erkrankungen können zu Veränderungen der Sakroiliakalgelenke führen – dies gilt insbesondere für Störungen der Calcium-Homöostase wie etwa den primären Hyperparathyreodismus, der zu subchondraler knöcherner Resorption führen kann, die an die Erosionen der axialen Spondyloarthritis erinnern kann (37).

Die wohl wichtigste Differentialdiagnose der axialen Spondyloarthritis sind jedoch mechanisch-degenerative Erkrankungen der Sakroiliakalgelenke – diese sind insbesondere deswegen in jede Überlegung zum Vorliegen einer entzündlichen Gelenkerkrankung miteinzubeziehen, weil sie deutlich häufiger vorliegen. Es wird geschätzt, dass ca. 80% aller Erwachsenen mindestens einmal in ihrem Leben Rückenschmerz erleben, und dass bis zu 30% des tiefsitzenden Rückenschmerzes auf die Sakroiliakalgelenke zurückzuführen ist (38, 39).

1.3.2 Konventionelle Röntgendiagnostik

Das konventionelle Röntgen ist aufgrund seiner einfachen und breiten Verfügbarkeit nach wie vor ein zentraler Baustein in der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis. So wird es beispielsweise weiterhin von der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) in ihrer aktuellen Leitlinie als bildgebende Diagnostik der ersten Wahl empfohlen (40). Verwendet werden können einfach Röntgenaufnahmen des Beckenskeletts in anterior-posteriorem Strahlengang (AP); auch wenn spezielle gewinkelte Aufnahmen für das SIG beschrieben sind, konnten diese in Studien keine Überlegenheit gegenüber ungewinkelten Aufnahmen zeigen (41). Die Interpretation der Röntgenaufnahmen erfolgt anhand der modifizierten New York Kriterien (42) (*Abbildung 4*). Von einem positiven Röntgenbild im Kontext der axSpA spricht man bei einem bilateralen Grad II oder einem unilateralen Grad III oder IV.

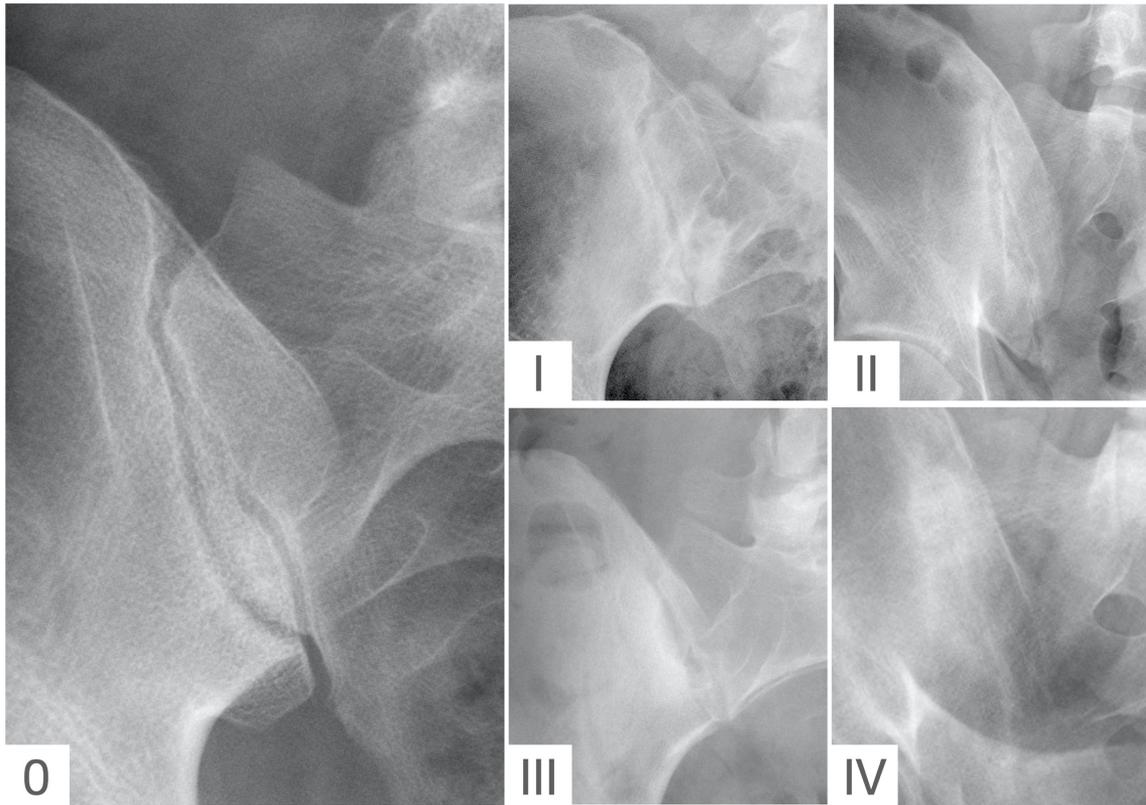


Abbildung 4. Modifizierte New York Kriterien. 0=normales Sakroiliakgelenk. I=verdächtige Veränderungen (z.B. Sklerose, fragile Erosionen). II= eindeutige, aber einzelne Erosionen. III=konfluierende Erosionen im Sinne einer Pseudoerweiterung des Gelenkspalts. IV=Ankylose. Eigene Abbildung.

Eine wesentliche Limitation des Röntgens ist, dass hier nur späte strukturelle Läsionen, also ausgeprägte Erosionen oder Ankylose verlässlich erfasst werden können – aus diesem Grund sind radiographische Veränderungen typischerweise erst Jahre nach Beginn der Symptomatik zu beobachten (43). Auch ist die Kapazität des Röntgenbildes zwischen entzündlichen und degenerativen Veränderungen zu diskriminieren, die ebenfalls mit erheblicher Sklerose einhergehen können, begrenzt. Zudem ist die Interpretation der komplexen Anatomie der Sakroiliakgelenke im überlagerten Projektionsbild herausfordernd, auch für klinisch erfahrene Experten (44).

1.3.3. Magnetresonanztomographie

Das zweite Standbein der Bildgebung bei axialer Spondyloarthritis ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Der Einzug der MRT in die Diagnostik der axialen Spondyloarthritis wird gemeinhin als transformativ angesehen (45), da mittels dieser Diagnostik erstmals entzündliche Läsionen direkt visualisiert werden konnten. Die Auswahl geeigneter Sequenzen unterliegt einer breiten Varianz zwischen Zentren auf der ganzen Welt – prinzipiell konsentiert ist der Einsatz einer T1-gewichteten Sequenz, die parallel zum SIG (also

ungefähr parallel zur Längsachse des 2. Sakralwirbels) gewinkelt sein sollte sowie einer fettsupprimierten, flüssigkeitssensitiven Sequenz wie etwa einer short tau inversion recovery (STIR) Sequenz (46). Bei der Betrachtung von MRT-Datensätzen unterscheidet man grundsätzlich zwischen floriden entzündlichen Läsionen (Knochenmarködem, Enthesitis, Kapsulitis und Synovialitis) und strukturellen Läsionen (Erosionen, Fettmetaplasie, Sklerose, Knochenbrücken und Ankylose) und die präzise klinische Interpretation kann nur durch eine gemeinsame Würdigung beider Aspekte gelingen (45). Auch wenn dieser Umstand unter Expertinnen und Experten weitgehend konsentiert ist, so herrscht weiterhin Uneinigkeit bezüglich der relativen Wertigkeit der einzelnen Läsionen; dies ist auch dadurch zu erklären, dass das Auftreten der unterschiedlichen Läsionen stark abhängig vom zeitlichen Verlauf der Erkrankung ist.

Die früheste in der MRT detektierbare Veränderung ist in der Regel das Knochenmarködem, das typischerweise mit einer akuten Entzündung des Knochens, einer Osteitis, gleichgesetzt wird. Dieser Befund ist bei schätzungsweise 15-60%(47-50) der Patient:innen mit einer frühen axialen Spondyloarthritis zu finden und ist das wesentliche Kriterium der Definition einer aktiven Sakroiliitis gemäß der gemeinsamen Klassifikationskriterien der ASAS und der Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Gruppe (51). Eine wesentliche Schwäche des Knochenmarködems als Bildgebungsmarker bei axialer Spondyloarthritis ist seine mangelnde Spezifität – so finden sich entsprechende Läsionen auch bei 20-40% der Patient:innen mit unspezifischem tiefsitzenden Rückenschmerz, z.B. bei Athlet:innen und Frauen mit postpartalem Rückenschmerz (52-55). Dies ist auch ein wichtiger Kritikpunkt an den oben genannten Klassifikationskriterien, die aus diesem Grund auch explizit nicht zur Diagnosefindung, sondern ausschließlich zur Klassifikation im Kontext klinischer Studien eingesetzt werden sollen (45, 56). Die neben dem Knochenmarködem vielleicht wichtigste mittels Bildgebung erfassbare SIG-Läsion ist die Erosion; diese ist als Verlust des hypointensen Kortexsignals unter der darunter liegenden Knochenmatrix definiert (57) und wird typischerweise auf T1-gewichteten Sequenzen beurteilt. Erosionen bieten eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 93% in der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis (58). Die insgesamt höchste Spezifität von 99% wird allgemein der Ankylose zugerechnet (58). Eine weitere strukturelle Läsion in der MRT ist die Fettmetaplasie; dieser Befund beschreibt eine ausgeprägte, scharf begrenzte Steigerung des Fettsignals angrenzend an den Gelenkspalt. Auch wenn die Umwandlung von blutbildendem Knochenmark in inaktives Fettmark ein natürlicherweise im Laufe des Lebens auftretender Prozess ist (59), so ist die scharf umschriebene Fettmetaplasie, die typischerweise auf eine floride Osteitis folgt, ein spezifischer

Marker der axialen Spondyloarthritis (45). Eine deutlich weniger spezifische strukturelle Läsion ist die Sklerose, die sich in allen MRT-Sequenzen signalfrei darstellt. Die Sklerose hat aufgrund der hervorragenden Visualisierbarkeit im Röntgen einen historischen Stellenwert in der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis wird jedoch insgesamt eher mit degenerativen bzw. mechanischen Erkrankungen der Sakroiliakalgelenke in Verbindung gebracht, analog zur Arthrosis deformans an anderen Gelenken (60). Die MRT weist für die Sklerose eine geringere Sensitivität als das Röntgen auf (58).

1.3.4. Computertomographie

Eine bisher nicht in den Empfehlungen der Fachgesellschaften wiederzufindende Bildgebungsmodalität in der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis ist die Computertomographie (CT), auch wenn sie in den letzten Jahren zunehmend in den wissenschaftlichen Fokus gerückt ist (61). Die bisher erfolgte relative Vernachlässigung der CT in der klinischen Routine liegt unter anderem darin begründet, dass diese Untersuchung historisch mit einer erheblichen Strahlenexposition verbunden war, die erst in den letzten Jahren durch Fortschritte in der Gerätetechnologie und dedizierte Protokolle merklich reduziert werden konnte. Zudem teilt die CT mit dem Röntgen die Schwäche teilt, dass keine akute Entzündung detektiert werden kann. Gegenüber dem Röntgen hebt sich die CT jedoch deutlich in der diagnostischen Genauigkeit und auch der Reproduzierbarkeit im Sinne der Inter-Reader-Reliabilität ab (62). Als mögliches Einsatzgebiet wurde in der Vergangenheit das Screening auf Sakroiliitis in CT-Datensätzen, die aus anderer Indikation akquiriert wurden diskutiert (61). Besonderes Augenmerk lag hier auf Patient:innen mit Morbus Crohn, aufgrund dessen Assoziation mit der axialen Spondyloarthritis und der Tatsache, dass häufig CT-Bildgebung mit der Frage nach intestinalen Komplikationen der Darmerkrankung durchgeführt wird (63). Aufgrund der Kapazität knöcherne Strukturen direkt darzustellen, wurde die CT zudem in den letzten Jahren vermehrt als Referenzstandard für die Detektion von strukturellen Läsionen eingesetzt (58, 62, 64). Darüber hinaus gibt es neue Ansätze zur Untersuchung des Knochenmarks mittels moderner Dual-Energy CT Techniken, die vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Detektion von Knochenmark aufweisen (65, 66).

1.4. Struktur und Fragestellungen dieser Arbeit

Insgesamt ist die Bildgebung von herausragender Bedeutung in der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis. Die aktuell primär eingesetzten Modalitäten Röntgen und MRT haben ihre jeweiligen Stärken und Schwächen in Sensitivität und Spezifität. Eine mehr in den Fokus rückende bildgebende Modalität für die Diagnostik der axSpA ist die Computertomographie. Ziel der hier vorgelegten Arbeit ist die mehrdimensionale Evaluation der Computertomographie in der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis. Hierzu werden unterschiedliche Fragestellungen bearbeitet:

1) Wie häufig sind strukturelle Läsionen bei Patient:innen ohne axiale Spondyloarthritis?

- Wie häufig sind strukturelle Gelenkläsionen und anatomische Varianten in einer Patientenkohorte ohne Erkrankung des Skeletts; diese Studie war konzipiert, einen Querschnitt der Allgemeinbevölkerung abzubilden, um das „Grundrauschen“ zu definieren, um ein umfassendes Verständnis für die Spezifität einzelner Läsionen zu entwickeln.
- Welche Faktoren jenseits des Alters beeinflussen die Verteilung und Ausprägung struktureller Läsionen der Sakroiliakgelenke; in dieser Studie wurde neben quantitativen anatomischen Parametern auch der Zusammenhang zwischen Degeneration der Sakroiliakgelenke und der Lendenwirbelsäule untersucht.
- Wie sieht das Arthropathiemuster des sekundären Hyperparathyreoidismus aus? Als mögliche Folgeerkrankung der in der Prävalenz steigenden chronischen Niereninsuffizienz ist dieses am SIG bisher nur anekdotisch beschriebene Krankheitsbild eine potenziell wichtige Differentialdiagnose.

2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen anatomischer Variation und Sakroiliitis?

- Aufbauend auf den Ergebnissen von 1) wurde die relative Häufigkeit von Gelenkvarianten zwischen nicht-erkrankten Proband:innen sowie axSpA Patient:innen und Patient:innen mit mechanisch-degenerativen Erkrankungen verglichen.

3) Wie ist die diagnostische Performance der CT in der Diagnostik der Sakroiliitis?

- Zunächst wurde auf Grundlage von CT-Datensätzen von Rückenschmerzpatient:innen und nicht-erkrankten Kontrollen eine Daten-basierte Definition einer positiven CT ermittelt, mit der klinischen Diagnose als Referenzstandard.
- Schließlich wurde die Performance der SIG-CT in unterschiedlichen klinischen Szenarien im Vergleich zu Röntgen und MRT untersucht.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Strukturelle Läsionen bei Patient:innen ohne Sakroiliitis

2.1.1. Strukturelle Läsionen in der Allgemeinbevölkerung (*Originalarbeit 1*)

Im Rahmen dieser retrospektiven Erhebung wurden Patient:innen aus der Allgemeinbevölkerung auf strukturelle Läsionen der SIG untersucht, um auf Grundlage dieser Erkenntnisse die Spezifität einzelner Läsionen im Kontext der Diagnostik der axSpA einordnen zu können. Zusätzlich wurde die Häufigkeit anatomischer Normvarianten untersucht, um ihren Einfluss auf degenerative bzw. mechanisch bedingte Läsionen einschätzen zu können. Als Studienpopulation wurden Patient:innen aus der klinischen Routinediagnostik unserer Klinik für Radiologie gewählt, die laut elektronischer Patientenakte weder an tiefsitzendem Rückenschmerz noch Erkrankungen des Skeletts (entzündlich, traumatisch, maligne) litten. Die Auswertung der CT-Datensätze erfolgte mittels eines von Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe (58, 62) adaptierten strukturierten Scoringsystems, das den (bilateralen) sakroiliakalen Gelenkkomplex in insgesamt 24 Regionen unterteilt. Insgesamt fanden wir eine hohe Prävalenz degenerativer Gelenkläsionen in dieser nicht erkrankten Population. Osteophyten waren bei 46,8% der Gesamtpopulation und 77,4% der über 75-Jährigen zu finden. Es zeigten sich zudem deutliche Geschlechtsunterschiede in Verteilung von Osteophyten: Männer waren hauptsächlich von ventralen, und Frauen schwerpunktmäßig von dorsalen Osteophyten betroffen. Patient:innen in der Altersgruppe 45 und älter zeigten in 51,2% der Fälle Sklerose im CT, welche schwerpunktmäßig den ventralen Gelenkanteilen zu finden war. Im Gegensatz hierzu war Ankylose sehr selten – nur ein Fall einer kompletten Ankylose wurde beobachtet (0,1%). Die untersuchten Gelenkformvarianten waren signifikant häufiger bei Frauen zu beobachten, die lediglich in 37,9% der Fälle (vs. 85,9% bei Männern) eine sogenannte typische Gelenkform zeigten. In einer logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass bestimmte Gelenkvarianten mit einem erhöhten Risiko für Gelenkläsionen verbunden sind (z.B. das akzessorische Gelenk mit einer Odds Ratio von 2,7 für Sklerose).

Im Rahmen dieser Studie konnten wir erstmals die begrenzte Spezifität von mittels CT detektierter Sklerose der Sakroiliakalgelenke sowie die überlegene Spezifität der Ankylose in einer großen Population der Allgemeinbevölkerung demonstrieren. Zusätzlich wurde erstmals der Einfluss von Gelenkvarianten auf strukturelle Läsionen der Sakroiliakalgelenke untersucht und zum Teil ein deutlich erhöhtes Läsionsrisiko gezeigt.

Ziegeler, K.*, Kreuzinger, V.*, Diekhoff, T., Röhle, R., Poddubnyy, D., Pumberger, M., Hamm, B., Hermann, K.-G. (*geteilte Erstautorenschaft).

Impact of age, sex, and joint form on degenerative lesions of the sacroiliac joints on CT in the normal population. Scientific Reports. März 2021. 11(1):5903.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-85303-5>

2.1.2. Zusammenhang lumbaler und sakroiliakaler Degeneration (*Originalarbeit 2*)

Diese Auswertung baute auf den Ergebnissen von *Originalarbeit 1* auf und ihr Ziel war es, den Einfluss von zwei wichtigen Faktoren auf das Auftreten degenerativer Läsionen der Sakroiliakalgelenke zu untersuchen: die anatomische Orientierung des Beckens und die Degeneration der lumbalen Wirbelsäule. Aufgrund der deutlichen Geschlechtsunterschiede, die wir im Rahmen von *Originalarbeit 1* feststellten, entschlossen wir uns für eine separate bzw. vergleichende Auswertung für Männer und Frauen.

Eingeschlossen in diese Auswertung wurden insgesamt 719 der Patient:innen von *Originalarbeit 1*, bei denen das vorliegende Bildmaterial alle für die Messungen benötigten anatomischen Referenzpunkte enthielt. Untersucht wurden quantitative Parameter der anatomischen Orientierung des Beckens: die pelvic incidence (PI), der pelvic radius (PR) und der sacral table angle (STA); diese Parameter wurden gewählt, weil sie als unbeeinflusst durch die Position der Patient:innen gelten (liegend vs. stehend). Darüber hinaus wurde in einem Scoringverfahren die Degeneration der Lendenwirbelsäule untersucht, wobei in jedem Bewegungssegment (LWK1/2 bis LWK5/SWK1) jeweils Degeneration des Bandscheibenfachs, Veränderungen der Endplatten, Bildung von Spondylophyten und Arthrose der Facettengelenke bewertet wurden. Zusammenhänge zwischen den anatomischen Parametern sowie lumbaler und sakroiliakaler Degeneration wurden mittels linearer und logistischer Regressionsanalysen untersucht.

Die anatomische Orientierung, ausgedrückt durch die genannten Parameter (PI, PR und STA), hatte keinen signifikanten Einfluss auf strukturelle Läsionen der Sakroiliakalgelenke. Ein unerwartetes Ergebnis der Auswertung war, dass bei Frauen kein Zusammenhang zwischen Degeneration der Lendenwirbelsäule und der Sakroiliakalgelenke hergestellt werden konnte. Die Annahme, dass die degenerativen Prozesse, aufgrund der Ähnlichkeit ihrer Risikofaktoren (supraphysiologische axiale Druckbelastungen, z.B. durch berufliche Belastung oder Übergewicht) parallel verlaufen, konnte nur bei Männern bestätigt werden. Die Ergebnisse dieser Studie sind wegweisend für die geschlechtsspezifische Betrachtung der Sakroiliakalgelenke und werfen ein besonderes Schlaglicht auf die Notwendigkeit der weiteren Analyse der Degeneration des weiblichen Sakroiliakalgelenks. Kenntnisse der spezifischen Degeneration sind wiederum unerlässlich in der bildgebenden Differentialdiagnostik der axialen Spondyloarthritis.

Muellner, M.*, Kreutzinger, V.*, Becker, L., Diekhoff, T., Pumberger, M., Schömig, F., Heyland, M., **Ziegeler, K.** (*geteilte Erstautorenschaft).

Unexpected Sex Differences in the Relationship of Sacroiliac Joint and Lumbar Spine Degeneration. Diagnostics. Januar 2022. 12(2):275.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12020275>

2.1.3. Strukturelle Läsionen bei Hyperparathyreodismus (*Originalarbeit 3*)

Der sekundäre Hyperparathyreodismus ist als Folgeerkrankung der chronischen Niereninsuffizienz eine in der Prävalenz zunehmende Erkrankung – Kenntnis ihrer skelettalen Manifestationen ist dementsprechend in der bildgebenden Diagnostik entzündlicher Erkrankungen des Bewegungsapparates von Vorteil. In dieser Studie wurde die Häufigkeit und Verteilung von entzündlichen und degenerativen Läsionen der Sakroiliakalgelenke bei Patient:innen mit sekundärem Hyperparathyreodismus und nicht erkrankten, gematchten Kontrollpatient:innen verglichen.

Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal war die Häufigkeit von Erosionen, welche bei Patient:innen mit sekundärem Hyperparathyreodismus signifikant häufiger beobachtet wurden (z.B. ventral: 28,6% vs. 13,9%). Kein Unterschied zeigte sich in der Häufigkeit von Sklerose oder Ankylose. In beiden Gruppen zeigte sich eine deutliche Häufung der Läsionen in den ventralen Gelenkanteilen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in zweierlei Hinsicht wichtig. Zum einen stellt die Analyse die erste strukturierte Analyse des Arthropathiemusters des sekundären Hyperparathyreodismus am Sakroiliakalgelenk dar – ein Krankheitsbild, das aufgrund der Zunahme der Grunderkrankung an Bedeutung gewinnen könnte, dessen letztendliche klinische Einordnung allerdings noch aussteht. Zum anderen hilft die Untersuchung die diagnostische Wertigkeit von Erosionen der Sakroiliakalgelenke einzuschätzen, die als spezifisch für eine axiale Spondyloarthritis gelten. Die im Rahmen des sekundären Hyperparathyreodismus beobachtete Resorption des subchondralen Knochens mit konsekutiv erosiv imponierenden Defekten der Gelenkpartner unterscheidet sich deutlich vom Arthropathiemuster der axSpA, in der neben erosiver knöcherner Resorption regelhaft auch (überschießende) Knochenneubildung bzw. Verstärkung im Sinne von Sklerose oder Ankylosen beobachtet wird. Die Analyse unterstreicht die Wichtigkeit der umfassenden Kenntnis patientenspezifischer Faktoren bei der Interpretation von Bildgebung im Kontext der axialen Spondyloarthritis und ebenso die Berücksichtigung der Lokalisation von Läsionen innerhalb der Sakroiliakalgelenke.

Kreutzinger, V., Diekhoff, T., Liefeldt, L., Poddubnyy, D., Hermann, K.-G., **Ziegeler, K.**

Asymptomatic secondary hyperparathyroidism can mimic sacroiliitis on computed tomography. Scientific Reports. Februar 2021. 11(1):4323.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-83989-1>

2.2. Anatomische Variation

2.2.1. Anatomische Variation bei Rückenschmerzpatient:innen (*Originalarbeit 4*)

In dieser Studie wurde aufbauend auf den Erkenntnissen von *Originalarbeit 1* die Häufigkeit von atypischen Gelenkformen in einer Population mit tiefsitzendem Rückenschmerz und Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung verglichen. Das in der Vorarbeit demonstrierte erhöhte Risiko von Gelenkläsionen in atypischen Gelenken war Basis für die Annahme, dass eine Veränderung der biomechanischen Belastung innerhalb dieser Gelenke ein prädisponierender Faktor für degenerative oder auch entzündliche Erkrankungen darstellen könnte. Untersucht wurden 156 Patient:innen mit Rückenschmerz (95 axSpA, 61 mit unspezifischem bzw. mechanisch-degenerativ bedingtem Rückenschmerz) aus zwei prospektiven Studien unserer Arbeitsgruppe (62, 67) mit 817 Patient:innen aus *Originalarbeit 1*.

In dieser Auswertung zeigte sich eine deutliche Häufung von atypischen Gelenkformen bei Patient:innen mit unspezifischem bzw. mechanisch-degenerativem Rückenschmerz (80,3% vs. 44,1% bei axSpA und 37,5% in der Allgemeinbevölkerung). Die Studie bestätigte, dass weibliche Patientinnen deutlich häufiger von Gelenkvariationen betroffen waren, wobei die Proportionen bei Patientinnen mit axSpA (67,7%) und gesunden Kontrollen (62,0%) ähnlich waren, während die Häufigkeit bei Patientinnen mit unspezifischem Rückenschmerz deutlich höher lag (92,7%). Eine bemerkenswerte Häufung bestimmter atypischer Gelenkformen zeigte sich zudem bei Männern mit axSpA, die signifikant häufiger als ihre gesunden Kontrollen einen iliosakralen Komplex oder ein sichelförmiges Ilium zeigten.

Im Rahmen dieser Studie wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen anatomischer Gelenkvariation und entzündlicher bzw. mechanisch-degenerativer Erkrankung der Sakroiliakalgelenke hergestellt. Für diese Assoziation können unterschiedliche Erklärungsansätze herangezogen werden. Zum einen könnte die veränderte Verteilung von biomechanischer Belastung innerhalb der atypischen Gelenke zu Mikrotraumata der Knorpeloberfläche führen und somit die Entzündung innerhalb des Gelenks anstoßen oder aufrechterhalten. Zum anderen könnte diese veränderte Mechanik zu degenerativen Läsionen führen, die in der Bildgebung eine entzündliche Erkrankung vortäuschen und somit zu Fehldiagnosen führen.

Ziegeler, K., Kreutzinger V., Proft, F., Poddubnyy, D., Hermann, K.-G., Diekhoff, T.

Joint anatomy in axial spondyloarthritis: strong associations between sacroiliac joint form variation and symptomatic disease. Rheumatology (Oxford). Dezember 2021. 61(1):388-393

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab318>.

2.3. Computertomographie in der Sakroiliitisdiagnostik

2.3.1. Definition der Sakroiliitis in der CT (*Originalarbeit 5*)

Auch wenn die CT im wissenschaftlichen Kontext zum Teil als Referenzstandard für die Detektion struktureller Läsionen der axSpA eingesetzt wird (58, 62), existierte zum Zeitpunkt der Konzeption dieser Arbeit keine Definition einer Sakroiliitis im CT. Ziel der Arbeit war eine datengestützte Ermittlung einer solchen wissenschaftlich-bildgebenden Definition. Zu diesem Zweck wurde wie in *Originalarbeit 4* eine post-hoc Analyse von mehreren unterschiedlichen Patientenkohorten unserer Arbeitsgruppe durchgeführt (insgesamt 546 Proband:innen).

Einzelne bildmorphologische Merkmale (Erosionen, Sklerose, Ankylose) wurden einzeln und in Kombination miteinander auf ihre diagnostische Performance (Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios und prädiktive Werte) überprüft. Die klinische Diagnose der Rheumatologie diente hierbei als Referenzstandard. Die räumliche Verteilung von Sklerose und Erosionen wurde zwischen den drei untersuchten Gruppen (axSpA, mechanischer Rückenschmerz, nicht-erkrankte Kontrollen) verglichen und beide Merkmale zeigte sich bei axSpA Patient:innen signifikant häufiger im mittleren und dorsalen Drittel des Gelenks. Ankylose konnte als hochgradig spezifischer Marker (Spezifität 98,8%, LR+ 19,6) bestätigt werden, die relative diagnostische Performance von Erosionen (Sensitivität 52,0%, Spezifität 93,8%) und Sklerose (Sensitivität 40,2%, Spezifität 67,5%) lag deutlich darunter. Besonders interessant war die Änderung in diagnostischer Genauigkeit der Merkmale Sklerose und Erosionen, wenn das ventrale Drittel des Sakroiliakgelenks exkludiert wurde: in beiden Fällen verbesserte sich die Performance deutlich. Die beste diagnostische Performance wurde mittels der Kombination von Ankylose und Erosionen des mittleren und dorsalen Gelenkanteils erreicht (Sensitivität 67,6%, Spezifität 96,3%; LR+ 18,3, LR- 0,3). Interessanterweise führe die Inklusion der Sklerose (auch wenn nur die dorsalen Anteile mit einbezogen wurden) zu einer deutlichen Verschlechterung der diagnostischen Performance (Sensitivität 70,6%, Spezifität 90,0%; LR+ 7,1, LR- 0,3).

Diese Studie war die erste, die eine formale Definition einer axSpA in der SIG-CT vorgeschlagen und bezüglich ihrer diagnostischen Performance überprüft hat. Die CT zeigte Merkmale eines effektiven Bestätigungstests (Spezifität 96,3%, LR+ 18,3), jedoch keine ausreichende Sensitivität, um eine Erkrankung auszuschließen (Sensitivität 67,6%, LR- 0,3). Die Mitbetrachtung des ventralen Gelenkdrittels führte über eine erhöhte Rate an falsch positiven Ergebnissen zu einer schlechteren Performance.

Hermann, K.-G*., **Ziegeler, K.***, Kreuzinger V., Poddubnyy, D., Proft, F., Deppe, D., Greese, J., Sieper, J., Diekhoff, T. (*geteilte Erstautorenschaft).

What amount of structural damage defines sacroiliitis - a computed tomography study. RMD Open. Januar 2022. 8(1):e001939.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001939>

2.3.2. Bildgebende Diagnostik der axialen Spondyloarthritis (**Originalarbeit 6**)

In dieser Studie wurde die diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten (Röntgen, MRT, CT) in der Diagnostik der axSpA untersucht. Eingeschlossen in diese post-hoc Analyse wurden insgesamt 163 Patient:innen (89 mit axSpA; 74 mit mechanisch-degenerativem Rückenschmerz). In mehreren Runden bewerteten drei erfahrene muskuloskelettale Radiolog:innen Bilddatensätze der Sakroiliakalgelenke in folgenden Konstellationen: Jeweils Röntgen, MRT und CT allein und dann als Kombination von Röntgen und MRT und CT und MRT. Bewertet wurde das Vorhandensein struktureller und florider Läsionen und die Frage, ob ein Normalbefund, eine axSpA oder eine mechanisch-degenerative Erkrankung der Sakroiliakalgelenke vorlag – als Referenzstandard diente die klinisch-rheumatologische Diagnose.

In dieser Studie zeigte die CT im Vergleich zu den anderen Modalitäten eine überlegene Spezifität von 97,3% gegenüber 67,6% (Röntgen) und 86,5% (MRT) und eine hervorragende LR+ von 28,3 gegenüber 2,04 (Röntgen) und 6,1 (MRT). Auch die Reproduzierbarkeit der Bewertung, ausgedrückt als Inter-Reader Reliabilität (Fleiss Kappa) war mit 0,875 höher als für Röntgen (0,517) und MRT (0,665). Wurde die CT mit der MRT kombiniert, verbesserte sie die Spezifität in einem höheren Maße, als sie die Sensitivität reduzierte.

In dieser Studie wurden erstmals die drei wichtigsten Bildgebungsmodalitäten in der SIG-Diagnostik bei axSpA in ihrer Performance (sowohl allein als auch in Kombination miteinander) verglichen. Hierbei zeigte sich das Röntgen, als weiterhin am häufigsten eingesetzte bildgebende Diagnostik, als weitgehend unwirksam und insbesondere wenig hilfreich, wenn eine MRT bereits vorlag. Die MRT zeigte wie zu erwarten eine hohe Sensitivität, als einzige Bildgebung die bereits frühe Erkrankungsstadien identifizieren kann, hatte jedoch ebenfalls eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen. Die Computertomographie konnte durch diese Studie als wirksames diagnostisches Werkzeug mit einem bisher unterschätzten Stellenwert in der klinischen Praxis herausgearbeitet werden.

Diekhoff, T., Eshed, I., Radny, F., **Ziegeler, K.**, Proft, F., Greese, J., Deppe, D., Biesen, R., Hermann, K.-G., Poddubnyy, D.

Choose wisely: imaging for diagnosis of axial spondyloarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. Februar 2021. 81(2):237-242.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220136>

3. Diskussion

Im Rahmen der hier vorgelegten Habilitationsschrift wurden unterschiedliche Facetten des Einsatzes der CT in der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis untersucht. Aus den Ergebnissen ergeben sich Implikationen sowohl für die Verwendung der CT im wissenschaftlichen Kontext als auch für den Einsatz in der Diagnosefindung bei chronisch tiefsitzendem Rückenschmerz.

3.1. Diagnose und Klassifikation der axialen Spondyloarthritis

Bevor näher auf den Einsatz der CT in der Diagnose und Klassifikation der axialen Spondyloarthritis eingegangen werden kann müssen diese ähnlichen, aber doch grundlegend verschiedenen Verfahren diskutiert werden (56). Die Klassifikation, auf die sich die von der ASAS publizierten Kriterien (33) beziehen, ist vorgesehen für die Charakterisierung von Patient:innen mit klinisch diagnostizierter axSpA im Kontext klinischer Studien. Aus diesem Grund spielen Differentialdiagnosen und die Wahrscheinlichkeit ihres Vorliegens keine Rolle in der Klassifikation, sehr wohl aber in der Diagnostik. Hieraus ergibt sich eine Gefahr der Überdiagnose einer axSpA bei Einsatz der Klassifikationskriterien als Diagnosekriterien – ein Umstand der in der Fachwelt kritisch diskutiert wird (56, 68). Bei der Klassifikation wird zwischen der (frühen) nicht-radiographischen axialen Spondyloarthritis (nr-axSpA), bei der die Röntgendiagnostik im Sinne der modifizierten New York Kriterien (42) negativ ausfällt, und der eher fortgeschrittenen radiographischen axialen Spondyloarthritis (r-axSpA), die synonym mit der ankylosierenden Spondylitis (AS) verwendet wird (69, 70), unterschieden. Eine bekanntermaßen entscheidende Rolle kommt hierbei der Bildgebung zu: liegt eine definitive radiographische Sakroiliitis gemäß der modifizierten New York Kriterien im Röntgen vor oder zeigt die MRT eine akute Sakroiliitis gilt der/die Patient:in als positiv für eine axiale Spondyloarthritis. Lässt sich die Sakroiliitis mittels Bildgebung nicht nachweisen, sind mehr klinische Anhaltspunkte vonnöten, um die Klassifikation zu ermöglichen (siehe auch *Abbildung 3*).

Wie nun kann die Computertomographie in diesen Prozess eingebunden werden? Um diese Frage zu beantworten, muss zunächst die diagnostische Performance der CT genau untersucht werden. Hierbei war das erste Ziel dieser Arbeit Limitationen in der Spezifität von CT-Befunden der Sakroiliakalgelenke zu beleuchten. Hierzu wurden zunächst Gelenkläsionen in einer Patient:innen-Kohorte ohne Erkrankung oder bekannte Schmerzsymptomatik der Sakroiliakalgelenke untersucht (*Originalarbeit 1*). Wie im Vorfeld erwartet zeigte sich eine deutliche altersabhängige Zunahme von Sklerose und Gelenkspaltveränderungen, da diese auch

mit degenerativen Gelenkerkrankungen in Verbindung gebracht werden und physiologischen Alterungsprozessen des Gelenks entsprechen können. Sklerose war bereits in der Altersgruppe der 25-35-Jährigen in 35,7% der Patient:innen zu beobachten; dieser Anteil stieg auf 64,5% in der Gruppe der über 75-Jährigen. Die Sklerose war insgesamt am häufigsten im ventralen Gelenkdrittel zu finden. Interessanterweise zeigte sich bei Männern eine nahezu lineare altersabhängige Zunahme im Ausmaß der Sklerose, während Frauen einen Peak in der Altersgruppe der 45-54-Jährigen zeigten. Eine mögliche Erklärung dieses Befundes kann in Daten zu Gelenkveränderungen bei Frauen mit schwangerschaftsassoziertem tiefsitzenden Rückenschmerz gefunden werden; in dieser Population sind sowohl Sklerose als auch Knochenmarködem und Fettmetaplasie häufig (71). Gelenkspaltveränderungen waren deutlich seltener als Sklerose mit einer Gesamtprävalenz von 9,3% und zeigten ebenfalls eine Zunahme mit dem Alter; nur ein Fall einer unilateralen Ankylose wurde beobachtet, was sich in eine Prävalenz von 0,1% übersetzt und die hohe Spezifität dieses Befundes beweist. Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen vorangegangener Analysen zu dieser Thematik, auch wenn wir einen anderen methodischen Ansatz mit Analyse auf Patienten-Niveau und nicht auf Gelenkniveau (26, 72, 73) verfolgten.

In *Originalarbeit 5* erarbeiteten wir auf Basis von Daten aus verschiedenen Patient:innen-Kohorten unserer Arbeitsgruppe einen Vorschlag für Klassifikationskriterien einer Sakroiliitis in der CT. Für diese post-hoc Analyse rekrutierten wir nicht-erkrankte Proband:innen aus der Kohorte von *Originalarbeit 1* und Patient:innen mit chronischem tiefsitzendem Rückenschmerz aus zwei prospektiven Studien unserer Arbeitsgruppe (62, 67). Hierbei zeigte sich zunächst, dass die diagnostische Performance von Sklerose und Erosionen erzielt werden konnte, wenn das ventrale Drittel des Gelenks ignoriert wurde. Dieser Umstand ist gut dadurch zu erklären, dass im ventralen Drittel die mechanische Hauptbelastungszone des Gelenks lokalisiert ist, und sich hier ja auch in der nicht-erkrankten Kohorte der *Originalarbeit 1* die Mehrzahl der Gelenkläsionen befand. Noch bemerkenswerter war der Umstand, dass die Berücksichtigung der gelenkbezogenen Sklerose die diagnostische Performance verschlechterte. Insgesamt konnten wir mit der Kombination aus Erosionen im mittleren und/oder dorsalen Gelenkdrittel und/oder partieller oder vollständiger Ankylose einen cut-off mit starker diagnostischer Performance im Sinne eines Bestätigungstest (LR+ 18,3; Spezifität 96,3%) etablieren. Chan et al. versuchten in einem ähnlichen Ansatz ein Screening Tool für die Analyse von CT-Datensätzen der Beckenregion zur Detektion einer axialen Spondyloarthritis zu entwickeln. Ein wesentlicher Unterschied zu unserer Arbeit war das Fehlen einer

symptomatischen Kontrollgruppe und eine kleine axSpA-Kohorte mit sehr fortgeschrittenem Erkrankungsstadium (74).

Schließlich untersuchten wir im Rahmen von *Originalarbeit 6* unter anderem die diagnostische Performance der CT im Vergleich und auch in Verbindung mit den herkömmlich eingesetzten Modalitäten Röntgen und MRT. Bei der Überprüfung der diagnostischen Performance der unterschiedlichen Modalitäten allein schnitt die CT am besten ab – dies liegt in ihrer überlegenen Spezifität begründet (97,3% in dieser Studie). Der Vergleich mit der MRT zeigte kleinere Schwächen in der Sensitivität – dies ist primär dadurch zu begründen, dass Patient:innen die ausschließlich Knochenmarködem ohne strukturelle Läsionen aufweisen ggf. gemäß des Referenzstandards als axSpA fehlklassifiziert wurden; ein Umstand der in der Fachwelt kontrovers diskutiert wird (75). In einem hypothetischen klinischen Szenario, in dem die CT Bildgebung der MRT Bildgebung vorgeschaltet wurde, war der Zusatznutzen der MRT in der Diagnosefindung nur gering. Zusätzlich zeigte die CT eine deutlich bessere Reproduzierbarkeit, gemessen als Agreement zwischen den drei Readern.

3.2. Differentialdiagnostik der Sakroiliitis

Neben der Detektion von spezifischen Gelenkläsionen und somit Sicherung der Diagnose der axialen Spondyloarthritis bietet die CT die Möglichkeit auch alternative Diagnosen zu explorieren – hierbei handelt es sich um seltenere entzündliche oder metabolische und häufigere mechanisch-degenerative Erkrankungen.

Neben selteneren Entitäten wie etwa der septischen Sakroiliitis, gehören auch Kristallarthropathien der Sakroiliakalgelenke zu den möglichen, wenn auch selteneren Differentialdiagnosen einer axialen Spondyloarthritis. Eine Studie von Panwar et al. verglich die Morphologie entzündlicher Läsionen bei Gicht und axialer Spondyloarthritis (76) und fand neben dem Nachweis von Tophi die relativ gesehen geringer ausgeprägte Sklerose als abgrenzende Merkmale der Gicht gegenüber der axSpA. Eine weitere mögliche Differentialdiagnose ist die Ablagerung von Calciumpyrophosphat-Dihydrat (CPPD) innerhalb des Gelenks; bei dieser speziellen Kristallarthropathie kommt es primär zu Gelenkspaltveränderungen und Sklerose (77, 78). Bereits seit langem als Differentialdiagnose der axialen Spondyloarthritis in Lehrbüchern oder Übersichtsartikeln wird der Hyperparathyreodismus geführt (79). Im Rahmen der *Originalarbeit 3* unternahmen wir erstmals den Versuch das Arthropathiemuster des sekundären Hyperparathyreodismus in der SIG-CT zu beschreiben. Wir fanden bei einer relevanten Anzahl von Patient:innen mit sekundärem Hyperparathyreodismus Erosionen, die ebenso wie bei der Sakroiliitis bei axSpA das Ilium in einem größeren Ausmaß betrafen als das Sakrum. Interessanterweise fanden wir

keine Unterschiede in der Häufigkeit der Sklerose; ein Umstand der durch die insgesamt bei diesem Krankheitsbild gestörte Knochenmineralisierung erklärt werden kann.

Besonderes Augenmerk gebührt der Diagnostik mechanisch-degenerativer Erkrankungen der Sakroiliakalgelenke. Auch wenn es innerhalb dieses Formenkreises bestimmte, relativ klar umschriebene Entitäten gibt, existieren doch keine klaren Diagnosekriterien für die meisten mechanisch-degenerative Erkrankungen der Sakroiliakalgelenke.

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der axialen Spondyloarthritis ist die Osteitis condensans illi (OCI) (7). Dieses Erkrankungsbild ist durch einen entzündlichen tiefsitzenden Rückenschmerz gekennzeichnet, zusammen mit ausgeprägter Sklerosierung, hauptsächlich des Iliums. Betroffen sind vornehmlich jüngere Frauen, mit einem oftmals nach einer Entbindung beschriebenen Symptombeginn. Der Nutzen der CT in der Differenzierung einer OCI von einer axSpA ist zweierlei: zum einen erlaubt die CT die genaue Zuordnung der als pathognomonisch angesehenen Sklerose zur mechanischen Hauptbelastungszone des Gelenks und kann zudem auch weniger stark ausgeprägte Veränderungen als etwa das konventionelle Röntgen nachweisen. Zum anderen erlaubt die CT den Ausschluss eindeutig entzündlicher Läsionen, insbesondere von Erosionen. Bei älteren Patient:innen kommt differentialdiagnostisch die diffuse idiopathische skelettale Hyperostose (DISH) in Betracht. Diese häufige Erkrankung des Achsenskeletts ist durch die Ossifikation von Band- und Kapselstrukturen gekennzeichnet und betrifft vornehmlich die Brustwirbelsäule, kann jedoch auch an den Sakroiliakalgelenken auftreten (80). Durch die direkte Darstellung von Knochen in der CT kann die mit der DISH einhergehende Kapselossifikation zuverlässig von einer intraartikulären Ankylose einer axialen Spondyloarthritis unterschieden werden (81); auch gehören Erosionen nicht zum Erkrankungsspektrum der DISH. Wie jedes andere Gelenk des menschlichen Körpers kann auch das Sakroiliakalgelenk von einer Arthrosis deformans betroffen sein. Der Nutzen der CT in der Diagnostik der Arthrosis deformans der Sakroiliakalgelenk ist höchst umstritten und wird nicht zuletzt durch die von uns im Rahmen der *Originalarbeit 1* erhobenen Daten untergraben, die bei einem großen Anteil der nicht-erkrankten Allgemeinbevölkerung Gelenkläsionen zeigten, die typischerweise mit einer Arthrose in Verbindung gebracht werden. In einer größeren Untersuchung konnten Backlund et al. zudem zeigen, dass derartige Läsionen in Patient:innen mit einer sakroiliakalen Schmerzsymptomatik ebenso häufig anzutreffen waren wie in nicht-erkrankten Kontrollproband:innen (82). Neben den obig beschriebenen, in der Diagnostik vornehmlich auf Bildgebung fußenden Erkrankungen ist das rein klinische SIG-Syndrom beschrieben, welches mit Mikrotraumata und ligamentärem Stress in Verbindung

gebracht wird (83). Bei diesem Erkrankungsbild ist die durchgeführte bildgebende Diagnostik unauffällig – es gilt als Ausschlussdiagnose.

Darüber hinaus existieren in der Literatur anekdotische Beschreibungen von anatomischen Normvarianten als Ursache einer sakroiliakalen Schmerzsymptomatik (84, 85). Angestoßen durch die Erkenntnisse von *Originalarbeit 1*, in der wir eine Assoziation von bestimmten anatomischen Gelenkvarianten mit subchondraler Sklerose aufzeigen konnten, untersuchten wir im Rahmen von *Originalarbeit 4* die Prävalenz von atypischen Gelenkformen bei Patient:innen mit axSpA, mechanisch-degenerativem bzw. unspezifischem Rückenschmerz sowie nicht erkrankten Kontrollpatient:innen. Wir fanden eine deutlich erhöhte Prävalenz von Gelenkatypen bei Patient:innen mit nicht-entzündlicher Rückenschmerzproblematik – so wie in der Allgemeinbevölkerung waren auch hier Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer. Zur Illustration ist ein Fallbeispiel einer Patientin mit atypischem Gelenk in *Abbildung 5* gegeben. Die dort gezeigte Patientin wurde primär mit axialer Spondyloarthritis diagnostiziert. Bei unbefriedigendem Therapieansprechen wurde eine ergänzende CT-Bildgebung durchgeführt, die die Gelenkproblematik als mechanisch etablieren konnte. Durch unsere Arbeit konnten wir diesen Aspekt der Gelenkdiagnostik erstmals in den wissenschaftliche Fokus rücken und somit das Spektrum der mechanisch-degenerativen Differentialdiagnostik der axialen Spondyloarthritis erweitern (13). Bei Vorliegen einer anatomischen Gelenkvariante bietet die CT durch ihre hohe Auflösung die Möglichkeit auch subtilere Veränderungen wie etwa sehr kleine akzessorische Gelenke zu detektieren und zudem mit dem Nachweis oder dem Ausschluss von eindeutig entzündlichen strukturellen Gelenkläsionen die Differentialdiagnostik entscheidend zu verbessern.

Neben der Möglichkeit der Fehldeutung einer anatomischen Normvariante mit atypisch lokalisierten oder besonders ausgeprägten degenerativen Veränderungen ergibt sich ein weiterer Ansatzpunkt für Forschung in diesem Bereich: die Hypothese, dass die mutmaßlich veränderte artikuläre Biomechanik Mikrotraumata des Knorpels zur Folge hat, und diese eine Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Sakroiliitis bei axialer Spondyloarthritis spielen. Diese Hypothese, zu der bestätigende Anhaltspunkte aus der tierexperimentellen Forschung (14, 15) vorliegen, ist jedoch weder konklusiv bewiesen noch unter Expert:innen unumstritten.

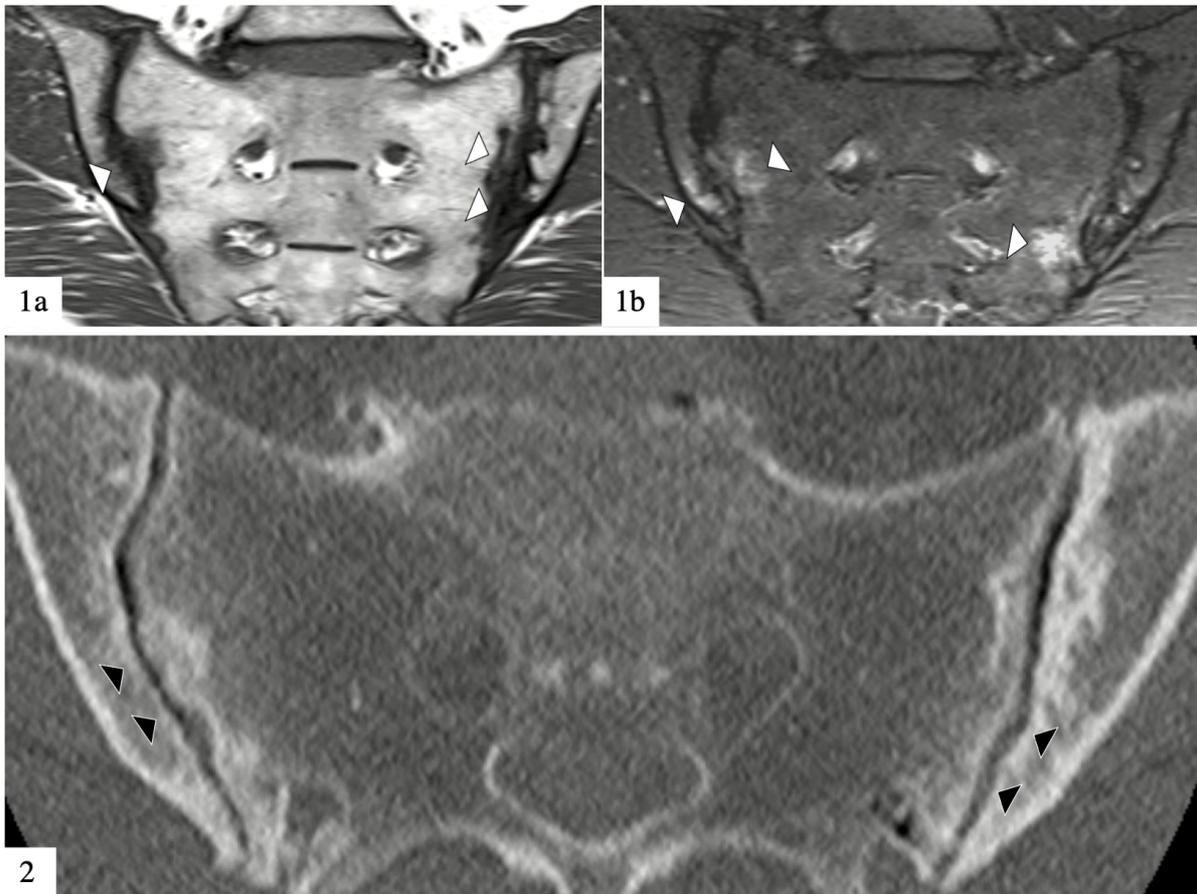


Abbildung 5. Fallbeispiel Gelenkform. Ältere weibliche Patientin mit chronisch tiefsitzendem Rückenschmerz, HLA-B27 positiv, Uveitis in der Vorgeschichte. 1a=paracoronaire T1 spin-echo Sequenz (MRT): ausgeprägte, als Erosionen gewertete Gelenkspaltveränderungen beidseits (weiße Pfeilspitzen). 1b=paracoronaire STIR (MRT): bilaterales Knochenmarködem, als entzündlich gewertet, und die ASAS-Kriterien für ein positives MRT erfüllend. 2=CT: Ausschluss von Erosionen, stattdessen zeigen sich degenerative Veränderungen und eine Formvariante (sichelförmiges Ilium mit konkaver Oberfläche des Iliums im Gelenk: schwarze Pfeilspitzen).

3.3. Geschlechtsdisparität in der Diagnostik

Ein wichtiger Punkt, der in mehreren der dargelegten Studien eine zentrale Rolle einnimmt, ist der Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Sakroiliakgelenken – diesem Punkt kommt in der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis eine besondere Rolle zu, weswegen er an dieser Stelle umfassender beleuchtet werden soll. Voranzustellen ist, dass Frauen insgesamt häufiger von tiefsitzendem Rückenschmerz betroffen sind (86). Die axiale Spondyloarthritis hingegen wurde historisch als eine vornehmlich Männer betreffende Erkrankung verstanden – frühe Schätzungen gingen von einem Verhältnis von bis zu 10:1 (m:w) aus (5). Neuere Schätzungen gehen jedoch eher von einer Ratio von 2:1 oder sogar gleichen Proportionen aus (5). Hierbei zeigen aktuelle Kohortendaten, dass Frauen seltener von ausgeprägten strukturellen Läsionen betroffen sind, also häufiger als nr-axSpA klassifiziert werden (87, 88). Dieser Umstand, sowie die Tatsache, dass die klinische Präsentation sich zum Teil deutlich zwischen

den Geschlechtern unterscheidet (88), wird als Erklärung dafür herangezogen, dass Frauen durchschnittlich unter einer mehr als 2 Jahre längeren Diagnoseverzögerung leiden als Männer (89). Diese Diagnoseverzögerung kann zum Teil darin begründet sein, dass tiefsitzender Rückenschmerz bei Frauen eher degenerativ-mechanischen Gelenkveränderungen zugesprochen wird. Unsere Daten aus *Originalarbeit 1* und *Originalarbeit 2* zeigten, dass sich die Verteilung von strukturellen Gelenkläsionen erheblich zwischen den Geschlechtern unterscheidet, und dass die Degeneration der Sakroiliakalgelenke bei Frauen zudem anders als bei Männern nicht parallel zur Degeneration der Lendenwirbelsäule verläuft. Zudem zeigten wir in *Originalarbeit 1* und *Originalarbeit 4*, dass anatomische Variation, die einer Sakroiliitis in der MRT-Bildgebung ähneln kann (35), ein vornehmlich weibliches Phänomen ist. Insgesamt erscheint es also bei Frauen noch wichtiger als bei Männern zu sein, mittels Bildgebung eine Differenzierung zwischen entzündlichen und mechanischen Gelenkveränderungen vorzunehmen, da weibliche Sakroiliakalgelenke anderen mechanischen Stressoren ausgesetzt sind als männliche.

3.4. Limitationen

In der Interpretation der hier vorgelegten Studienergebnisse müssen wichtige Limitationen kritisch diskutiert werden. Eine wesentlich übergreifende Limitation der *Originalarbeiten 1-5* ist die Tatsache, dass die Patient:innen retrospektiv rekrutiert wurden – hierdurch ergeben sich mehrere mögliche Quellen der Ergebnisverzerrung. Zum einen ist durch dieses Studiendesign, im Rahmen dessen patientenspezifische Informationen lediglich aus der elektronischen Dokumentation erhoben werden konnten, die Datengrundlage reduziert. So konnten beispielsweise wichtige Einflussfaktoren der SIG-Degeneration, wie etwa körperliche Aktivität durch Beruf und Freizeit, nicht erhoben werden. Darüber hinaus gab es keine Möglichkeit einer verlässlichen longitudinalen Datenerhebung, sodass etwa durch die Erfassung des Körpergewichts zu lediglich einem Zeitpunkt erfolgte, und hierdurch eine Verzerrung des Einflusses von Körpergewicht auf Gelenkdegeneration in den vorgelegten Daten nicht ausgeschlossen werden kann. Zudem muss erwähnt werden, dass eine Untererfassung von Erkrankungen der Sakroiliakalgelenke in der elektronischen Dokumentation möglich ist, sodass die Prävalenz von strukturellen Gelenkläsionen gegenüber einer tatsächlich gesunden Kohorte potenziell überschätzt wurde. Eine weitere wichtige Limitation, die alle eingeschlossenen Patient:innen mit axialer Spondyloarthritis betrifft (*Originalarbeiten 4-6*), ist die Tatsache, dass in allen Fällen die Diagnosestellung unter Hinzunahme der vorliegenden Bildgebung erfolgte, ohne externen Referenzstandard. Diese methodische Problematik ist typisch bei Studien zu diesem Krankheitsbild, da klinische und laborchemische Befunde in der Regel nicht spezifisch

bzw. sensitiv genug sind, um eine verlässliche Diagnostik zu gewährleisten. Hierdurch ergibt sich die Gefahr einer zirkulären Logik, da Merkmale der Bildgebung nicht faktisch unabhängig von der klinisch gestellten Diagnose untersucht werden können.

3.5. Wissenschaftlicher Kontext

Eine besondere Stärke der CT, sowohl in der klinischen Diagnostik als auch im Forschungskontext ist, dass sie knöcherne Strukturen direkt darstellt. Dieser Umstand spiegelt sich wie zuvor diskutiert in der herausragenden Genauigkeit in der Detektion von Erosionen wider. Darüber hinaus hat die CT jedoch auch das Potential das Verständnis für Phasen der Erkrankung zu stärken, die mittels aktuell eingesetzter Verfahren nur partiell erfasst werden – hierbei sind insbesondere die Prozesse, die der Ankylose vorausgehen gemeint. Ein interessanter Aspekt hierbei sind Prozesse innerhalb des Gelenkspalts, die auch als Backfill bezeichnet werden. Primär beschrieben wurde eine Steigerung des intraartikulären Fettsignals in der MRT-Bildgebung, welches als Reparaturgewebe gedeutet wurde (90), und eine hohe Spezifität für die axiale Spondyloarthritis zeigt (91). Die Prozesse, die von fetthaltigem Gewebe zu einer echten Verknöcherung mit homogener Trabekelstruktur führen, sind jedoch nach wie vor unvollständig verstanden. Die CT bietet hier potenziell eine zusätzliche Informationsquelle mit detaillierter Darstellung des kalzifizierten Gewebes. Ein weiterer möglicher Einsatzbereich im wissenschaftlichen Kontext ergibt sich aus alternativen therapeutischen Ansätzen in der Behandlung der axialen Spondyloarthritis. Neben der eher breiter wirksamen nicht-steroidalen Antirheumatika sind heute vornehmlich Therapeutika im Einsatz, die über die spezifische Blockade bestimmter entzündlicher Kaskaden die floride Inflammation hemmen. Setzt diese Therapie früh genug ein, wird oftmals auch ein Progress der knöchernen Proliferation (Ankylose) verhindert. Alternative therapeutische Ansätze verfolgen hingegen das Ziel, primär in die knöcherne Proliferation einzugreifen (92). Das Monitoring solcher Therapien setzt eine detaillierte Darstellung knöcherner (Mikro-) Struktur voraus, was mittels CT deutlich besser umsetzbar ist als mittels MRT.

3.6. Strahlenexposition

Eines der wesentlichen Hindernisse für den Einsatz der SIG-CT in der klinischen Routine ist die hohe Strahlenexposition herkömmlicher CT-Bilder – dieses Hindernis konnte durch technische Fortschritte in den letzten Jahren reduziert werden (93, 94). Durch moderne Rekonstruktionsverfahren wie etwa die iterative Rekonstruktion kann das sonst in Niedrigdosis-CTs hinderliche Bildrauschen reduziert werden. Unter anderem hierdurch können Niedrigdosis-CT Aufnahmen der Sakroiliakalgenke heutzutage verlässlich mit einer

effektiven Dosis unter 1 mSv durchgeführt werden, also mit einer Dosis, die auf oder sogar unter dem Niveau einer konventionellen Röntgenaufnahme liegt (95). Erwähnenswert an dieser Stelle sind zudem noch technische Fortschritte im Bereich der MRT-Bildgebung. Durch den Einsatz künstlicher Intelligenz können synthetische CT Bilder aus Gradientenecho-Sequenzen erstellt werden, mit hervorragender diagnostischer Performance in der Detektion entzündlicher Läsionen der Sakroiliakalgelenke (96). Ob sich diese Art der Bildgebung bezüglich Verfügbarkeit und Kosten gegen Niedrigdosis-CT Protokolle durchzusetzen vermag, muss sich noch zeigen.

4. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Stellenwert der Computertomographie in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der axialen Spondyloarthritis am Sakroiliakgelenk evaluiert. Hierbei wurden Limitationen der Spezifität an Patient:innen ohne Spondyloarthritis untersucht, die besondere Rolle der anatomischen Varianz bei Patient:innen mit tiefsitzendem Rückenschmerz betrachtet, sowie bildgebende Klassifikationskriterien der axialen Spondylarthritis dargelegt und schließlich die diagnostische Performance der Computertomographie im Vergleich zu Röntgen und Magnetresonanztomographie ermittelt.

Zunächst wurde die Prävalenz struktureller Läsionen der Sakroiliakgelenke in einer retrospektiv rekrutierten Kohorte von 818 Patient:innen ohne Erkrankung des Bewegungsapparates untersucht (*Originalarbeit 1*). In dieser umfassenden Untersuchung konnte neben einer detaillierten Aufschlüsselung der Häufigkeit von computertomographischen Gelenkläsionen nach Geschlecht und Altersgruppe auch eine Assoziation von anatomischen Normvarianten mit degenerativen Gelenkveränderungen (insbesondere Sklerose) gezeigt werden. Sklerose, die historisch einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der Sakroiliitis einnimmt zeigte sich bei mehr als der Hälfte der Patient:innen über 45 Jahre. Das ventrale Gelenkdrittel konnte aufgrund der führend hier lokalisierten Degeneration als mechanische Hauptbelastungszone bestätigt werden, die räumliche Verteilung degenerativer Läsionen stellte sich jedoch bei Frauen als deutlich vielfältiger als bei Männern dar. Frauen waren zudem signifikant häufiger von anatomischer Variation betroffen. Die hier an einer nicht-erkrankten Kohorte gezeigten Gelenkveränderungen, die den natürlichen Alterungsprozess der Sakroiliakgelenke abbilden, legen den Grundstein für die Klassifikation pathologischer Gelenkläsionen im Rahmen der axialen Spondyloarthritis.

An einer Subpopulation dieser Kohorte (n=718) wurde im Rahmen von *Originalarbeit 2* ergänzend hierzu der Einfluss von sowohl der geometrisch-anatomischen Orientierung des Beckens als auch degenerativen Veränderungen der Lumbalwirbelsäule auf strukturelle Läsionen der Sakroiliakgelenke untersucht. Hierbei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Männern, bei denen die Degeneration der Sakroiliakgelenke signifikant mit der Degeneration der lumbalen Bandscheiben und Facettengelenke korrelierte, und Frauen, bei denen die Degeneration der Sakroiliakgelenke ein von der Degeneration der Lendenwirbelsäule entkoppelter Prozess zu sein scheint. Die anatomische Ausrichtung des Beckens (ausgedrückt durch die pelvic incidence, den pelvic radius und den sacral table angle)

hatte hingegen keinen Einfluss auf Ausmaß oder räumliche Verteilung der strukturellen Gelenkläsionen. Bisher existieren nur wenige Studien, die eine nach Geschlecht getrennte Auswertung von Daten zum Sakroiliakgelenk vornehmen, und die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen die Wichtigkeit für die Präzision der wissenschaftlichen Aussagen zu diesem komplexen Gelenk.

Neben eher degenerativ imponierenden Läsionen wurde auch die Häufigkeit von entzündlichen Gelenkläsionen bei Patient:innen ohne axiale Spondyloarthritis untersucht: in **Originalarbeit 3** zeigten wir an 56 Patient:innen mit asymptomatischem sekundärem Hyperparathyreodismus, dass Erosionen bei dieser Erkrankung im Vergleich zu gematchten Kontrollen (n=259) signifikant häufiger auftreten. Ähnlich wie die in der Normalpopulation beobachteten Läsionen, waren auch die Erosionen des Hyperparathyreodismus am häufigsten im ventralen Drittel des Gelenks, also der mechanischen Hauptbelastungszone zu finden. Anders als bei der axialen Spondyloarthritis war das Arthropathiemuster des sekundären Hyperparathyreodismus jedoch weder durch Sklerose noch durch Gelenkspaltveränderungen wie Ankylose gekennzeichnet. Der Hyperparathyreodismus sollte entsprechend als bildgebende Differentialdiagnose der axialen Spondyloarthritis nicht außer Betracht gelassen werden und erosive Gelenkläsionen nicht unbedacht mit einer entzündlichen Gelenkerkrankung gleichgesetzt werden.

In **Originalarbeit 4** wurde die Thematik der anatomischen Gelenkvariation aufgegriffen und in einer Kohorte von Patient:innen mit tiefsitzendem Rückenschmerz (95 axiale Spondyloarthritis; 61 mechanisch-degenerative Erkrankung; 817 Kontrollen) untersucht. Wir fanden in der überwiegenden Mehrheit der Patient:innen mit mechanisch-degenerativer Erkrankung der Sakroiliakgelenke eine atypische Gelenkform (80,3%). Darüber hinaus zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz einer spezifischen Gelenkvariante, dem iliosakralen Komplex, bei Patient:innen mit axialen Spondyloarthritis verglichen mit ihren nicht-erkrankten Kontrollen. Für diesen Befund wurden zwei unterschiedliche Erklärungsansätze vorgeschlagen: die veränderte Verteilung des biomechanischen Stresses innerhalb des Gelenks führt zu Gelenkläsionen wie etwas periartikulärem Knochenmarködem oder Sklerose, die insbesondere in der MRT als Zeichen der axialen Spondyloarthritis fehlgedeutet werden können. Andererseits kann auch die supraphysiologische mechanische Belastung innerhalb des Gelenks die Inflammation der axialen Spondyloarthritis verstärken oder aufrechterhalten.

Anders als für die Magnetresonanztomographie und das Röntgen existierten bis dato keine formalen Kriterien, wann eine CT als positiv für eine axiale Spondyloarthritis zu bewerten ist

– das Ziel der *Originalarbeit 5* war die Etablierung eben solch formaler Kriterien. Hierzu wurden die CT-Datensätze von insgesamt 546 Patient:innen einem detaillierten Scoring unterzogen (102 axiale Spondyloarthritis; 80 mechanisch-degenerative Erkrankung; 364 Kontrollen) und unterschiedliche Läsionen sowohl einzeln als auch in Kombination miteinander bezüglich ihrer diagnostischen Performance untersucht. Wir fanden für die Kombination aus Erosionen im mittleren und/oder dorsalen Gelenkdrittel sowie Ankylose (partiell oder total) die stärkste diagnostische Performance (LR+ 18,2; LR- 0,3). Sowohl die Inklusion von Sklerose als auch von Erosionen im ventralen Gelenkdrittel reduzierte jeweils die diagnostische Performance deutlich, da hierrunter mehr Patient:innen mit mechanischen Erkrankungen, deren Läsionen vornehmlich in der im ventralen Gelenkdrittel lokalisierten mechanischen Hauptbelastungszone zu finden sind, falsch-positiv als axiale Spondyloarthritis klassifiziert werden. Die im Rahmen dieser Arbeit vorgeschlagenen Klassifikationskriterien sind ein erster wichtiger Schritt für die Einbindung der CT sowohl im klinischen Setting als auch bei wissenschaftlichen Fragestellungen.

Im Rahmen von *Originalarbeit 6* wurde schließlich die diagnostische Performance von Röntgen, MRT und CT vergleichend betrachtet. In diesem Multi-Reader Experiment wurden 163 Patient:innen mit axialen Spondyloarthritis oder degenerativer Erkrankung des Achsenskeletts untersucht; Bilddaten der unterschiedlichen Modalitäten wurden einzeln und anschließend in Kombination miteinander von Radiolog:innen mit ausgewiesener Expertise in der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis bewertet. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das Röntgen als Bildgebungsmodalität mit der niedrigsten Sensitivität und Spezifität in keinem klinischen Szenario einen fassbaren Mehrwert liefert, und darauf verzichtet werden sollte, wenn eine MRT vorliegt oder unkompliziert durchzuführen wäre. Die CT zeigte in dieser Studie eine überlegene Reproduzierbarkeit in der Bewertung durch die Expert:innen ($\kappa=0,875$) und die im Vergleich stärkste Spezifität von 97,3% und entsprechend niedrigste Rate an falsch positiv klassifizierten Patient:innen.

Insgesamt zeigt sich die Computertomographie als hochspezifische Bildgebung bei Patient:innen mit axialer Spondyloarthritis, die insbesondere in klinisch herausfordernden Situationen wichtige Zusatzinformationen für die Differentialdiagnostik liefern kann. Durch die mittlerweile auf ein sehr niedriges Maß reduzierbare Strahlenexposition bei dedizierten Untersuchungen der Sakroiliakgelenke erscheint der Einzug in die Routinediagnostik und somit die mittel- bis langfristige Ablösung des Röntgenbildes möglich. Hierdurch würde insbesondere einer Überdiagnose entzündlicher Erkrankungen durch die Fehldeutung

mechanischer Gelenkveränderungen, die in der MRT zum Teil nur schwer von entzündlichen Läsionen unterscheidbar sind, entgegengewirkt. Diese Unterscheidung ist zudem ein essenzieller Schritt, um die aktuell gegebene Geschlechtsdisparität in der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis zu überwinden. Darüber hinaus wird der Einsatz der Computertomographie im wissenschaftlichen Kontext das Verständnis für die Prozesse der Knochenneubildung stärken und gegebenenfalls als Werkzeug zur Überprüfung von hierauf abzielenden Therapieansätzen eine zusätzliche Rolle gewinnen.

5. Verwendete Veröffentlichungen

Ziegeler, K.*, Kreutzinger, V.*, Diekhoff, T., Röhle, R., Poddubnyy, D., Pumberger, M., Hamm, B., Hermann, K.-G. (*geteilte Erstautorenschaft). Impact of age, sex, and joint form on degenerative lesions of the sacroiliac joints on CT in the normal population. *Scientific Reports*. März 2021. 11(1):5903. doi: 10.1038/s41598-021-85303-5 (**Originalarbeit 1**) – IF 4,4

Muellner, M., Kreutzinger, V., Becker, L., Diekhoff, T., Pumberger, M., Schömig, F., Heyland, M., **Ziegeler, K.** Unexpected Sex Differences in the Relationship of Sacroiliac Joint and Lumbar Spine Degeneration. *Diagnostics*. Januar 2022. 12(2):275. doi: 10.3390/diagnostics12020275 (**Originalarbeit 2**) – IF 3,7

Kreutzinger, V., Diekhoff, T., Liefeldt, L., Poddubnyy, D., Hermann, K.-G., **Ziegeler, K.** Asymptomatic secondary hyperparathyroidism can mimic sacroiliitis on computed tomography. *Scientific Reports*. Februar 2021. 11(1):4323. doi: 10.1038/s41598-021-83989-1. (**Originalarbeit 3**) – IF 4,4

Ziegeler, K., Kreutzinger V., Proft, F., Poddubnyy, D., Hermann, K.-G., Diekhoff, T. Joint anatomy in axial spondyloarthritis: strong associations between sacroiliac joint form variation and symptomatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. April 2021. doi: 10.1093/rheumatology/keab318. Online ahead of print. (**Originalarbeit 4**) – IF 7,6

Hermann, K.-G*., **Ziegeler, K.***, Kreutzinger V., Poddubnyy, D., Proft, F., Deppe, D., Greese, J., Sieper, J., Diekhoff, T. (*geteilte Erstautorenschaft). What amount of structural damage defines sacroiliitis - a computed tomography study. *RMD Open*. Januar 2022. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001939. (**Originalarbeit 5**) – IF 5,1

Diekhoff, T., Eshed, I., Radny, F., **Ziegeler, K.**, Proft, F., Greese, J., Deppe, D., Biesen, R., Hermann, K.-G., Poddubnyy, D. Choose wisely: imaging for diagnosis of axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Februar 2022. 81(2):237-242. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220136. (**Originalarbeit 6**) – IF 19,1

Literatur

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84.
2. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):689-93.
3. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):905-10.
4. Navarro-Compan V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(12):1511-21.
5. Chimenti MS, Alten R, D'Agostino MA, Gremese E, Kiltz U, Lubrano E, et al. Sex-associated and gender-associated differences in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis: addressing the unmet needs of female patients. *RMD Open*. 2021;7(3).
6. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):569-78.
7. Poddubnyy D, Weineck H, Diekhoff T, Redeker I, Gobejishvili N, Llop M, et al. Clinical and imaging characteristics of osteitis condensans ilii as compared with axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3798-806.
8. Dougados M, Etcheto A, Molto A, Alonso S, Bouvet S, Daures JP, et al. Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: The DESIR cohort. *Joint Bone Spine*. 2015;82(5):345-51.
9. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-27.
10. Hasegawa T. Updating the pathophysiology of arthritic bone destruction: identifying and visualizing pathological osteoclasts in pannus. *Immunol Med*. 2021;44(4):246-51.
11. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731-41.
12. Gracey E, Burssens A, Cambre I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):193-207.
13. Ziegeler K, Hermann KGA, Diekhoff T. Anatomical Joint Form Variation in Sacroiliac Joint Disease: Current Concepts and New Perspectives. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):60.
14. Cambre I, Gaublumme D, Burssens A, Jacques P, Schryvers N, De Muynck A, et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nat Commun*. 2018;9(1):4613.
15. Cambre I, Gaublumme D, Schryvers N, Lambrecht S, Lories R, Venken K, et al. Running promotes chronicity of arthritis by local modulation of complement activators and impairing T regulatory feedback loops. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):787-95.
16. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management. *BMJ*. 2021;372:m4447.
17. Vleeming A, Schuenke MD, Masi AT, Carreiro JE, Danneels L, Willard FH. The sacroiliac joint: an overview of its anatomy, function and potential clinical implications. *J Anat*. 2012;221(6):537-67.

18. Bowen V, Cassidy JD. Macroscopic and microscopic anatomy of the sacroiliac joint from embryonic life until the eighth decade. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1981;6(6):620-8.
19. McLauchlan GJ, Gardner DL. Sacral and iliac articular cartilage thickness and cellularity: relationship to subchondral bone end-plate thickness and cancellous bone density. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(4):375-80.
20. Dar G, HersHKovitz I. Sacroiliac joint bridging: simple and reliable criteria for sexing the skeleton. *J Forensic Sci*. 2006;51(3):480-3.
21. Kiapour A, Joukar A, Elgafy H, Erbulut DU, Agarwal AK, Goel VK. Biomechanics of the Sacroiliac Joint: Anatomy, Function, Biomechanics, Sexual Dimorphism, and Causes of Pain. *Int J Spine Surg*. 2020;14(Suppl 1):3-13.
22. van Wingerden JP, Vleeming A, Buyruk HM, Raissadat K. Stabilization of the sacroiliac joint in vivo: verification of muscular contribution to force closure of the pelvis. *Eur Spine J*. 2004;13(3):199-205.
23. Leong A. Sexual dimorphism of the pelvic architecture: a struggling response to destructive and parsimonious forces by natural & mate selection. *McGill J Med*. 2006;9(1):61-6.
24. Ebraheim NA, Biyani A. Percutaneous computed tomographic stabilization of the pathologic sacroiliac joint. *Clin Orthop Relat Res*. 2003(408):252-5.
25. Joukar A, Shah A, Kiapour A, Vosoughi AS, Duhon B, Agarwal AK, et al. Sex Specific Sacroiliac Joint Biomechanics During Standing Upright: A Finite Element Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(18):E1053-E60.
26. Prassopoulos PK, Faflia CP, Voloudaki AE, Gourtsoyiannis NC. Sacroiliac joints: anatomical variants on CT. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(2):323-7.
27. Ziegeler K, Kreutzinger V, Diekhoff T, Roehle R, Poddubnyy D, Pumberger M, et al. Impact of age, sex, and joint form on degenerative lesions of the sacroiliac joints on CT in the normal population. *Sci Rep*. 2021;11(1):5903.
28. Francois RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):713-20.
29. Bollow M, Fischer T, Reissauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(2):135-40.
30. Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(9):55.
31. Dudli S, Fields AJ, Samartzis D, Karppinen J, Lotz JC. Pathobiology of Modic changes. *Eur Spine J*. 2016;25(11):3723-34.
32. Modic MT, Hardy RW, Jr., Weinstein MA, Duchesneau PM, Paushter DM, Boumpfrey F. Nuclear magnetic resonance of the spine: clinical potential and limitation. *Neurosurgery*. 1984;15(4):583-92.
33. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
34. Badr S, Jacques T, Lefebvre G, Boulil Y, Abou Diwan R, Cotten A. Main Diagnostic Pitfalls in Reading the Sacroiliac Joints on MRI. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11).

35. Campos-Correia D, Sudol-Szopinska I, Diana Afonso P. Are We Overcalling Sacroiliitis on MRI? Differential diagnosis that every rheumatologist should know - Part II. *Acta Reumatol Port.* 2019;44(1):42-56.
36. Jans L, Van Praet L, Elewaut D, Van den Bosch F, Carron P, Jaremko JL, et al. MRI of the SI joints commonly shows non-inflammatory disease in patients clinically suspected of sacroiliitis. *Eur J Radiol.* 2014;83(1):179-84.
37. Tezcan ME, Temizkan S, Ozal ST, Gul D, Aydin K, Ozderya A, et al. Evaluation of acute and chronic MRI features of sacroiliitis in asymptomatic primary hyperparathyroid patients. *Clin Rheumatol.* 2016;35(11):2777-82.
38. Schwarzer AC, Aprill CN, Bogduk N. The sacroiliac joint in chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20(1):31-7.
39. Sembrano JN, Polly DW, Jr. How often is low back pain not coming from the back? *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(1):E27-32.
40. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1327-39.
41. Omar A, Sari I, Bedaiwi M, Salonen D, Haroon N, Inman RD. Analysis of dedicated sacroiliac views to improve reliability of conventional pelvic radiographs. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):1740-5.
42. 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 Rheum.* 1984;27(4):361-8.
43. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23(2):61-6.
44. van den Berg R, Lenczner G, Feydy A, van der Heijde D, Reijniere M, Saraux A, et al. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2403-11.
45. Maksymowych WP. The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(11):657-72.
46. Sudol-Szopinska I, Jurik AG, Eshed I, Lennart J, Grainger A, Ostergaard M, et al. Recommendations of the ESSR Arthritis Subcommittee for the Use of Magnetic Resonance Imaging in Musculoskeletal Rheumatic Diseases. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015;19(4):396-411.
47. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3096-106.
48. Dougados M, Sepriano A, Molto A, van Lunteren M, Ramiro S, de Hooge M, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1823-8.
49. van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, Reijniere M, Huizinga T, van der Heijde D. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(7):1336.
50. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3048-58.

51. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1520-7.
52. de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, de Jong H, van Hoveen L, de Koning A, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(7):1042-8.
53. Weber U, Jurik AG, Zejden A, Larsen E, Jorgensen SH, Rufibach K, et al. Frequency and Anatomic Distribution of Magnetic Resonance Imaging Features in the Sacroiliac Joints of Young Athletes: Exploring "Background Noise" Toward a Data-Driven Definition of Sacroiliitis in Early Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(5):736-45.
54. Agten CA, Zubler V, Zanetti M, Binkert CA, Kolokythas O, Prentl E, et al. Postpartum Bone Marrow Edema at the Sacroiliac Joints May Mimic Sacroiliitis of Axial Spondyloarthritis on MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(6):1306-12.
55. Hermann KG, Halle H, Reissbauer A, Schink T, Vsianska L, Muhler MR, et al. [Peripartum changes of the pelvic ring: usefulness of magnetic resonance imaging]. *Rofo.* 2007;179(12):1243-50.
56. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl4):iv6-iv17.
57. Maksymowych WP, Lambert RG, Ostergaard M, Pedersen SJ, Machado PM, Weber U, et al. MRI lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: an update of definitions and validation by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1550-8.
58. Diekhoff T, Hermann KG, Greese J, Schwenke C, Poddubnyy D, Hamm B, et al. Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1502-8.
59. Ziegeler K, Eshkal H, Schorr C, Sieper J, Diekhoff T, Makowski MR, et al. 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. *J Rheumatol.* 2018;45(7):915-21.
60. Huang BK, Tan W, Scherer KF, Rennie W, Chung CB, Bancroft LW. Standard and Advanced Imaging of Hip Osteoarthritis. What the Radiologist Should Know. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2019;23(3):289-303.
61. Tan S, Ward MM. Computed tomography in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(4):334-9.
62. Diekhoff T, Greese J, Sieper J, Poddubnyy D, Hamm B, Hermann KA. Improved detection of erosions in the sacroiliac joints on MRI with volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE): results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1585-9.
63. 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 Radiol.* 2017;58(5):593-9.
64. Kiil RM, Jurik AG, Zejden A. Anatomical variation at the sacroiliac joints in young adults: estimated prevalence by CT and concomitant diagnostics by MRI. *Skeletal Radiol.* 2022;51(3):595-605.
65. Carotti M, Benfaremo D, Di Carlo M, Ceccarelli L, Luchetti MM, Piccinni P, et al. Dual-energy computed tomography for the detection of sacroiliac joints bone marrow oedema in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(6):1316-23.
66. Chen M, Herregods N, Jaremko JL, Carron P, Elewaut D, Van den Bosch F, et al. Bone marrow edema in sacroiliitis: detection with dual-energy CT. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3393-400.

67. Deppe D, Hermann KG, Proft F, Poddubnyy D, Radny F, Protopopov M, et al. CT-like images of the sacroiliac joint generated from MRI using susceptibility-weighted imaging (SWI) in patients with axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2021;7(2).
68. Diekhoff T, Lambert R, Hermann KG. MRI in axial spondyloarthritis: understanding an 'ASAS-positive MRI' and the ASAS classification criteria. *Skeletal Radiol*. 2022.
69. Boel A, Molto A, van der Heijde D, Ciurea A, Dougados M, Gensler LS, et al. Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Results from eight cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1545-9.
70. Michelena X, Lopez-Medina C, Marzo-Ortega H. Non-radiographic versus radiographic axSpA: what's in a name? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv18-iv24.
71. Kiil RM, Armbak BA, Zejden A, Schiottz-Christensen B, Hendricks O, Jurik AG. Pregnancy-related sacroiliac joint findings in females with low back pain: a four-year magnetic resonance imaging follow-up study. *Acta Radiol*. 2021:2841851211017108.
72. 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.
73. Fafila CP, Prassopoulos PK, Daskalogiannaki ME, Gourtsoyiannis NC. Variation in the appearance of the normal sacroiliac joint on pelvic CT. *Clin Radiol*. 1998;53(10):742-6.
74. Chan J, Sari I, Salonen D, Inman RD, Haroon N. Development of a Screening Tool for the Identification of Sacroiliitis in Computed Tomography Scans of the Abdomen. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1687-94.
75. Ostergaard M. MRI of the sacroiliac joints: what is and what is not sacroiliitis? *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(4):357-64.
76. Panwar J, Sandhya P, Kandagaddala M, Nair A, Jeyaseelan V, Danda D. Utility of CT imaging in differentiating sacroiliitis associated with spondyloarthritis from gouty sacroiliitis: a retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):779-88.
77. Littlejohn GO, Baron M, Urowitz MB. Sacroiliac joint abnormalities in calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Rheumatology International*. 1982;1(4):195-8.
78. Resnick D. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*: Saunders; 2002.
79. Tuite MJ. Sacroiliac joint imaging. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2008;12(1):72-82.
80. Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology*. 1976;119(3):559-68.
81. Leibushor N, Slonimsky E, Aharoni D, Lidar M, Eshed I. CT Abnormalities in the Sacroiliac Joints of Patients With Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(4):834-7.
82. Backlund J, Clewett Dahl E, Skorpil M. Is CT indicated in diagnosing sacroiliac joint degeneration? *Clin Radiol*. 2017;72(8):693 e9- e13.
83. Le Huec JC, Tsoupras A, Leglise A, Heraudet P, Celarier G, Sturresson B. The sacro-iliac joint: A potentially painful enigma. Update on the diagnosis and treatment of pain from micro-trauma. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(1S):S31-S42.
84. Ehara S, el-Khoury GY, Bergman RA. The accessory sacroiliac joint: a common anatomic variant. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(4):857-9.
85. Kang JH, Kim MW, Moon EH, Kim YJ, Yu KP. The Accessory Sacroiliac Joint Diagnosed With Bone SPECT/CT. *Clin Nucl Med*. 2017;42(6):483-4.

86. Irwin RW, Watson T, Minick RP, Ambrosius WT. Age, body mass index, and gender differences in sacroiliac joint pathology. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(1):37-44.
87. Chimenti MS, Conigliaro P, Navarini L, Martina FM, Peluso G, Birra D, et al. Demographic and clinical differences between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: results from a multicentre retrospective study in the Lazio region of Italy. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):88-93.
88. Mease PJ, McLean RR, Dube B, Liu M, Rebello S, Glynn M, et al. Comparison of Men and Women With Axial Spondyloarthritis in the US-based Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol.* 2021;48(10):1528-36.
89. Jovani V, Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Pascual E. Understanding How the Diagnostic Delay of Spondyloarthritis Differs Between Women and Men: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2017;44(2):174-83.
90. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Pedersen SJ. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):2958-67.
91. Hu Z, Wang X, Qi J, Kong Q, Zhao M, Gu J. Backfill is a specific sign of axial spondyloarthritis seen on MRI. *Joint Bone Spine.* 2016;83(2):179-83.
92. Shao F, Liu Q, Zhu Y, Fan Z, Chen W, Liu S, et al. Targeting chondrocytes for arresting bony fusion in ankylosing spondylitis. *Nat Commun.* 2021;12(1):6540.
93. Lambert RGW, Hermann KGA, Diekhoff T. Low-dose computed tomography for axial spondyloarthritis: update on use and limitations. *Curr Opin Rheumatol.* 2021;33(4):326-32.
94. Korcakova E, Stepankova J, Suchy D, Hosek P, Bajcurova K, Pernicky J, et al. Is ultra low-dose CT with tin filtration useful for examination of SI joints? Can it replace X-ray in diagnostics of sacroiliitis? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021.
95. Chahal BS, Kwan ALC, Dhillon SS, Olubaniyi BO, Jhiangri GS, Neilson MM, et al. Radiation Exposure to the Sacroiliac Joint From Low-Dose CT Compared With Radiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(5):1058-62.
96. Jans LBO, Chen M, Elewaut D, Van den Bosch F, Carron P, Jacques P, et al. MRI-based Synthetic CT in the Detection of Structural Lesions in Patients with Suspected Sacroiliitis: Comparison with MRI. *Radiology.* 2021;298(2):343-9.

Danksagung

Wie jede andere wissenschaftliche Leistung auch, wäre diese Arbeit ohne die tatkräftige Unterstützung einer Vielzahl von Menschen nicht möglich gewesen – hierfür möchte ich mich herzlich bedanken. Zuerst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm, Direktor der Klinik für Radiologie, für die andauernde Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit, die Bereitstellung kreativer und produktiver Freiräume und nicht zuletzt für die hervorragende klinische Ausbildung, die ich in seiner Klinik erfahren durfte. Besonderer Dank gilt meinen beiden komplementären Mentoren Herrn PD Dr. Torsten Diekhoff und Herrn Prof. Dr. Kay-Geert Hermann, die mir seit meiner Doktorarbeit die Leitplanken meines wissenschaftlichen Wirkens sind, und ohne die ich niemals meinen Weg in die Radiologie gefunden hätte. Ich danke beiden für unzählige Ratschläge, wertvolle Impulse, inspirierende Gespräche und eine großartige Mischung aus Ernsthaftigkeit und Spaß bei der Sache. Zudem danke ich all den studentischen und ärztlichen Mitgliedern meiner Forschungsgruppe für die vielen kleinen und großen Gefallen – besonders hervorzuheben ist Frau Dr. Tugce Ulas für ihren unermüdlichen Einsatz. Auch außerhalb der Radiologie hatte ich die Freude großartige wissenschaftliche Wegbegleiter finden zu dürfen - exemplarisch möchte ich hier Herrn Dr. Fabian Proft und Herrn Prof. Dr. Denis Poddubnyy aus der Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, sowie Herrn Luis Becker, Herrn Maximilian Müllner und Herrn PD Dr. Matthias Pumberger aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie danken. Auch möchte ich mich sehr herzlich bei all den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Radiologie bedanken, die in den letzten Jahren dafür gesorgt haben, dass ich auch in anstrengenden Zeiten unsere Klinik als ein zweites Zuhause ansehen konnte – besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle Frau PD Dr. Lisa Adams, Frau Dr. Yi-Na Bender, Herrn Dr. Sebastian Dahlmann, Frau Dr. Juliane Greese, Frau Dr. Sonja Scheibl und Frau Viktoria Wieske. Ich danke unserem großartigen MTRA-Team für die spannende Zusammenarbeit und das Verständnis für die durch die Forschung entstehende Mehrarbeit – stellvertretend für das ganze Team danke ich Frau Kathrin Strehmann, Frau Claudia Winter, Frau Anne Kathrin Gellert und Herrn David Kohnert. Ich danke der Nachwuchskommission herzlich für die Freiräume, die mir durch das von ihr vergebene Habilitationsstipendium „Rahel Hirsch“ zugutekamen. Ich danke meinen Freunden und meiner Familie für Rückhalt und Verständnis und dafür, dass sie nie an mir gezweifelt haben. Der allergrößte Dank gilt jedoch meiner wundervollen Frau Virginie, die diesen Prozess über die Jahre mit der goldrichtigen Mischung aus kritischer Nachfrage, Aufmunterung und Neugier begleitet und schließlich auch selbst tatkräftig unterstützt hat.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift