

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

**DISSERTATION**

Evaluation eines neuen 7-Gelenke-Ultraschall-Scores zum  
Therapiemonitoring bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis  
und Psoriasisarthritis mit Einzelgelenkanalyse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Beatrice Halbauer

aus Gera

Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. M. Backhaus  
                          2. Prof. Dr. med. W. Schmidt  
                          3. Prof. Dr. med. B. Manger

Datum der Promotion: 03. Juni 2012

**Inhaltsverzeichnis**

1.	Einleitung.....	6
1.1.	Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises.....	6
1.2.	Krankheitsbilder.....	6
1.2.1.	Rheumatoide Arthritis.....	6
1.2.2.	Arthritis psoriatica (Synonym: Psoriasisarthritis, PsA).....	14
1.3.	Die bildgebende Diagnostik.....	17
1.3.1.	Die konventionelle Röntgenuntersuchung.....	17
1.3.1.1.	Die konventionelle Röntgenuntersuchung bei Rheumatoider Arthritis.....	17
1.3.1.2.	Die konventionelle Röntgenuntersuchung bei der Psoriasisarthritis.....	19
1.3.2.	Die Arthrosonographie.....	19
1.3.3.	Die Magnetresonanztomographie.....	22
1.4.	Zielsetzung der Promotionsarbeit.....	24
2.	Patienten und Methoden.....	25
2.1.	Untersuchte Patienten.....	25
2.2.	Klinische und laborchemische Untersuchung, Untersuchungstechnik und –geräte.....	26
2.2.1.	Klinische Untersuchung.....	26
2.2.2.	Laborchemische Untersuchung.....	26
2.2.3.	Untersuchungstechnik und –geräte.....	28
2.2.3.1.	Ultraschalluntersuchung.....	28
2.2.3.2.	Röntgenuntersuchung.....	36
2.3.	Statistische Auswertung.....	36
3.	Ergebnisse der durchgeführten Studie.....	37
3.1.	Demographische Analyse.....	37
3.2.	BSG / CRP, DAS 28 und US7-Score über ein Jahr.....	37
3.2.1.	BSG / CRP, DAS 28 und „US7-Score“ inklusive Vorfuß.....	38
3.2.2.	BSG / CRP, DAS 28 und US7-Score exklusive Vorfuß (bzw. US5-Score).....	39
3.3.	Longitudinale Korrelationskoeffizienten.....	41

3.3.1. Longitudinale Korrelation zwischen US7-Score, laborchemischen und klinischen Parametern (mit Vorfuß).....	41
3.3.2. Longitudinale Korrelation zwischen US5-Score, laborchemischen und klinischen Parametern (ohne Vorfuß).....	41
3.4. Lineare Regressionsanalyse zur Prädiktion von Erosionen durch den US-Score sowie durch klinischen und laborchemische Parameter.....	42
3.4.1. Prädiktive Werte für konventionell-radiographisch nachweisbare Erosionen.....	42
3.4.1.1. Prädiktion von röntgenologischen Erosionen inklusive Vorfuß.....	42
3.4.1.2. Prädiktion von röntgenologischen Erosionen exklusive Vorfuß.....	43
3.4.2. Prädiktive Werte für sonographisch nachweisbare Erosionen.....	43
3.4.2.1. Prädiktion von sonographischen Erosionen inklusive Vorfuß.....	43
3.4.2.2. Prädiktion von sonographischen Erosionen exklusive Vorfuß.....	43
3.5. Einzelgelenkanalyse.....	44
3.5.1. Einzelgelenkanalyse des Handgelenks über den Zeitraum eines Jahres.....	44
3.5.1.1. Handgelenk dorsomedian.....	44
3.5.1.2. Handgelenk palmomedian.....	46
3.5.1.3. Handgelenk ulnar.....	47
3.5.2. Einzelgelenkanalyse der Metacarpophalangealgelenke (MCP) II und III.....	49
3.5.2.1. MCP II.....	49
3.5.2.2. MCP III.....	51
3.5.3. Einzelgelenkanalyse der proximalen Interphalangealgelenke (PIP) II und III.....	53
3.5.3.1. PIP II.....	53
3.5.3.2. PIP III.....	54
3.5.4. Einzelgelenkanalyse der Metatarsophalangealgelenke (MTP) II und V.....	56

3.5.4.1. MTP II.....	56
3.5.4.2. MTP V.....	57
4. Diskussion.....	59
5. Zusammenfassung.....	66
6. Literaturverzeichnis.....	68
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	79
8. Abkürzungen.....	82
9. Selbständigkeitserklärung.....	84
10. Danksagung.....	85
11. Lebenslauf.....	86
12. Veröffentlichungen.....	87

## **1. Einleitung**

### **1.1. Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises**

Die entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen gehören neben den entzündlichen extraartikulären rheumatischen Prozessen und den degenerativen Gelenkerkrankungen zu den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises [1].

Zu den häufigsten entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen gehören die Rheumatoide Arthritis (RA) und die Arthritis psoriatica (PsA). Diesen beiden Erkrankungen gemeinsam ist ein rasches Fortschreiten der Gelenkzerstörung bei Ausbleiben einer adäquaten Therapie [1, 2]. Dieser sogenannte erosive Verlauf führt durch die einsetzenden Gelenkdestruktionen und -deformitäten zu einer Funktionseinschränkung der betroffenen Gelenke, so dass betroffene, nicht suffizient therapierte Patienten im Laufe der Erkrankung rasch erwerbsunfähig werden, was beachtliche sozioökonomische Auswirkungen zur Folge hat [3 - 7].

Studien haben gezeigt, dass die Einleitung einer frühzeitigen antientzündlichen Therapie den gelenkzerstörenden Prozess stoppen beziehungsweise sogar verhindern kann.

Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Frühdiagnostik, so dass Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankung frühzeitig erkannt und damit alsbald einer geeigneten Therapie zugeführt werden können, um die individuelle Lebensqualität und damit die Erwerbsfähigkeit aufrecht zu erhalten [8 – 10].

### **1.2. Krankheitsbilder**

#### **1.2.1. Rheumatoide Arthritis**

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Multisystemerkrankung bisher unbekannter Ätiologie, jedoch in Teilen bekannter Pathogenese.

Typisch für die RA ist das Vorhandensein einer chronischen Synovialitis mit Pannusbildung (Verdickung der Synovialis) und Knorpelzerstörung. Charakteristisch ist der symmetrische Beginn meist an den kleinen peripheren Gelenken, insbesondere den Metacarpophalangeal- (MCP), den proximalen Interphalangeal- (PIP) sowie den Metatarsophalangealgelenken (MTP), welcher zentripetal fortschreitet, so dass im Verlauf auch große Gelenke und die Halswirbelsäule betroffen sein können. Fakultativ

kann es im Laufe der Erkrankung zu extraartikulären Organmanifestationen kommen; hierbei können seröse Häute, Gefäße, Augen, Lunge, Herz, Leber und auch Niere betroffen sein.

Die Prävalenz der RA beträgt weltweit etwa 0,8% (0,3% - 2,1%), hierbei sind Frauen drei- bis viermal häufiger betroffen als Männer. Die beobachtete Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter, wohingegen die Geschlechterdifferenz abnimmt. Das Erkrankungsalter liegt bei circa 80% der RA-Patienten zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr [1].

Die Faktoren, welche zur Pathogenese der RA bei genetisch disponierten Personen beitragen, sind bis heute unbekannt, es werden jedoch Einflüsse viraler oder bakterieller Antigene diskutiert, welche ihrerseits eine Autoimmunreaktion induzieren. Hierdurch ergibt sich eine entzündliche Infiltration der Synovialis mit T-Helferzellen, B-Zellen, Plasmazellen sowie dendritischen Zellen (sich von Monozyten / Makrophagen ableitenden Zellen). Bei der immunologischen Reaktion spielt die Interaktion von Lymphozyten und Monozyten eine zentrale Rolle, wodurch proinflammatorische Zytokine wie beispielsweise Interleukin 1, Interleukin 6 und TNF alpha sowie Immunglobuline (Ig) und von Plasmazellen gebildete Autoantikörper der Subklassen IgM, IgG, IgA oder IgE gegen das Fc-Fragment des IgG, die sogenannten Rheumafaktoren, produziert werden. In der Folge kommt es zu einer Komplementreaktion mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren und knorpelaggressiven Enzymen (zum Beispiel Kollagenase, Elastase). Pannusgewebe, eine Verdickung der Synovialis, entsteht durch Einwanderung sogenannter makrophagenähnlicher Zellen (Typ A-Synoviozyten) sowie durch Proliferation sogenannter fibroblastenähnlicher Zellen (Typ B-Synoviozyten). Der so gebildete Pannus überwuchert den Gelenkknorpel und führt zu dessen Zerstörung. Der genaue Mechanismus der Knorpel- und Knochendestruktion ist jedoch bisher nicht ausreichend geklärt. Unbehandelt kommt es im Erkrankungsverlauf zur völligen Gelenkdestruktion und damit zum Funktionsverlust und zur Fehlstellung der betroffenen Gelenke [1, 11].

In Familienuntersuchungen konnte hinsichtlich der Ätiologie der RA gezeigt werden, dass eine genetische Prädisposition von Bedeutung zu sein scheint; so ist bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit einer seropositiven rheumatoiden Arthritis die Entwicklung einer schweren RA um den Faktor vier erhöht. Darüber hinaus haben etwa zehn Prozent der Patienten mit einer gesicherten RA einen Verwandten ersten Grades, der ebenfalls von einer RA betroffen ist [1]. In Zwillingsstudien an monozygoten

sowie dizygoten Zwillingen konnte außerdem belegt werden, dass genetische Faktoren nicht nur die Konkordanz der RA bestimmen, sondern auch die Ausprägung der Erkrankung [1, 12]. Genetische Faktoren allein jedoch können die Inzidenz der RA nicht vollständig klären, so dass davon ausgegangen werden kann, dass auch Umweltfaktoren in der Ätiologie der RA eine bedeutsame Rolle spielen [1]. Hier zeichnet sich hinsichtlich der Umweltfaktoren ein chronischer Nikotinabusus als ernstzunehmender Prädiktor bezüglich der Entwicklung sowie des Verlaufes der RA ab [13].

Zur Diagnosestellung der RA ist es erforderlich, in gleicher Weise klinische, serologische sowie radiographische Parameter heranzuziehen.

Bei circa zwei Dritteln der betroffenen Patienten beginnt die RA schleichend mit unspezifischen Symptomen wie beispielsweise Abgeschlagenheit, allgemeiner Schwäche, Anorexie und unbestimmten muskuloskelettalen Symptomen bis zur Ausbildung einer Gelenksymptomatik mit Druckschmerzhaftigkeit und / oder Gelenkschwellung. Spezifische klinische Symptome, wie Schmerz, Schwellung und Druckempfindlichkeit mit dem symmetrischen Befall insbesondere der Finger-, Hand-, Knie- und Fußgelenke, treten allmählich im Verlauf auf. Getriggert werden diese Symptome durch das Ausmaß der sich innerhalb des Gelenkes ansammelnden Synovialflüssigkeit und der Hypertrophie der Synovialis (Verdickung der Gelenkkapsel) [1, 11]. Als Zeichen einer entzündlichen Gelenkerkrankung findet sich auch eine Morgensteifigkeit der Gelenke, oft von mehr als einer Stunde Dauer [1].

Hinsichtlich der Serologie sind bei mehr als zwei Dritteln der erwachsenen erkrankten Patienten Rheumafaktoren (RF) der Subklasse IgM nachweisbar; der positive Nachweis der RF ist jedoch nicht spezifisch für die RA. So finden sich bei etwa fünf Prozent der gesunden Bevölkerung positive RF, wobei die Häufigkeit des nachweisbaren Rheumafaktors mit zunehmendem Lebensalter ansteigt. Darüber hinaus ist zu beachten, dass auch andere Krankheitsbilder, wie zum Beispiel das Sjögren-Syndrom, der systemische Lupus erythematodes oder die Sarkoidose mit einem serologischen RF-Nachweis einhergehen. Der positive Nachweis von Rheumafaktoren kann jedoch für die Prognose bezüglich des Krankheitsverlaufs herangezogen werden, da Patienten mit einem stark erhöhten RF-Titer zu einem schwereren und einem schneller voranschreitenden Verlauf auch mit extraartikulärer Beteiligung neigen [1].

Ferner sind Antikörper gegen das cyclische citrullinierte Peptid (Anti-CCP-Antikörper, ACPA) nachweisbar, welche eine vergleichbare Sensitivität, jedoch eine höhere



Spezifität hinsichtlich der Diagnosestellung einer RA aufweisen. Meist ist der Nachweis von ACPA vergesellschaftet mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf mit Neigung zu knöchernen Erosionen [1, 14].

Nach Visser et al lässt sich bei Vorhandensein von positiven RF, ACPA, einer Dauer der für die RA spezifischen Symptome von mehr als sechs Monaten, einer Morgensteifigkeit von mindestens einer Stunde Dauer, einer Arthritis in mehr als drei Gelenken, einem bilateralen Kompressionsschmerz der MTP-Gelenke sowie konventionell-radiographischem Nachweis von Erosionen an Hand- und / oder Fußgelenken die prozentuale Wahrscheinlichkeit des individuellen Risikos für einen persistierenden erosiven Verlauf der Erkrankung berechnen [15].

Weiterhin finden sich bei nahezu allen Patienten mit einer aktiven RA laborchemisch eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie eine Erhöhung weiterer Akutphase-Proteine wie Coeruloplasmin und C-reaktives Protein (CRP) [1, 11]. Die European League Against Rheumatism (EULAR) entwickelte aus der BSG, der subjektiv empfundenen Krankheitsaktivität des Patienten, welche mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS 0 mm [keine Krankheitsaktivität] bis 100 mm [maximale Krankheitsaktivität]) erfragt wird, sowie der Anzahl von maximal 28 druckschmerzhaften und maximal 28 geschwollenen Gelenken, wobei die Füße ausgespart bleiben, einen Score, welcher die aktuelle entzündliche Krankheitsaktivität des Patienten objektivieren soll; dieser wird Disease Activity Score 28 (DAS 28) genannt, und findet im klinischen Alltag zur Verlaufskontrolle sowie zur Evaluation der Wirksamkeit von Therapien Verwendung [16].

Zur Sicherung der Diagnose einer RA wurden durch das American College of Rheumatology (ACR) im Jahre 1987 Kriterien zur Klassifikation der RA herausgegeben:

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Richtlinien zur Klassifikation<ol style="list-style-type: none"><li>a. Vier von sieben Kriterien müssen für die Diagnose einer RA erfüllt sein</li><li>b. Patienten mit zwei oder mehr klinischen Diagnosen werden nicht ausgeschlossen</li></ol></li><li>2. Kriterien<sup>a</sup><ol style="list-style-type: none"><li>a. Morgensteifigkeit von mindestens einer Stunde Dauer</li><li>b. Arthritis an drei oder mehr Gelenkregionen</li><li>c. Arthritis des Handgelenkes, der Metakarpophalangealgelenke oder der proximalen Interphalangealgelenke</li><li>d. Symmetrische Arthritis</li><li>e. Subkutan nachweisbare Rheumaknoten</li><li>f. Nachweis von Rheumafaktor im Serum</li><li>g. Typische radiologische Veränderungen: Erosionen und / oder gelenknah eindeutig verminderte Knochendichte</li></ol></li></ol> |
|--|

<sup>a</sup> Die Kriterien a. bis d. müssen seit mindestens sechs Wochen vorhanden sein. Die Kriterien b. bis e. müssen von einem Arzt festgestellt werden [1, 17].

Die Erstellung der oben genannten Kriterien erfolgte durch Vergleich von RA-Patienten mit Patienten, welche andere chronisch-entzündliche Gelenkerkrankungen aufwiesen; die Sensitivität der ACR-Kriterien beträgt 91 bis 94 Prozent, wohingegen die Spezifität bei 89 Prozent liegt [1].

Nach den oben aufgeführten ACR-Kriterien ist eine konventionell-radiographische Aufnahme der klinisch betroffenen Gelenke noch immer zur Diagnosefindung erforderlich. Heutzutage ist jedoch bekannt, dass die konventionelle Radiographie hinsichtlich der Beurteilung früher entzündlicher sowie frühzeitiger erosiver Gelenkveränderungen nicht sensitiv ist; indirekte Zeichen und arthritische Direktzeichen treten erst bis zu zwölf Monate nach Beginn der Erstsymptomatik auf [18, 19]. Bei Stellung der Erstdiagnose mittels erosiver Veränderungen im Röntgenbild, welche meist irreversibel sind, ist die RA bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Auf Grund dessen finden heute auch andere, sensitive bildgebende Verfahren, wie etwa die

Magnetresonanztomographie, die Computertomographie, die Skelettszintigraphie und die Arthrosonographie in der rheumatologischen Diagnostik Verwendung. Hierbei steht insbesondere die Detektion einer Synovialitis, die als prognostisch begünstigender Faktor für eine Läsion des Knochens gilt, im Vordergrund [20].

Im Herbst des Jahres 2009 wurden erstmals neue ACR/EULAR-Klassifikationskriterien vorgestellt, welche die Klassifikation als definitive rheumatoide Arthritis bei Vorliegen einer suspekten Klinik sowie Paraklinik erleichtern sollen; konventionell-radiographische Erosionen sind in den Kriterien nicht mehr enthalten. Diese neuen Klassifikationskriterien sehen folgende Inhalte vor [21]:

	<b>Punktwert <sup>a</sup></b>
<b>1. Gelenkbeteiligung</b>	
1 mittelgroßes bis großes Gelenk	0
Mehr als 1 mittelgroßes bis großes Gelenk, nicht symmetrisch	1
Mehr als 1 mittelgroßes bis großes Gelenk, symmetrisch	1
1 bis 3 kleine Gelenke	2
4 bis 10 kleine Gelenke	3
Mehr als 10 Gelenke (kleine Gelenke eingeschlossen)	5
<b>2. Serologie (RF und ACPA)</b>	
Weder RF positiv noch ACPA positiv	0
Niedrigtitriger <sup>x1</sup> Nachweis mindestens eines Antikörpers	2
Hochtitriger <sup>x2</sup> Nachweis mindestens eines Antikörpers	3
<b>3. Dauer der Synovialitis</b>	
Weniger als 6 Wochen	0
Mindestens 6 Wochen	1
<b>4. Akute Phase – Reaktion</b>	
Weder CRP noch BSG auffällig	0
Auffälliges CRP oder auffällige BSG	1

<sup>a</sup>Ab einem Punktwert von  $\geq 6$  Klassifikation als definitive rheumatoide Arthritis

<sup>x1</sup> < 3-faches des Referenzwertes

<sup>x2</sup> > 3-faches des Referenzwertes

Darüber hinaus wurden von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zuletzt im Jahr 2007 aktualisierte interdisziplinäre Leitlinien hinsichtlich der Diagnosekriterien einer Früharthritits veröffentlicht [22].

Diese sehen folgende Kriterien vor:

Klinische richtungsweisende Befunde

Gelenkschwellungen in mehr als zwei Gelenken für mindestens sechs Wochen

Symmetrisches Verteilungsmuster

Dauer der Morgensteifigkeit mindestens 60 Minuten

Bis auf Ausnahmen erhöht

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und / oder

C-reaktives Protein

Diagnosesicherung

Rheumafaktoren

Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide

Bei den therapeutischen Maßnahmen der RA, die alle als palliativ angesehen werden müssen, sind die Ziele die Schmerzlinderung sowie Minderung der entzündlichen Aktivität, Hemmung der Gelenkdestruktion, Erhalt der Gelenkfunktion und Verhindern weiterer Organkomplikationen. Das letztendlich verfolgte therapeutische Ziel ist also die komplette Remission, das heißt sowohl eine klinische als auch röntgenologische Remission der RA bei den betroffenen Patienten [1, 23].

Neben den medikamentösen Therapieansätzen spielen auch physikalische und psychosoziale Maßnahmen eine Rolle, um die Lebensqualität aufrecht erhalten zu können.

Die medikamentöse Therapie der RA beinhaltet vier Arzneimittelgruppen [1].

Die erste Gruppe wird gebildet von den sogenannten nicht steroidal Antiphlogistika (NSAID); hierzu gehören beispielsweise Acetylsalicylsäure und selektive COX-2-Hemmer, die die Symptome des lokalen Entzündungsprozesses unterdrücken und somit den Schmerz lindern [1].

In der zweiten Gruppe finden sich die oralen Glukokortikoide, welche, systemisch niedrig dosiert ( $\leq 7,5$  mg / Tag) eingesetzt, als eine potente Zusatztherapie angesehen

werden können, um die entzündliche Beschwerdesymptomatik der RA zu mildern. Bei akuter Exazerbation der RA können sie auch als Stoßtherapie verabreicht werden.

Der dritten Therapiegruppe gehören die krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) an; hier hat sich Methotrexat als Mittel der ersten Wahl etabliert, da es über einen relativ schnellen Wirkungseintritt verfügt und die Toxizität gering ist. Weiterhin finden sich in dieser Gruppe immunsuppressive Therapeutika wie Azathioprin, Leflunomid, Ciclosporin oder Cyclophosphamid.

Die vierte Arzneimittelgruppe umfasst die Biologika, welche Zytokine, wie beispielsweise den Tumornekrosefaktor alpha (TNF alpha) binden und neutralisieren. Dies ist die gegenwärtig potenteste Arzneimittelgruppe in der Therapie der RA, da bei einer Vielzahl der Patienten unter der Einnahme nicht nur die klinische Beschwerdesymptomatik gebessert werden kann, sondern auch vorher konventionell-radiographisch nachgewiesene Gelenkdestruktionen zurückgehen [24 – 28].

Die bedeutendsten Vertreter dieser Gruppe sind momentan die TNF alpha-Antagonisten Infliximab, Etanercept und Adalimumab. Infliximab ist ein monoklonaler chimärer human-muriner, für TNF alpha spezifischer Antikörper. Etanercept ist ein Fusionsprotein, das aus dem extrazellulären Anteil des humanen TNF-Rezeptors und dem Fc-Fragment eines humanen IgG1 besteht, Adalimumab ist ein voll-humaner Antikörper gegen TNF alpha. Weitere TNF alpha-Antagonisten sind Golimumab (Simponi®) und Certolizumab (Cimzia®).

Weiterhin werden auch andere Zytokinrezeptor-Antagonisten, wie zum Beispiel Anakinra, ein rekombinanter Interleukin-1-Rezeptorantagonist, eingesetzt. Ferner findet Abatacept, ein humanes Fusionsprotein, Anwendung. Darüber hinaus ist auch Rituximab, ein chimärer Antikörper, der gegen CD20 gerichtet ist und somit reife B-Zellen depletiert, für die Behandlung derjenigen RA-Patienten zugelassen, die mit Therapieversagen auf ein Anti-TNF alpha-Präparat reagierten [29 - 31]. Eine neue, seit Februar 2009 zugelassene Therapieoption der Biologika-Gruppe in Deutschland stellt Tocilizumab dar, ein monoklonaler Interleukin 6-Rezeptor-Antagonist [32 - 33].

Der klinische Verlauf der RA scheint durch eine frühzeitige, aggressive Intervention positiv beeinflusst werden zu können, dennoch verläuft die Erkrankung bei der Mehrheit der Patienten progredient. So sind nach einer Erkrankungsdauer von zehn bis zwölf Jahren bei weniger als zwanzig Prozent der RA-Patienten keine Einschränkungen der Gelenkfunktion oder keine Gelenkdestruktionen zu beobachten. Die Rate der

Arbeitsunfähigkeit steigt innerhalb von zehn Jahren Erkrankungsdauer auf ungefähr fünfzig Prozent der Patienten [1].

Eine erhöhte prognostische Wahrscheinlichkeit für Gelenkdestruktionen und Funktionseinschränkungen ergibt sich bei Vorliegen mehrerer Faktoren; hierbei zu erwähnen sind mehr als zwanzig entzündete Gelenke, eine deutlich beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, der radiologische Nachweis von Knochenläsionen, das Auftreten von Rheumaknoten, serologisch nachweisbar hoher RF und / oder ACPA, schnell zunehmende Gelenkfunktionsstörungen, persistierende Entzündungszeichen, fortgeschrittenes Erkrankungsalter, schwere Begleiterkrankungen, ein niedriger sozioökonomischer Status oder ein niedriger Bildungsstand sowie der Nachweis der Klasse II – Histokompatibilitätskomplex-Allelen HLA-DRβ1\*0401 oder HLA-DRβ1\*0404 [1].

Bezogen auf die mittlere Lebenserwartung ergibt sich bei RA-Patienten eine Verkürzung derselben um drei bis sieben Jahre verglichen mit der Normalbevölkerung. Außerdem ist die Mortalitätsrate um etwa das 2,5-fache erhöht, was größtenteils auf Infektionen und auch Blutungen im Gastrointestinaltrakt sowie kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen ist [1, 34].

### **1.2.2. Arthritis psoriatica (Synonym: Psoriasisarthritis, PsA)**

Die Arthritis psoriatica (PsA) ist eine entzündliche Gelenkerkrankung, welche typischerweise bei Patienten in Assoziation mit einer Psoriasis auftritt. In den 70-er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde die PsA wegen ihrer Ähnlichkeiten mit der ankylosierenden Spondylitis und der reaktiven Arthritis der Gruppe der Spondyloarthritiden zugeordnet [2].

Diese Form der Arthritis ist gewöhnlich seronegativ, das heißt es fehlt hier der Nachweis von RF, befällt vielfach die distalen Interphalangealgelenke (DIP) der Finger (Transversalbefall) oder alle drei Gelenketagen eines Fingers (MCP, PIP und DIP; Strahlbefall) beziehungsweise einer Zehe in Form einer Daktylitis (sog. „Wurstfinger“/ „Wurstzehe“), die Wirbelsäule sowie die Sakroiliacalgelenke [2, 35].

Die Prävalenz der Psoriasisarthritis liegt bei Patienten mit einer bekannten Psoriasis geschlechterunabhängig zwischen fünf und zehn Prozent, wobei die Psoriasis der entzündlichen Gelenkerkrankung in etwa 60 bis 70 Prozent der Fälle vorausgeht (1). In etwa 15 bis 20 Prozent der Fälle tritt jedoch die Arthritis vor den psoriasiformen Hauterscheinungen auf. Bei ungefähr fünf Prozent aller an Psoriasisarthritis Erkrankten

bestehen während des gesamten Verlaufes keine Effloreszenzen, was als sogenannte Arthritis psoriatica sine Psoriasis bezeichnet wird und die korrekte Diagnosestellung oft zur Herausforderung werden lässt [2, 36 – 38]. Das Erkrankungsalter liegt charakteristischerweise im vierten oder fünften Lebensjahrzehnt, die PsA kann jedoch auch schon in der Kindheit auftreten, so dass das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn heute 37 Jahre beträgt [2].

Die pathogenetischen Hintergründe, welche zur Krankheitsentstehung führen, sind bislang nicht gut verstanden, man geht jedoch von einer immunvermittelten Erkrankung aus [2]. Bei Bestehen einer PsA finden sich in der Synovialis Infiltrate mit T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen sowie eine Hochregulation von Leukozyten-Rezeptoren; des Weiteren sind in der Synovialis und / oder in der Synovialflüssigkeit von PsA-Patienten die Zytokine Interleukin 2, Interferon gamma, TNF-alpha sowie Interleukin beta-1, -6, -8, -10, -12, -13 und -15 nachweisbar [2]. Bei Vorliegen von ausgedehnten Knochenläsionen wurde bei den betroffenen PsA-Patienten auch eine markante Erhöhung von Precursor-Zellen der Osteoklasten im Blut gefunden [2].

Epidemiologische Familienuntersuchungen belegen, dass Verwandte ersten Grades von PsA-Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Psoriasis, Arthritis psoriatica oder einer anderen Form der Spondylarthritis aufweisen [2, 39]. So haben betroffene Patienten, welche an einer Psoriasis erkrankt sind, in etwa 30 Prozent der Fälle einen ebenfalls betroffenen Verwandten ersten Grades. Bei monozygoten Zwillingen beträgt die Konkordanzrate für die PsA mindestens 30 Prozent [2].

Der Gelenkbefall ist bei der PsA von Vielfältigkeit geprägt; Moll und Wright stellten im Jahre 1973 die verschiedenen Verteilungsmuster in ihrer Klassifikation wie folgt dar [35, 40]:

- |    |  |
|----|--|
| 1. | Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP) und der proximalen Interphalangealgelenke (PIP) |
| 2. | Arthritis mutilans   |
| 3. | Symmetrische Polyarthritis, ähnlich der der RA   |
| 4. | Asymmetrische Oligoarthritis, meist assoziiert mit HLA-B27                                       |
| 5. | Arthritis mit Befalls des Achsenskeletts (Spondylitis, Sacroiliitis), HLA-B27 assoziiert         |

Im Jahre 2006 veröffentlichten Taylor et al neue Klassifikationskriterien für die PsA, welche eine Spezifität von 98,7% aufweisen; die Sensitivität jener Kriterien liegt jedoch nur bei 91,4%. Diese sogenannten CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) – Kriterien setzen sich wie folgt zusammen [41]:

Vorliegen von entzündlichen Veränderungen im Bereich von mehreren peripheren Gelenken, der Wirbelsäule oder Sehnen mit zusätzlichem Vorliegen von mindestens 3 der folgenden 5 Kriterien:

1. Vorliegen einer bekannten Psoriasis oder einer positiven Familienanamnese bezüglich der Psoriasis
2. Charakteristische psoriatische Nagelveränderungen
3. Fehlender Nachweis von Rheumafaktoren
4. Vorliegende Daktylitis mit Schwellung des gesamten Fingers oder Daktylitis in der Vergangenheit (von einem Rheumatologen diagnostiziert)
5. Radiographischer Nachweis von typischen gelenknahen osteoproliferativen Veränderungen im Bereich von Händen und / oder Füßen

Charakteristische psoriatische Nagelveränderungen treten bei bis zu 90 Prozent der Patienten mit einer PsA auf; hier sind bisher sechs verschiedene Muster definiert: die Graufleckigkeit („pitting“), horizontale Einkerbungen, Onycholyse (Ablösung der Nagelplatte vom Nagelbett), bis zu stecknadelkopf große, grubchenförmige Einsenkungen der Nagelplatte (sogenannte Tüpfelnägel), gelbliche Verfärbungen des Nagelrandes (sogenannte Ölflecken), die dystrophische Hyperkeratose sowie die Kombination aus diesen Befunden [2, 42].

Eine umschriebene Daktylitis sowie Enthesitiden und Tenosynovialitis treten bei PsA-Patienten gehäuft auf, werden aber bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung oft nicht diagnostiziert. Das Auftreten von Nacken- und / oder Rückenschmerz sowie eine Gelenksteifigkeit werden ebenfalls oft beobachtet [2].

Hinsichtlich der Serologie gibt es keine spezifischen Labortests. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sowie das C-reaktive Protein sind häufig, jedoch nicht in jedem Fall erhöht. Ein geringer Anteil der Patienten weist einen diskret erhöhten RF oder leicht erhöhte antinukleäre Antikörper auf. Eine Assoziation mit HLA-



B27 findet sich bei etwa 50 bis 70 Prozent der PsA-Patienten mit einem axialen Befall, bei einem vorliegenden peripheren Gelenkbefall gelingt ein positiver Nachweis von HLA-B27 jedoch nur in weniger als 20 Prozent der Fälle [2].

Hinsichtlich der Diagnosestellung ist es von großer Bedeutung, die Patienten nach eventuell bestehenden psoriasiformen Effloreszenzen sowie familienanamnestisch zu befragen. Auch sollte sich der Patient im Rahmen der Untersuchung entkleiden, so dass der behandelnde Arzt eventuell vorliegende Hautläsionen besser eruieren kann; hierbei sind insbesondere der Bereich des Haaransatzes, der Ohren, des Nabels, der Anal- bzw Glutealfalte sowie auch Finger- und Zehennägel gründlich zu untersuchen [37 – 38, 42].

Die Therapie der PsA richtet sich sowohl gegen die Hautläsionen, als auch gegen die Gelenkbeschwerden. Es konnte hier hinsichtlich medikamentöser Therapien mittels Methotrexat und / oder Sulfasalazin klinische Wirksamkeit gezeigt werden, jedoch sind diese Substanzen nicht in der Lage, das erosive Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten [2, 43 – 44]. Weiterhin ist für Substanzen wie Ciclosporin, Retin-A (ein Derivat der Retinolsäure) sowie Psoralen verbunden mit UV-Bestrahlung (PUVA) [2, 42] ein guter Effekt auf die Hautläsionen beschrieben. Gute Ergebnisse wurden bei Einsatz eines TNF alpha-Inhibitors wie beispielsweise Etanercept, Adalimumab oder Infliximab beobachtet, wonach auch die Remission des erosiven Krankheitsverlaufes erfasst werden konnte [2, 45 – 46].

Prognostisch entwickelt eine Vielzahl der Patienten eine erosive Verlaufsform der PsA mit einhergehender Gelenkdestruktion sowie Gelenkdeformität, so dass auf Grund der damit verbundenen Behinderung die Aufrechterhaltung der Erwerbsfähigkeit gefährdet wird.

### **1.3. Die bildgebende Diagnostik**

#### **1.3.1. Die konventionelle Röntgenuntersuchung**

##### **1.3.1.1. Die konventionelle Röntgenuntersuchung bei Rheumatoider Arthritis**

Im Hinblick auf die vom ACR ausgesprochenen Diagnosekriterien für die RA sollte bei Verdacht auf diese Erkrankung eine konventionelle Röntgenaufnahme angefertigt werden. Hier empfiehlt sich insbesondere die Aufnahme der Hände und Vorfüße in zwei Ebenen [16, 47]. Vornehmlich bei aktiven Krankheitsverläufen der RA kommt es in 17

bis 86 Prozent der Fälle zu einer Beteiligung der Halswirbelsäule (HWS) [48 – 51]; bei bestehendem Verdacht auf eine HWS-Beteiligung sollte somit dringend von eben jener eine konventionell-radiographische Aufnahme in zwei Ebenen veranlasst werden, um die Gefahr einer atlanto-axialen Dislokation mit möglicher Myelonkompression weitestgehend gering zu halten [11].

Zu Beginn der Erkrankung ist eine konventionell-radiographische Untersuchung der betroffenen Gelenke jedoch oft nicht hilfreich, denn der primäre Wert jener Untersuchung liegt in der Erfassung des destruierenden und erosiven Ausmaßes der RA, so dass man hiervon auch das weitergehende konservative oder operative therapeutische Procedere ableiten kann [1]. Im klinischen Alltag dient die konventionelle Röntgenuntersuchung der Verlaufskontrolle unter therapeutischen Maßnahmen, so dass unter anderem anhand ihres Befundes auch eine eventuelle Therapieoptimierung stattfindet.

Die Röntgenuntersuchung fällt in die radiologische Gruppe der Summationstechniken, welche die gesamten knöchernen Gelenkanteile abbildet [47].

Das Auftreten von Erosionen, einem in der röntgenologischen Diagnostik sogenannten Minus-Phänomen an MCP-, MTP-, und PIP-Gelenken sowie am Caput ulnae ist spezifisch bei destruierendem Fortschreiten der RA [52].

Anhand des im Jahre 1977 entwickelten Larsen-Scores [53], der eine Erweiterung des bereits im Jahre 1949 von Steinbrocker et al. entwickelten Scores [54] darstellt, kann bezüglich der radiologischen Veränderungen eine Einteilung in sechs unterschiedliche Schweregrade vorgenommen werden, wobei das am stärksten betroffene Gelenk bewertet wird:

Grad 0	Ohne pathologischen Befund
Grad 1	Periartikuläre Weichteilschwellung, gelenknahe Demineralisation, Gelenkspaltverschmälerung
Grad 2	Geringe Erosionen an Finger- und Zehengelenken, Gelenkspaltverschmälerungen
Grad 3	Mäßiggradige Erosionen und Gelenkspaltverschmälerungen
Grad 4	Schwere Erosionen und Gelenkspaltverschmälerungen
Grad 5	Mutilierende Veränderungen; Destruktionen, Ankylosen

Andere ausführlichere Röntgenscores, wie beispielsweise der semiquantitative Sharp-Score [55], sind vorzugsweise in Studien von Bedeutung. Der von Rau et al im Jahre 1998 entwickelte Score von Ratingen [56] ist ein moderner und dabei der bisher einzige Röntgenscore, der auch reparative Aspekte erfasst. Mittels dieses Scores werden die konventionell-radiographischen Veränderungen von insgesamt 38 Gelenken (acht PIP-, zwei IP-, zehn MCP-Gelenke der Hände, acht Handgelenkregionen, acht MTP- und zwei IP- Gelenke der Füße) beschrieben.

### **1.3.1.2. Die konventionelle Röntgenuntersuchung bei der Psoriasisarthritis**

Auch hier empfiehlt sich routinemäßig die Untersuchung der Hände sowie der Vorfüße in 2 Ebenen [17, 47]; bei klinischem Hinweis auf einen Befall der Wirbelsäule sollten die Sakroiliacalgelenke sowie die Wirbelsäule ebenfalls untersucht werden.

Radiologisch ergeben sich bei der PsA mehrere wegweisende, charakteristische Befunde. So sind bei der PsA mit peripherer Gelenkbeteiligung die DIP-Gelenke betroffen, es kann im weiteren Krankheitsverlauf zu der sogenannten ‚Stift im Becher‘-Deformität („pencil in cup-deformity“) kommen. Ein ständiges Nebeneinander von Erosionen und knöchernen Proliferationen ist zu beobachten, häufig können Ankylosen der kleinen Gelenke gesehen werden. Im Verlauf kommt es auch zu Osteolysen der Phalangen und der Metacarpalia, welche mit teleskopartiger Verkürzung der Fingerglieder einhergehen. Des Weiteren beobachtet man knöcherne Proliferationen im Bereich von bestehenden Enthesitiden [2].

Bei der PsA mit axialer Beteiligung liegt radiographisch typischerweise eine asymmetrische Sakroiliitis vor; im weiteren Verlauf neigen die Patienten zur Wirbelsäulenbeteiligung mit Tendenz zur atlantoaxialen Subluxation, die thorakolumbale Wirbelsäule wird aber häufig ausgespart [2].

### **1.3.2. Die Arthrosonographie**

Im Vergleich zur klinischen Untersuchung ist der Gelenkulterschall (US) sowohl in der Detektion als auch in der Differenzierung von Synovialitis, Tenosynovialitis und Bursitis sensitiver, wobei die Sensitivität der Detektion von Ergüssen im US in allen Gelenken höher ist als in der klinischen Untersuchung [18]. Verglichen mit der konventionellen Radiographie ist die Arthrosonographie sensitiver im Nachweis von Erosionen, sofern die zu untersuchenden Gelenke der US-Untersuchung zugänglich sind [18, 57 – 58].

Auch die Sonographie kann hierbei gut zwischen knöchernen Appositionen (sog. Plus-Phänomen, wie z.B. osteophytäre Anbauten bei Arthrosen) und knöchernen Erosionen (sog. Minus-Phänomen, vornehmlich RA-typisch) unterscheiden.

Hermann et al. wiesen 2003 am Beispiel des Schultergelenkes in einer Vergleichsstudie eine äquivalente Aussagefähigkeit bezüglich der Nachweisbarkeit von Synovialitis und Erosionen sowohl im US als auch in der MRT-Untersuchung nach [59], wobei die Arthrosonographie die kostengünstigere und uneingeschränkere Untersuchungsmethode darstellt.

Das Prinzip der Ultraschalluntersuchung gestaltet sich vereinfacht wie folgt:

Bei der sogenannten B-Bild-Sonographie („brightness scan“) werden von einem Schallkopf des Ultraschallgerätes Ultraschallwellen ausgesendet, die, sobald sie auf Grenzflächen treffen, reflektiert und vom Schallkopf wieder empfangen werden. Dabei werden die Echoamplituden in Helligkeitspunkte umgewandelt und auf einem Bildschirm projiziert. Die Helligkeit des Lichtpunktes korreliert dabei mit der Stärke des Echos, so dass verschiedene Graustufen entstehen [60]. Die Eindringtiefe der Schallwellen in das zu untersuchende Gewebe ist von der Frequenz des Schallkopfes abhängig. Auf Grund dessen werden für oberflächliche Strukturen wie Sehnen, Bänder und kleine Gelenke hochfrequente (7,5 MHz bis 20 MHz) und für große und / oder tiefer gelegene Strukturen niederfrequente (3,5 bis 5 MHz) Schallköpfe zum Einsatz gebracht [60, 61].

Weiterhin findet die sogenannte Farb-Doppler- / Power- Doppler- Sonographie (FD- / PD-Modus) zur Darstellung von Blutgefäßen Anwendung. Hierbei werden ebenfalls Schallwellen vom Schallkopf ausgesendet, welche beim Auftreffen auf sich bewegende Grenzflächen, wie das in Blutgefäßen der Fall ist, teilweise mit geänderter Frequenz reflektiert werden (sog. Dopplereffekt). Die Interferenz der Frequenz des einfallenden und der Frequenz des reflektierten Strahls erzeugt einen Ton (Dopplersignal), der zum einen durch Verstärkung hörbar gemacht wird, zum anderen graphisch oder farblich ins B-Bild integriert werden kann [60]. Die Menge des Farbsignals korreliert hierbei mit dem Ausmaß der intraartikulären inflammatorischen Aktivität [62].

Zur Dokumentation der erhobenen US-Befunde sowie zu deren Reproduzierbarkeit werden die von der OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) empfohlenen Standardschnittebenen herangezogen; diese Standardisierung stellt sicher, dass ein erhobener pathologischer Untersuchungsbefund immer in zwei zueinander senkrechten Schallebenen dokumentiert wird [61, 63].

Eine Reihe von Pathologika sind schon von der OMERACT definiert worden [61]; hierzu gehören:

Synovialitis	Verbreiteter Abstand zwischen Knochen und Gelenkkapsel als Erguss oder Proliferation der Synovialis
Tenosynovialitis	Echoarmer Saum um eine echoreiche Sehne, Darstellung in 2 zueinander senkrecht stehenden Ebenen
Erosion	Unterbrechung der Gelenkkontur, nachzuvollziehen in 2 Ebenen

Die Einteilung der Synovialitisgrade erfolgt sowohl im B-Bild als auch im PD-Modus semiquantitativ in 3 Grade.

Im B-Bild geschieht die semiquantitative Einteilung wie folgt [64, 65]:

Grad 0	Unauffälliger Normalbefund
Grad 1	Diskrete Anhebung der Gelenkkapsel
Grad 2	Mäßige Anhebung der Gelenkkapsel
Grad 3	Starke Anhebung der Gelenkkapsel

Im PD-Mode gestaltet sich die semiquantitative Einteilung wie folgt [64]:

Grad 0	Intraartikulär kein PD-Signal
Grad 1	Ein bis drei intraartikuläre PD-Signale
Grad 2	PD-Signal in weniger als 50% der intraartikulären Fläche
Grad 3	PD-Signal in mehr als 50% der intraartikulären Fläche

Die Arthrosonographie ist demnach ein beliebig oft wiederholbares, kostengünstiges Untersuchungsverfahren, bei dem der Patient im Gegensatz zu der konventionellen Radiographie keinerlei unnötigen Strahlenbelastung ausgesetzt wird; zudem ist es möglich, bei einer Sitzung viele verschiedene Gelenke zu untersuchen. Ebenfalls positiv hervorzuheben ist hierbei, dass der US im Gegensatz zu der Magnetresonanztomographie keine absoluten Kontraindikationen, welche die

Untersuchung limitieren, besitzt, und somit eine sehr flexible Untersuchungsmethode darstellt.

Heutzutage haben die mittels US erhobenen Untersuchungsbefunde einen großen Einfluss auf die daraus folgende Diagnostik und Therapie [66]; ferner dient die Arthrosonographie zur Verlaufsbeurteilung sowie zum Therapiemonitoring der entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankung.

Die sonographische Untersuchung gilt jedoch weiterhin als das Verfahren, welches die höchste Untersucherabhängigkeit aufweist.

### **1.3.3. Die Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist in der Lage, Entzündung sowie Knorpel- und Knochenerosionen bis zu zwei Jahre früher nachzuweisen als die konventionelle Radiographie [1, 11] und zeigt bereits dann RA-typische Veränderungen, wenn das konventionelle Röntgenbild allenfalls indirekte Hinweise auf das Vorliegen der Erkrankung geben kann [67 – 71]; somit besitzt die MRT eine hohe Sensitivität in der frühzeitigen Detektion von Weichteil-, Knorpel- und Knochenläsionen. Weiterhin ist die MRT durch die hohe Ortsauflösung, den guten Weichteilkontrast und die Möglichkeit einer multiplanaren Darstellung im Stande, eng benachbarte anatomische Strukturen zu differenzieren und somit frühe, typische Veränderungen der RA, wie beispielsweise Synovialitis und Tenosynovialitis, zu erkennen.

Die MRT stellt, im Gegensatz zu den anderen vorhandenen bildgebenden diagnostischen Verfahren in der Rheumatologie, die einzige nicht-invasive Methode dar, um intraossäre Veränderungen, wie etwa das Knochenmarködem, sensitiv zu erfassen. Diese Knochenmarködeme werden als Prädiktoren knöcherner Defekte angesehen und haben einen prädiktiven Wert hinsichtlich der Entwicklung von Erosionen [72, 73].

Trotz der multiplen Einsatzmöglichkeiten und des häufigen Gebrauchs ist die Magnetresonanztomographie wegen des technisch aufwendigen Verfahrens noch immer eine kostenintensive Untersuchungsmethode, zudem benötigt man lange Untersuchungszeiten und geschultes Personal. Neben den absoluten Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, wie zum Beispiel metallischen Fremdkörpern, Herzschrittmachern, interne Defibrillatoren und Cochlearimplantaten stellt ferner die Kontrastmittelapplikation, welche zur Perfusionsbeurteilung des Weichteilgewebes eingesetzt wird, einen limitierenden Faktor dar [74, 75].

Dieses nicht-invasive, strahlenfreie Schnittbildverfahren beruht vereinfacht auf der durch ein permanentes Magnetfeld induzierten Anregung von Protonen einzelner Gewebeschichten, wodurch die polarisierten Protonen ihre Lage verändern, dabei elektromagnetische Wellen definierter Frequenz absorbieren und bei Rückkehr in ihre Ausgangslage messbare Signale abgeben [76].

Im Hinblick auf die technischen Voraussetzungen sind Hochfeld-Magnetresonanztomographen den Niederfeld-Magnetresonanztomographen wegen des besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses vorzuziehen, da somit eine bessere Bildqualität erreicht werden kann.

In der rheumatologischen bildgebenden Diagnostik ist hinsichtlich geringerer Lagerungsschwierigkeiten und der Kosteneffizienz trotz allem der Einsatz eines dedizierten Niederfeld-MRT für die Aufnahme peripherer Gelenke zu empfehlen. Ejbjerg et al. zeigten im Jahre 2005, dass MRT-Aufnahmen mittels Niederfeld-MRT verglichen mit im Hochfeld-MRT angefertigten Aufnahmen eine bei vergleichbarer Spezifität und moderater Sensitivität vergleichbare Aussage im Hinblick auf Synovialitis und Erosionen erbringen [77].

Um die Auswertung von MRT-Bildern standardisieren zu können, werden auch hier Scoring-Methoden angewandt. Im Jahre 2002 wurde durch die OMERACT- (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials-) Gruppe das so genannte „RA MRI scoring system“ (RAMRIS) herausgegeben. Darin beschrieben werden einheitliche Definitionen für MR-tomographisch nachgewiesene Synovialitis, Knochenmarködeme sowie Erosionen der MCP-Gelenke II-V und des Handgelenks (Os carpalia, periphere Ulna, peripherer Radius). Diese Definitionen werden im „OMERACT RAMRIS“ – Atlas veranschaulicht [78 - 79].

Das Knochenmarködem wird je nach dem betroffenen Knochenanteil wie folgt von 0 bis 3 gescoret:

Grad 0	0 %
Grad 1	1 % bis 33 %
Grad 2	34 % bis 66 %
Grad 3	67 % bis 100 %

Ebenfalls von Grad 0 bis 3 eingeteilt wird nach diesen Definitionen die Synovialitis. Auch Knochenerosionen werden nach dem Ausmaß des betroffenen Knochenanteils in 10 Grade wie folgt graduiert:

Grad 0	0 %
Grad 1	1 % bis 10 %
Grad 2	11 % bis 20 %
Grad 3	21 % bis 30 %
...	...
Grad 10	91 % bis 100 %

#### **1.4. Zielsetzung der Promotionsarbeit**

Anliegen dieser Arbeit ist die Evaluation eines neuen Ultraschall-Scores (US7-Gelenk-Scores) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und Therapieansprechrates bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen am Beispiel der Rheumatoiden Arthritis und Psoriasisarthritis im rheumatologischen Alltag. Die Aussagefähigkeit wird mit etablierten klinischen (DAS 28) und laborchemischen (BSG, CRP) Parametern sowie den radiologischen Daten hinsichtlich der Erosionen verglichen.



## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Untersuchte Patienten

Diese prospektive Studie begann im November 2006.

Es wurden zunächst insgesamt 61 Patienten mit den charakteristischen Zeichen einer Rheumatoiden Arthritis, einer Psoriasisarthritis oder einer ankylosierenden Spondylitis mit peripherer Gelenkbeteiligung rekrutiert und untersucht.

Von diesen 61 in die Studie eingeschlossenen Patienten verstarb ein Patient im Verlauf, weiterhin wurde von zehn Patienten die weitere Studienteilnahme widerrufen.

In diese Studie eingeschlossen wurden Patienten mit gesicherter RA, PsA oder AS mit peripherer Gelenkbeteiligung.

Bisher wurden fünfundvierzig Patienten (fünfunddreißig Frauen und zehn Männer) im Alter von 22 bis 75 Jahren (Mittelwert 54,4 Jahre) mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 8,9 Jahren über den zeitlichen Verlauf von 12 Monaten untersucht.

Es wurden achtunddreißig Patienten (84,4%) mit einer nach ACR-Kriterien gesicherten RA [16], sechs Patienten (13,3%) mit einer PsA [34, 40] sowie ein Patient (2,2%) mit einer ankylosierenden Spondylitis mit peripherer Gelenkbeteiligung [2], bei denen ein Therapiebeginn oder ein Therapiewechsel auf eine DMARD- und / oder TNF $\alpha$ -Antagonist-Therapie stattfand, eingeschlossen und nach umfassender Aufklärung sowie schriftlicher Einverständniserklärung zu vier Zeitpunkten (U0 baseline, U1 nach 3 Monaten, U2 nach 6 Monaten, U3 nach 12 Monaten) in der Rheumatologischen Fachambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin untersucht.

Zeitgleich wurden sowohl klinische als auch laborchemische Parameter erhoben, weiterhin wurde die arthrosonographische Untersuchung durchgeführt.

## **2.2 Klinische und laborchemische Untersuchung, Untersuchungstechnik und -geräte**

### **2.2.1 Klinische Untersuchung**

Vor Therapiebeginn / -wechsel, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten wurde der Gelenkstatus von je insgesamt 28 Gelenken (bilateral PIP I-V, MCP I-V, Handgelenke, Ellenbogengelenke, Schultergelenke und Kniegelenke) bezüglich Druckschmerzhaftigkeit und tastbarer Schwellung erhoben. Auch die zum Untersuchungszeitpunkt subjektiv empfundene Krankheitsaktivität wurde mittels visueller Analogskala (VAS, Spannweite 0 mm – 100 mm) bei jeder Visite dokumentiert. Auf den Dokumentationsbögen wurden außerdem noch das Patientenalter, das Geschlecht, Größe und Gewicht, der Beginn typischer Symptome (Monat/Jahr), sowie die aktuelle als auch bisherige antirheumatische Therapie mittels DMARD's, TNF $\alpha$ -Antagonisten, NSAR und Glucocorticoiden, inklusive Dosierung und Therapiebeginn / -ende dieser Medikamente, erfasst.

Bei jeder Patientensite wurde der DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints) erhoben. Die Krankheitsaktivität wurde dabei wie folgt eingestuft:

DAS28  $\leq$  2,6 = klinische Remission, DAS28  $>$  2,6  $\leq$  3,2 = milde entzündliche Krankheitsaktivität, DAS28  $>$  3,2  $\leq$  5,2 = mittlere Krankheitsaktivität, DAS28  $>$  5,2 = hohe Krankheitsaktivität [16, 80].

Vor der Untersuchung zum Zeitpunkt U0 wurde zusammen mit dem Patienten auf Grund von Schmerzhaftigkeit und Schwellungen die klinisch führende Hand sowie der klinisch beschwerdeführende Fuß festgelegt; diese wurden für alle folgenden Untersuchungszeitpunkte beibehalten.

### **2.2.2 Laborchemische Untersuchung**

Im Rahmen der prospektiven Studie wurden die Entzündungswerte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG, Normwert  $<$  20 mm/Stunde) und C-reaktives Protein (CRP, Normwert  $<$  5 mg/Liter) zu jedem der vier Untersuchungszeitpunkte bestimmt; des Weiteren wurden der Rheumafaktor IgM (RF, Normwert  $<$  24 IU) und das Anti-cyclic citrullinated peptide (ACPA, Normwert  $<$  20 units/ml) zum Zeitpunkt U0 ermittelt.



## 2.2.3 Untersuchungstechnik und –geräte

### 2.2.3.1 Ultraschalluntersuchung

Es wurden sieben Gelenke der klinisch beschwerdeführenden Hand und des Vorfußes entsprechend den von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) sowie der European League Against Rheumatism (EULAR) standardisierten Leitlinien sowohl im B-Bild als auch im PD-Modus arthrosonographisch untersucht [61, 81]. Der sogenannte US7-Score (Ultraschall-7-Gelenke-Score) schließt folgende Gelenke ein: das Handgelenk, MCP II und MCP III, PIP II und PIP III sowie MTP II und MTP V [82].

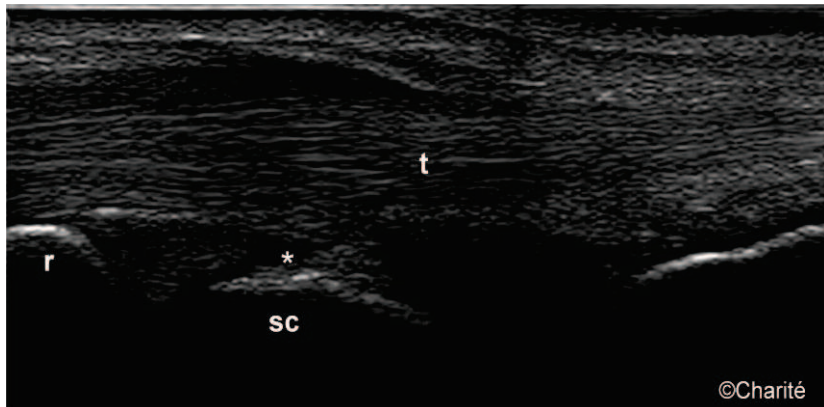
Hierzu fanden zwei Ultraschallgeräte Anwendung: das Philips HD11 (Koninklijke Philips Electronics N.V., Eindhoven, Niederlande) sowie das Gerät MyLab 70 XVG (Firma Esaote S.p.A., Florenz, Italien). Untersucht wurde bei beiden Geräten mittels eines Linearschallkopfes, wobei beim Philips HD11 eine Frequenzspanne von 7 – 15 MHz, und bei dem MyLab 70 XVG eine Frequenzspanne von 6 – 18 MHz genutzt werden konnte. Die Patienten wurden über den gesamten Untersuchungszeitraum mit jeweils dem gleichen Ultraschallsystem untersucht.

Im B-Mode wurden die oben genannten Gelenkregionen hinsichtlich folgender Gesichtspunkte untersucht:

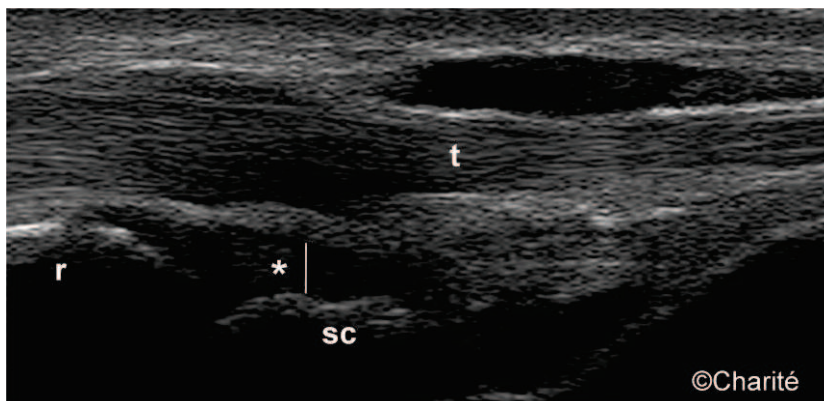
- Handgelenk: Erhebung von Synovialitis, Tenosynovialitis und Erosionen von dorsomedian (parallel zu den Sehnen des M. extensor digitorum), von palmomedian (parallel zum N. medianus) und von ulnar (parallel zur Sehne des M. extensor carpi ulnaris)
- MCP II und MCP III: Erhebung von Synovialitis und Tenosynovialitis in Extensionsstellung der Finger von palmar, Paratenonitis von dorsal, Erosionen an MCP II von palmar, dorsal und radial, Erosionen an MCP III von palmar und dorsal
- PIP II und PIP III: Erhebung von Synovialitis von palmar, Erosionen von palmar und dorsal
- MTP II und MTP V: Erhebung von Synovialitis von dorsal, Erosionen an MTP II von dorsal und plantar, Erosionen an MTP V von dorsal, plantar und lateral

Die Einteilung der Synovialitis im B-Bild erfolgte semiquantitativ in vier Grade: Grad 0 bedeutet keine Synovialitis (Abb. 2.1), Grad 1 beschreibt eine milde Synovialitis bei

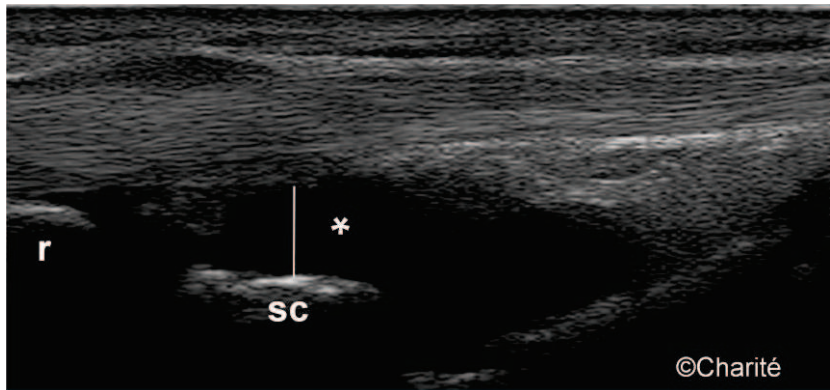
einem kleinen echoarmen Saum unterhalb der Gelenkkapsel parallel zur Knochenoberfläche (Abb. 2.2), Grad 2 eine mäßige Synovialitis mit einer parallelen Anhebung der Gelenkkapsel zum Gelenkniveau (Abb. 2.3), Grad 3, eine starke Synovialitis, wird durch eine ausgeprägte konvexe Anhebung der Gelenkkapsel charakterisiert (Abb. 2.4).



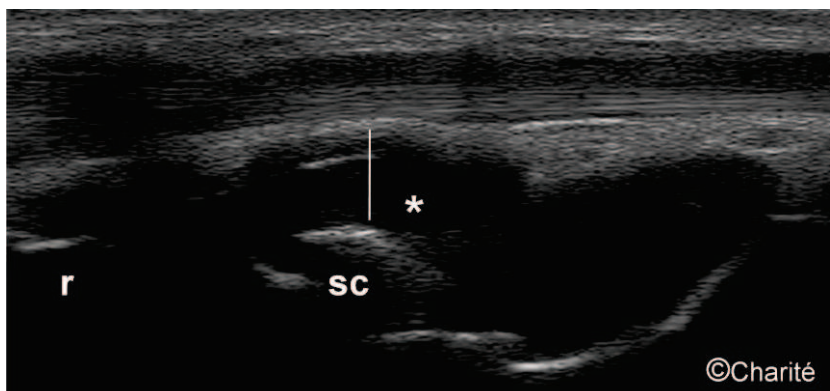
**Abbildung 2.1: Synovialitis im B-Bild Grad 0** (HG von dorsal): normal, keine Synovialitis (\*);  
 r = Radius, sc = Os scaphoideum, t = Sehne M. extensor digitorum longus



**Abbildung 2.2: Synovialitis im B-Bild Grad 1** (HG von dorsal): milde Synovialitis (\*);  
 r = Radius, sc = Os scaphoideum, t = Sehne M. extensor digitorum longus



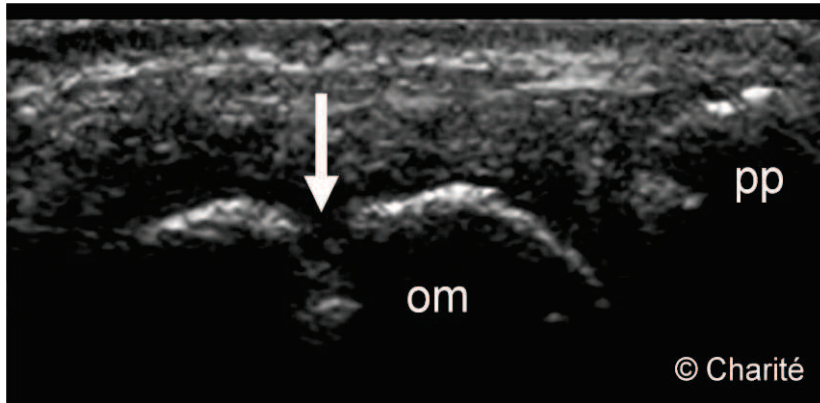
**Abbildung 2.3: Synovialitis im B-Bild Grad 2 (HG von dorsal):** mäßige Synovialitis (\*);  
r = Radius, sc = Os scaphoideum



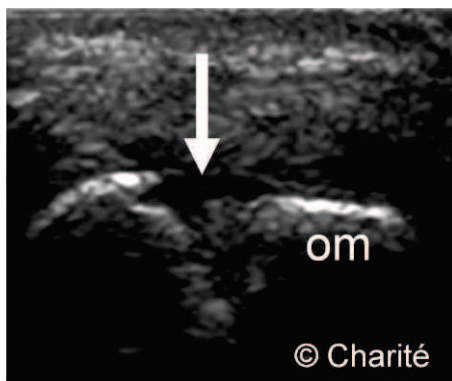
**Abbildung 2.4: Synovialitis im B-Bild Grad 3 (HG von dorsal):** starke Synovialitis (\*);  
r = Radius, sc = Os scaphoideum



Die Tenosynovialitis / Paratenonitis und Erosionen wurden als fehlend (0) oder vorhanden (1) dokumentiert; hierbei ist die Erosion definiert als Kontinuitätsunterbrechung der Knochenoberfläche  $\geq 1$  mm, die in zwei zueinander senkrecht stehenden Ebenen nachvollziehbar sein musste (Abb. 3.1, 3.2) [82].



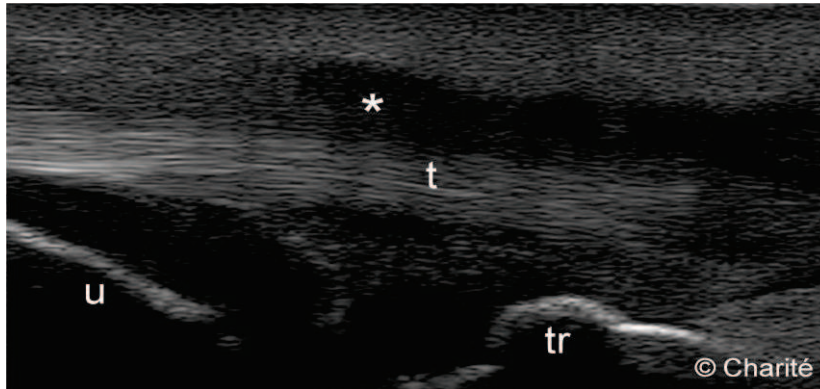
**Abbildung 3.1:** Erosion im B-Mode (MCP II von radial) in der longitudinalen Schnittebene; om = Os metacarpale, pp = Caput phalanx proximalis



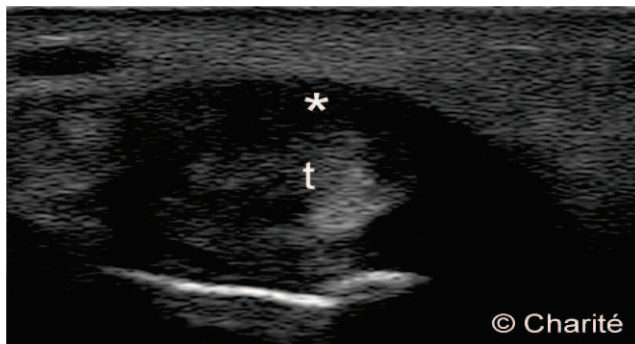
**Abbildung 3.2:** Erosion im B-Mode (MCP II von radial) in der transversalen Schnittebene

Die Tenosynovialitis ist definiert als echoarmes Gewebe innerhalb der Sehnenscheide, welches Flüssigkeit enthalten kann, aber nicht muss (Abb. 4.1, 4.2).

Die Paratenonitis ist in der Arthrosonographie durch einen echoarmen Saum um Sehnen ohne Sehnenscheide gekennzeichnet [83].



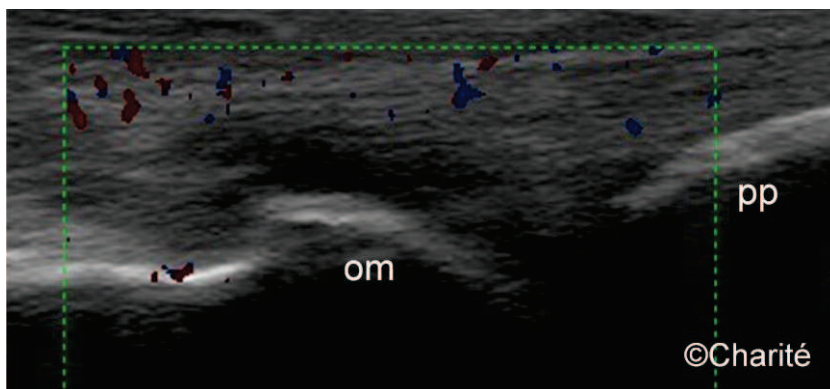
**Abbildung 4.1:** Tenosynovialitis (\*) der Musculus extensor carpi ulnaris-Sehne im B- Mode in der longitudinalen Schnittebene;  
t = M. extensor carpi ulnaris-Sehne, u = Ulna, tr = Os triquetrum



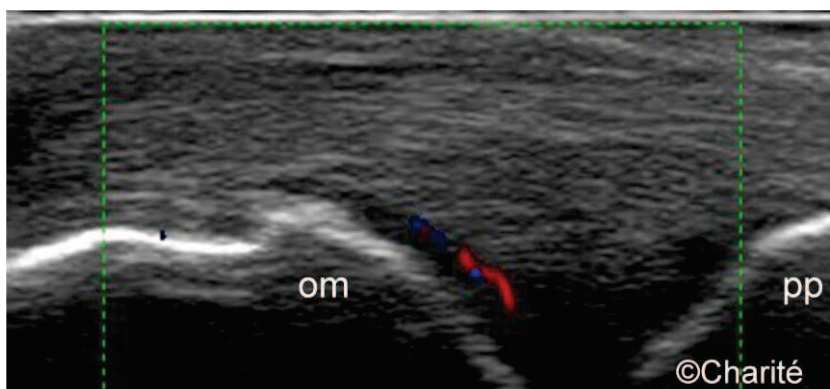
**Abbildung 4.2:** Tenosynovialitis (\*) der Musculus extensor carpi ulnaris-Sehne im B- Mode in der transversalen Schnittebene;  
t = M. extensor carpi ulnaris-Sehne



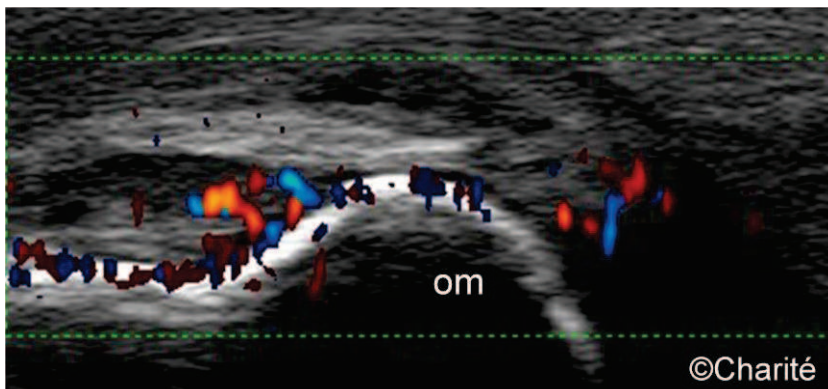
Im PD-Mode wurde das Vorhandensein einer entzündlichen Inflammation der Synovialitis und der Tenosynovitis / Paratenonitis in den oben genannten Gelenkregionen von palmar sowie von dorsal untersucht. Die MTP-Gelenke II und V wurden jedoch von plantar ausgespart. Die mittels PowerDoppler nachgewiesene inflammatorische Aktivität wurde ebenfalls semiquantitativ eingeteilt: Grad 0 steht für kein intraartikulär nachweisbares Farbsignal (Abb. 5.1), bei einem Grad 1 finden sich innerhalb des Gelenkes bis zu 3 einzelne Farbpunkte oder 2 einzelne Punkte und 1 konfluierendes Signal (Abb. 5.2), bei einem Grad 2 finden sich mehr als 3 Farbsignale bzw. mehrere konfluierende Signale intraartikulär, jedoch dürfen sie weniger als 50 Prozent der intraartikulären Fläche betreffen (Abb.5.3); sind mindestens 50 Prozent des intraartikulären Bereiches von Farbsignalen ausgefüllt, spricht man von einem Grad 3 (Abb. 5.4) [64, 65].



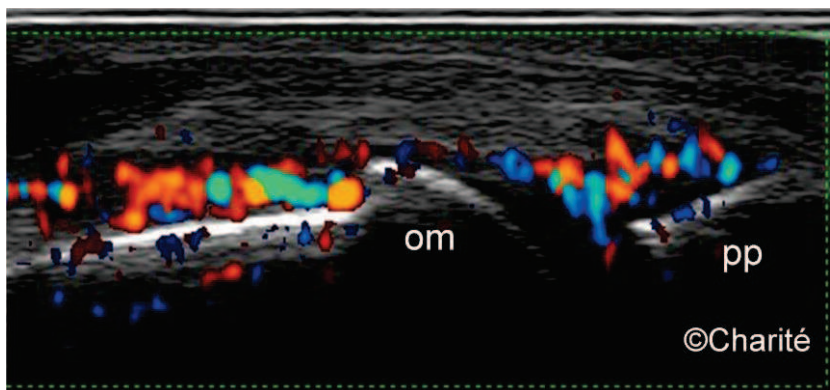
**Abbildung 5.1: Synovialitis im PD-Mode Grad 0 (MCP von dorsal): kein intraartikuläres Farbsignal**  
om = Os metacarpale, pp = Phalanx proximalis



**Abbildung 5.2: Synovialitis im PD-Mode Grad 1 (MCP von dorsal): 1-3 intraartikuläre Farbsignale / wenig Fluss**



**Abbildung 5.3: Synovialitis im PD-Mode Grad 2 (MCP von dorsal):** <50% intraartikuläre Farbsignale / deutlicher Fluss  
om = Os metacarpale



**Abbildung 5.4: Synovialitis im PD-Mode Grad 3 (MCP von dorsal):** ≥50% intraartikuläre Farbsignale / starker Fluss  
om = Os metacarpale, pp = Phalanx proximalis

Auf den Untersuchungsergebnissen basierend wurde ein 7-Gelenke-Ultraschall-Summenscore (US7) erstellt, der sich sowohl aus der Summe der erhobenen Synovialitis-Grade im B-Bild (0 - 27) als auch der erhobenen Synovialitis-Grade im PD-Mode (0 - 39), der Summe von Tenosynovialitis / Paratenonitis im B-Bild (0 – 7) und im PD-Mode (0 – 21) sowie der Summe der Erosionen im B-Bild (0 – 14, inklusive Handgelenk 0 – 17) zusammensetzte.

# Dokumentation Sonographische Untersuchung

Arzt \_\_\_\_\_

Erhebungsdatum       0  Pat.-Initialen (V/N)   Geburtsjahr  1  9

## Sonographische Untersuchung (dominante Hand/dominanter Fuß)

Ultraschallgerät \_\_\_\_\_ Power-Doppler/Farb-Doppler (PD)  ja  nein Schallkopffrequenz \_\_\_\_\_ MHz  
 Typ/Hersteller \_\_\_\_\_  linear  konvex

### Handgelenke rechts links

	Synovitis				Erosionen		Tenosynovitis	
	B-Bild <sup>1)</sup>	mm <sup>2)</sup>	Score <sup>3)</sup>	PD <sup>4)</sup>	B-Bild	B-Bild	PD	
dorsal								
palmar								
ulnar								
radial								
Summe								

<sup>1)</sup> B-Bild: 0 = nein; 1 = ja  
<sup>2)</sup> mm: Messdaten in „mm“ mit einer Stelle hinter dem Komma angeben  
<sup>3)</sup> Score: Synovitis Grad 0–3  
 Grad 0 = normal  
 Grad 1 = mild  
 Grad 2 = mäßig  
 Grad 3 = schwer

### Fingergelenke: MCP rechts links

	Synovitis				Erosionen		
	palmar		dorsal		dorsal	palmar	lateral
	B-Bild	mm	Score	PD	B-Bild	B-Bild	B-Bild
1							
2							
3							
4							
5							
Summe							

### Digi manus rechts links

Tenosynovitis			
dorsal		palmar	
B-Bild	PD	B-Bild	PD

### Fingergelenke: PIP rechts links

	Synovitis				Erosionen		
	palmar		dorsal		dorsal	palmar	lateral
	B-Bild	mm	Score	PD	B-Bild	B-Bild	B-Bild
1							
2							
3							
4							
5							
Summe							

<sup>4)</sup> PD-Score:  
 Grad 0 = kein erkennbares Dopplersignal  
 Grad 1 = einzelne Dopplersignale/wenig Fluss  
 Grad 2 = mehrere konfluierende Dopplersignale/deutlicher Fluss  
 Grad 3 = nahezu komplette Ausfüllung des Gelenkbereichs mit konfluierenden Dopplersignalen/starker Fluss

### Zehengelenke: MTP rechts links

	Synovitis				Erosionen		
	dorsal		plantar		dorsal	plantar	lateral
	B-Bild	mm	Score	PD	B-Bild	B-Bild	B-Bild
1							
2							
3							
4							
5							
Summe							

Referenzgelenk (aktivstes Gelenk) \_\_\_\_\_

Dieser Dokumentationsbogen ist urheberrechtlich geschützt © PD Dr. M. Backhaus, Dr. C. Lenzner

Abbildung 6: Dokumentationsbogen sonographische Untersuchung, © PD Dr. M. Backhaus, Dr. C. Lenzner

### 2.2.3.2 Röntgenuntersuchung

Entsprechend der geltenden rheumatologischen Kriterien wurde bei den eingeschlossenen Patienten vor dem Untersuchungszeitpunkt U0 eine Röntgenuntersuchung beider Hände und beider Vorfüße in 2 Ebenen in postero-anteriorer (p.a.) Aufnahmetechnik angefertigt, sofern die bereits vorliegenden Aufnahmen älter als drei Monate waren [17, 47]. Vorhandene Erosionen wurden gemäß der bekannten Steinbrocker-Stadien eingeteilt [54]. Die hierbei untersuchten Ebenen waren [53]:

- an den Händen: 1. Ebene in neutraler Position, Strahlengang p.a., 2. Ebene in sogenannter ‚Zitherspielerposition‘, Strahlengang p.a..
- An den Vorfüßen: 1. Ebene in neutraler Position, Strahlengang p.a., 2. Ebene von lateral.

Im Verlauf wurden, gemäß den Empfehlungen, im Rahmen der Routineuntersuchungen nach frühestens einem Jahr wiederholt konventionell- radiographische Aufnahmen nach oben genanntem Schema zur Verlaufskontrolle hinsichtlich einer eventuellen radiologischen Progression durchgeführt.

### 2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der SPSS Statistik Software, Version 17.0. / PASW Version 18.0 (SPSS Chicago, Illinois).

Die demographische Analyse sowie weitere quantitative Daten wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik analysiert; hierbei wurde der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) und Spannweite (range) angegeben.

Signifikanzen wurden mit Hilfe des 2-seitigen, exakten Wilcoxon-Testes berechnet; als signifikant wurden p – Werte kleiner als 0,05 angesehen.

Korrelationen zwischen den im Verlauf klinisch und laborchemisch erhobenen Parametern (DAS28, BSG, CRP) und der in der Arthrosonographie im Verlauf erhobenen Pathologien wurden mit dem 2 – seitigen exakten Spearman Rho – Test berechnet.

Ferner wurden mittels der linearen Regressionsanalyse Vorhersagewerte hinsichtlich der Erosionen in der Arthrosonographie und in der konventionellen Röntgenuntersuchung berechnet.

### 3. Ergebnisse der durchgeführten Studie

#### 3.1. Demographische Analyse

Über den Zeitraum eines Jahres untersucht wurden insgesamt 45 Patienten, hierunter 35 (77,8%) Frauen und 10 (22,2%) Männer, das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt des Untersuchungseinschlusses betrug  $54,4 \pm 13,9$  (RW 22 – 75) Jahre.

Bezüglich der vorliegenden Krankheitsbilder eingeschlossen waren 38 Patienten (84,4%) mit einer gesicherten RA, sechs Patienten (13,3%) mit einer PsA sowie ein Patient (2,2%) mit einer AS mit peripherer Gelenkbeteiligung.

Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei Untersuchungsbeginn bei  $107,5 \pm 95,1$  (RW 7,5 – 571,1) Monaten.

Ein positiver RF-Nachweis gelang bei dem vorliegenden Patientenkollektiv in 57,8% der Fälle (26 Patienten), 55,6% (25 Patienten) waren ACPA positiv. Bezüglich der drei eingeschlossenen Krankheitsbilder waren somit von den 38 Patienten mit einer gesicherten RA 68,4% (26 Patienten) RF positiv und 63,2% (24 Patienten) wiesen einen positiven ACPA-Nachweis auf, innerhalb der Patientengruppe mit einer diagnostizierten PsA konnte in 100% (6 Patienten) kein positiver RF nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich bei einem Patienten dieser Gruppe (16,7%) ein positiver ACPA, in der Patientengruppe mit einer bekannten AS konnte laborchemisch weder ein positiver RF noch ein positiver ACPA nachvollzogen werden.

Zum Untersuchungszeitpunkt U0 baseline präsentierten sich 48,9% (22 Patienten) mit röntgenologisch nachweisbaren Erosionen an den Händen, 35,6% (16 Patienten) mit konventionell-radiographisch nachweisbaren Erosionen an den Vorfüßen.

Hinsichtlich der medikamentös verabreichten Therapie nahmen 26,7% (12 Patienten) eine Monotherapie mittels DMARD ein, bei 15,5% (7 Patienten) der Patienten bestand eine Monotherapie mit einem TNF alpha-Antagonisten. Insgesamt nahmen 84,4% (38 Patienten) eine Basistherapie mit DMARD ein, ein TNF alpha-Antagonist kam bei 73,3% (33 Patienten) zum Einsatz, eine Kombinationstherapie mittels DMARD und TNF alpha-Antagonist bestand in insgesamt 57,8% (26 Patienten) der Fälle.

#### 3.2. BSG / CRP, DAS 28 und US7-Score über ein Jahr

Zu jedem der insgesamt vier Untersuchungszeitpunkte wurden hinsichtlich der laborchemischen Parameter die BSG sowie das CRP erhoben, weiterhin der DAS 28 als Ausdruck der klinisch vorliegenden Krankheitsaktivität bestimmt, außerdem wurde

zu jedem Zeitpunkt die Arthrosonographie zur Bestimmung des aktuellen US7-Scores durchgeführt; zu den hier produzierten Daten wurden Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung errechnet, und es konnten mit Hilfe des zweiseitigen, exakten Wilcoxon-Tests signifikante Veränderungen jener Werten im Vergleich zu den zum Untersuchungszeitpunkt U0 erhobenen Werte bestimmt werden (Tabelle 1.1, 1.2 ).

### **3.2.1. BSG / CRP, DAS 28 und „US7-Score“ inklusive Vorfuß**

Sowohl die BSG als auch das CRP zeigten drei Monate nach medikamentösem Therapiebeginn und / oder -änderung einen signifikanten Abfall verglichen zum Untersuchungszeitpunkt U0, es konnten aber zu den Zeitpunkten U2 und U3 keine weiteren signifikanten Veränderungen verzeichnet werden.

Der bei der Baseline-Untersuchung erhobene, mittlere DAS28 von 5,0 zeigte eine über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg signifikante Abnahme (p-Wert < 0,05) von 4,1 nach 3 Monaten über 3,9 nach 6 Monaten hin zu 3,8 nach dem Zeitraum eines Jahres.

Weiterhin präsentierte sich der mittlere Synovitis-Score im B-Bild zu jedem der Zeitpunkte U1 bis U3 signifikant vermindert gegenüber den Voruntersuchungen, von anfänglich 13,7 hin zu 9,0 (p-Wert < 0,05). Ebenso zeigte sich hinsichtlich des Synovitis-Scores im PD von eingangs 3,9 zu den Zeitpunkten U2 mit 2,8 (p-Wert < 0,05) und U3 mit 1,8 (p-Wert < 0,05) eine signifikante Abnahme.

In Bezug auf den Mittelwert der Tenosynovialitis / Paratenonitis im B-Bild konnte eine signifikante Änderung von anfangs 0,9 auf nach sechs Monaten 0,5 (p-Wert < 0,05) beobachtet werden, dieser Wert stieg jedoch im weiteren Verlauf zum Zeitpunkt U3 auf im Mittel 0,8 an. Im PD-Mode ergaben sich bezüglich Tenosynovialits / Paratenonitis im zeitlichen Verlauf keine signifikanten Unterschiede.

Der mittlere Erosionsscore im B-Bild hingegen zeigte nach zwölf Monaten eine signifikante Abnahme von initial 6,6 (ohne Handgelenk) beziehungsweise 8,3 (mit Handgelenk) hin zu 4,9 (ohne Handgelenk; p-Wert < 0,05) respektive 6,9 (inklusive Handgelenk; p-Wert < 0,05) zum Zeitpunkt U3.



n = 45 Patienten	<u>Baseline</u> (U0)	<u>Nach 3 Monaten</u> (U1)	<u>Nach 6 Monaten</u> (U2)	<u>Nach 12 Monaten</u> (U3)
Mittelwert BSG	28.8 ± 19.4 (RW 5 – 82)	20.0* ± 16.8 (RW 3 – 74)	25.6 ± 24.53 (RW 3 – 120)	22.3 ± 19.3 (RW 3 – 94)
Mittelwert CRP	12.9 ± 26.0 (RW 0.2 – 119.0)	6.0* ± 7.9 (RW 0.3 – 34.8)	6.0 ± 7.8 (RW 0.2 – 38.1)	7.6 ± 12.0 (RW 0.0 – 65.0)
Mittelwert DAS 28	5.0 ± 1.4 (RW 1.6 – 8.0)	4.1* ± 1.6 (RW 1.4 – 7.6)	3.9* ± 1.6 (RW 1.1 – 6.8)	3.8* ± 1.4 (RW 1.3 – 7.1)
Mittelwert Synovitis-Score B-Bild (0-27)	13.7 ± 4.3 (RW 7 – 25)	11.2* ± 5.1 (RW 3 – 22)	10.4* ± 4.3 (RW 2 – 18)	9.0* ± 4.5 (RW 0 – 20)
Mittelwert Synovitis-Score PD-Mode (0-39)	3.9 ± 4.0 (RW 0 – 16)	3.5 ± 5.2 (RW 0 – 20)	2.8* ± 4.3 (RW 0 – 18)	1.8* ± 2.0 (RW 0 – 9)
Mittelwert Tenosynovitis/Paratenonitis score B-Bild (0-7)	0.9 ± 1.2 (RW 0 – 5)	0.7 ± 1.1 (RW 0 – 5)	0.5* ± 0.8 (RW 0 – 3)	0.8 ± 1.3 (RW 0 – 5)
Mittelwert Tenosynovitis/ Paratenonitis-Score PD- Mode (0-21)	0.4 ± 1.3 (RW 0 – 8)	0.4 ± 1.5 (RW 0 – 8)	0.3 ± 1.0 (RW 0 – 5)	0.3 ± 1.0 (RW 0 – 6)
Mittelwert Erosions-Score (0-14)	6.6 ± 3.7 (RW 0 – 14)	6.5 ± 3.7 (RW 1 – 14)	6.2 ± 3.4 (RW 0 – 14)	4.9* ± 2.8 (RW 0 – 11)
Mittelwert Erosions-Score inkl. Handgelenk (0-17)	8.3 ± 4.4 (RW 0 – 17)	8.5 ± 4.2 (RW 2 – 17)	8.2 ± 4.2 (RW 0 – 17)	6.9* ± 3.3 (RW 1 – 14)
<i>*p-Wert &lt; 0.05 im Vergleich zur initialen Untersuchung (U0) mit Hilfe des 2-seitigen, exakten Wilcoxon Tests; RW = Rangweite</i>				

**Tabelle 1.1:** Labor, Krankheitsaktivität und US7-Score -Daten von 45 Patienten (mit Fuß)

### 3.2.2. BSG / CRP, DAS 28 und US7-Score exklusive Vorfuß (bzw. US5-Score)

Betrachtet man die mittels Arthrosonographie erhobenen Werte ohne Addition des Vorfußes (MTP II und MTP V), so kann man auch hier mit Hilfe des 2-seitigen, exakten Wilcoxon-Tests statistisch signifikante Veränderungen über den Untersuchungszeitraum hinweg beobachten, es ist jedoch – auf Grund der zwei ausgeklammerten Gelenke – von einem US5-Score zu sprechen.

Der Mittelwert der Synovialitis im B-Bild fiel von anfangs 11,2 zu jedem der folgenden drei Untersuchungszeitpunkte signifikant bis hin zu einem Mittel von 7,6 (p-Wert < 0,05) bei U3 ab. Auch die Synovialitis im PD-Mode zeigt eine signifikante Abnahme von initial

3,7 auf 2,6 (p-Wert < 0,05) nach sechs Monaten und auf 1,7 (p-Wert < 0,05) nach zwölf Monaten. Des Weiteren ist ebenfalls in Bezug auf die Erosionen – sowohl unter Einbezug als auch unter Ausschluss des Handgelenks - nach einem Zeitraum von 12 Monaten eine signifikante Minderung von eingangs 5,9 (inklusive Handgelenk) beziehungsweise 4,2 (exklusive Handgelenk) auf 4,9 (inklusive Handgelenk; p-Wert < 0,05) respektive 2,9 (ohne Handgelenk; p-Wert < 0,05) zu konstatieren.

n = 45 Patienten	<u>Baseline</u> (U0)	<u>Nach 3 Monaten</u> (U1)	<u>Nach 6 Monaten</u> (U2)	<u>Nach 12 Monaten</u> (U3)
Mittelwert BSG	28.8 ± 19.4 (RW 5 – 82)	20.0* ± 16.8 (RW 3 – 74)	25.6 ± 24.53 (RW 3 – 120)	22.3 ± 19.3 (RW 3 – 94)
Mittelwert CRP	12.9 ± 26.0 (RW 0.2 – 119.0)	6.0* ± 7.9 (RW 0.3 – 34.8)	6.0 ± 7.8 (RW 0.2 – 38.1)	7.6 ± 12.0 (RW 0.0 – 65.0)
Mittelwert DAS 28	5.0 ± 1.4 (RW 1.6 – 8.0)	4.1* ± 1.6 (RW 1.4 – 7.6)	3.9* ± 1.6 (RW 1.1 – 6.8)	3.8* ± 1.4 (RW 1.3 – 7.1)
Mittelwert Synovitis-Score B-Bild (0-21)	11.6 ± 3.3 (RW 7 - 19)	9.4* ± 4.3 (RW 2 - 18)	8.2* ± 3.7 (RW 1 - 16)	7.6* ± 4.1 (RW 0 - 20)
Mittelwert Synovitis-Score PD-Mode (0-33)	3.7 ± 3.8 (RW 0 – 15)	3.2 ± 4.4 (RW 0 – 17)	2.6* ± 4.1 (RW 0 – 18)	1.7* ± 1.8 (RW 0 – 7)
Mittelwert Tenosynovitis/Paratenonitis score B-Bild (0-7)	0.9 ± 1.2 (RW 0 – 5)	0.7 ± 1.1 (RW 0 – 5)	0.5* ± 0.8 (RW 0 – 3)	0.8 ± 1.3 (RW 0 – 5)
Mittelwert Tenosynovitis/ Paratenonitis-Score PD- Mode (0-21)	0.4 ± 1.3 (RW 0 – 8)	0.4 ± 1.5 (RW 0 – 8)	0.3 ± 1.0 (RW 0 – 5)	0.3 ± 1.0 (RW 0 – 6)
Mittelwert Erosions-Score (0-9)	4.2 ± 2.7 (RW 0 – 9)	4.1 ± 2.7 (RW 0 – 9)	4.0 ± 2.5 (RW 0 – 9)	2.9* ± 2.1 (RW 0 – 7)
Mittelwert Erosions-Score inkl. Handgelenk (0-12)	5.9 ± 3.4 (RW 0 – 12)	6.1 ± 3.2 (RW 1 – 12)	6.0 ± 3.3 (RW 0 – 12)	4.9* ± 2.7 (RW 0 – 10)
*p-Wert < 0.05 im Vergleich zur initialen Untersuchung (U0) mit Hilfe des 2-seitigen, exakten Wilcoxon Tests; RW = Rangweite				

**Tabelle 1.2.:** Labor, Krankheitsaktivität und US5-Score-Daten von 45 Patienten (ohne Fuß)



### 3.3. Longitudinale Korrelationskoeffizienten

#### 3.3.1. Longitudinale Korrelation zwischen US7-Score, laborchemischen und klinischen Parametern (mit Vorfuß)

Unter Einbindung des Vorfußes ergab sich eine signifikante, longitudinale Korrelation zwischen dem Verlauf der Synovitis im B-Bild sowie dem Verlauf der BSG nach zwölf Monaten (siehe Tabelle 2.1;  $r = 0,31$ ;  $p = 0,045$ ).

Weitere signifikante Korrelationen zwischen dem US7-Score und den klinischen sowie laborchemischen Verlaufsdaten konnten nicht beobachtet werden.

	DAS 28			BSG			CRP		
	U1	U2	U3	U1	U2	U3	U1	U2	U3
Syn-Score B-Bild	$r=0.23$ ; $p=0.14$	$r=0.17$ ; $p=0.26$	$r=0.25$ ; $p=0.11$	$r=-0.1$ ; $p=0.53$	$r=0.11$ ; $p=0.50$	$r=0.31$ ; $p=0.045^*$	$r=-0.19$ ; $p=0.22$	$r=-0.18$ ; $p=0.25$	$r=-0.02$ ; $p=0.89$
Syn-Score PD-Mode	$r=0.05$ ; $p=0.77$	$r=-0.19$ ; $p=0.22$	$r=0.16$ ; $p=0.30$	$r=-0.05$ ; $p=0.75$	$r=-0.06$ ; $p=0.72$	$r=-0.06$ ; $p=0.97$	$r=-0.14$ ; $p=0.36$	$r=-0.12$ ; $p=0.44$	$r=-0.03$ ; $p=0.87$
TS/PT-Score B-Bild	$r=-0.08$ ; $p=0.63$	$r=0.20$ ; $p=0.19$	$r=-0.002$ ; $p=0.99$	$r=-0.15$ ; $p=0.34$	$r=0.25$ ; $p=0.11$	$r=-0.11$ ; $p=0.49$	$r=-0.04$ ; $p=0.79$	$r=0.13$ ; $p=0.41$	$r=0.01$ ; $p=0.93$
TS/PT-Score PD-Mode	$r=0.08$ ; $p=0.59$	$r=-0.00$ ; $p=1.00$	$r=-0.08$ ; $p=0.60$	$r=0.13$ ; $p=0.42$	$r=-0.03$ ; $p=0.87$	$r=0.10$ ; $p=0.55$	$r=0.24$ ; $p=0.13$	$r=0.22$ ; $p=0.16$	$r=0.13$ ; $p=0.40$

*\*p-Wert < 0.05 im Vergleich zur initialen Untersuchung (U0) mit Hilfe des 2-seitigen Spearman-Rho Tests*

**Tabelle 2.1.:** Longitudinale Korrelationskoeffizienten (inklusive Vorfuß)

#### 3.3.2. Longitudinale Korrelation zwischen US5-Score, laborchemischen und klinischen Parametern (ohne Vorfuß)

Betrachtet man die longitudinalen Korrelationskoeffizienten zwischen den klinischen und laborchemischen Verlaufsdaten sowie den erhobenen US5-Scores (ohne Einbindung des Vorfußes), so zeigt sich in diesem Falle keine Korrelation zwischen dem US5-Score und den klinischen bzw. laborchemischen Parametern (siehe Tabelle 2.2).

	DAS 28			BSG			CRP		
	U1	U2	U3	U1	U2	U3	U1	U2	U3
Syn-Score B-Bild	r=0.22; p=0.17	r=0.21; p=0.19	r=0.31; p=0.054	r=-0.16; p=0.32	r=-0.02; p=0.91	r=0.01; p=0.94	r=-0.17; p=0.26	r=-0.09; p=0.55	r=-0.07; p=0.66
Syn – Score PD-Mode	r=0.16; p=0.34	r=-0.06; p=0.71	r=0.13; p=0.43	r=-0.35; p=0.02	r=-0.03; p=0.87	r=-0.19; p=0.22	r=-0.38; p=0.01	r=-0.19; p=0.21	r=-0.12; p=0.43
TS/PT-Score B-Bild	r=-0.08; p=0.63	r=0.200; p=0.187	r=-0.002; p=0.99	r=-0.15; p=0.34	r=0.25; p=0.11	r=-0.109; p=0.492	r=-0.04; p=0.79	r=0.13; p=0.41	r=0.01; p=0.93
TS/PT-Score PD-Mode	r=0.08; p=0.59	r=-0.00; p=1.00	r=-0.08; p=0.60	r=0.13; p=0.42	r=-0.03; p=0.87	r=0.10; p=0.55	r=0.24; p=0.13	r=0.22; p=0.16	r=0.13; p=0.40

*\*p-Wert < 0.05 im Vergleich zur initialen Untersuchung (U0) mit Hilfe des 2-seitigen Spearman-Rho Tests*

**Tabelle 2.2.:** Longitudinale Korrelationskoeffizienten (ohne Fuß)

### 3.4. Lineare Regressionsanalyse zur Prädiktion von Erosionen durch den US-Score sowie durch klinische und laborchemische Parameter

#### 3.4.1. Prädiktive Werte für konventionell-radiographisch nachweisbare Erosionen

##### 3.4.1.1. Prädiktion von röntgenologischen Erosionen inklusive Vorfuß

Im Hinblick auf die nach zwölf Monaten röntgenologisch nachweisbaren Erosionen an Händen und Vorfüßen wurden mittels der linearen Regressionsanalyse signifikante Prädiktoren ermittelt. Der Synovialitis-Score im B-Bild zum Zeitpunkt U0 zeigte hierbei eine Signifikanz ( $p = 0,014$ ) hinsichtlich dieses Vorhersagewertes. Weiterhin waren die bei der Baseline-Untersuchung arthrosonographisch detektierten Erosionen signifikante Prädiktoren ( $p = 0,000$ ) bezüglich der konventionell-radiographisch nachweisbaren Erosionen nach einem Jahr. Ebenso zeigte die Tenosynovialitis im B-Bild zum Zeitpunkt U0 einen signifikanten Vorhersagewert ( $p = 0,038$ ) bezüglich der konventionell-radiographisch nachweisbaren Erosionen nach einem Jahr; dies gilt jedoch nicht bei alleiniger Betrachtung der Tenosynovialitis der Sehne des M. extensor carpi ulnaris. Weitere signifikante Prädiktoren konnten bezüglich der arthrosonographisch erhobenen Daten statistisch nicht gesichert werden. Klinische (DAS28) sowie laborchemische

Parameter ergaben in Bezug auf die röntgenologischen Erosionen ebenfalls keine signifikanten Vorhersagewerte.

#### **3.4.1.2. Prädiktion von röntgenologischen Erosionen exklusive Vorfuß**

Bei den nach zwölf Monaten konventionell-radiographisch detektierten Erosionen ausschließlich der Hände präsentierte sich sowohl der im Rahmen des US5-Scores sonographisch erhobene Synovialitis-Score im B-Bild ohne Vorfuß zum Zeitpunkt U0 ( $p = 0,005$ ) als auch der gleichzeitig erhobene Tenosynovitis-Score im B-Bild ( $p = 0,008$ ) als signifikanter Vorhersagewert. Die signifikantesten Prädiktoren stellten jedoch die bei der Baseline-Untersuchung sonographisch gesicherten Erosionen dar ( $p = 0,000$ ). Bei klinischen und laborchemischen Parametern fand sich kein statistisch signifikanter prädiktiver Wert.

#### **3.4.2. Prädiktive Werte für sonographisch nachweisbare Erosionen**

##### **3.4.2.1. Prädiktion von sonographischen Erosionen inklusive Vorfuß**

Betrachtet man die nach einem Jahr mittels Ultraschall im Rahmen des US7-Scores detektierten Erosionen sowohl inklusive Handgelenk als auch exklusive Handgelenk, so fällt hier nach der linearen Regressionsanalyse als signifikantester aller Prädiktoren der Synovialitis-Score im B-Bild zum Zeitpunkt U0 ins Auge ( $p$ -Wert = 0,001 inklusive HG;  $p$ -Wert = 0,001 ohne HG). Ein weiterer signifikanter Vorhersagewert für sonographisch nachweisbare Erosionen nach zwölf Monaten ist die Synovialitis im PD-Mode bei der Baseline-Untersuchung ( $p = 0,027$  inklusive HG;  $p = 0,013$  ohne HG). Auch der DAS28 als klinischer Parameter stellt in diesem Zusammenhang zum Zeitpunkt U0 einen signifikanten Prädiktor hinsichtlich der Erosionen im US7-Score zum Zeitpunkt U3 dar ( $p = 0,026$  inklusive HG;  $p = 0,028$  ohne HG).

Weitere signifikante prädiktive Werte – insbesondere bezüglich der Tenosynovialitis der Sehne des M. extensor carpi ulnaris sowohl im B-Bild als auch im PD-Mode - konnten statistisch nicht erbracht werden.

##### **3.4.2.2. Prädiktion von sonographischen Erosionen exklusive Vorfuß**

Nach Durchführung der linearen Regressionsanalyse zur Detektion von Vorhersagewerten bezüglich der zum Zeitpunkt U3 arthrosonographisch detektierten Erosionen im Zuge des US5-Scores sowohl inklusive als auch exklusive Handgelenk

zeigte sich ein deutlich signifikanter Vorhersagewert hinsichtlich der Synovialitis im B-Bild ohne Vorfuß (p-Wert = 0,001 inklusive HG; p-Wert = 0,001 ohne HG). Des Weiteren ist der während des Untersuchungszeitpunktes U0 erhobene Synovialitis-Score im PD-Mode ohne Vorfuß ein signifikanter Prädiktor sonographisch nachweisbarer Erosionen nach einem Jahr (p-Wert = 0,007 inklusive HG; p-Wert = 0,001 ohne HG). Auch der bei U0 bestimmte DAS28 war als signifikanter Vorhersagewert hinsichtlich sonographisch sichtbarer Erosionen zu betrachten (p = 0,036 inklusive HG; p = 0,021 ohne HG).

### **3.5. Einzelgelenkanalyse**

#### **3.5.1. Einzelgelenkanalyse des Handgelenks über den Zeitraum eines Jahres**

##### **3.5.1.1. Handgelenk dorsomedian**

In der dorsomedianen Schnittebene des Handgelenks fand sich bei der Baseline-Untersuchung in 95,6% eine Synovialitis im B-Bild, die in der semiquantitativen Analyse am häufigsten einen mäßigen Grad (Grad 2, 48,9%) aufwies. Zum Untersuchungszeitpunkt U0 war von dorsomedian eine PD-Aktivität als Zeichen inflammatorischer Krankheitsaktivität in 64,4% zu beobachten, auch hier zeigte sich eine Häufung des Grades 2 (35,6%). Erosionen in dieser Gelenkregion waren bei U0 in 68,9% zu verzeichnen. Eine Tenosynovialitis im B-Bild war bei der Baseline-Untersuchung in 17,8% der Fälle zu beobachten, begleitet von einer PD-Aktivität in 4,4% der Fälle.

Nach Ablauf eines Jahres nach Therapiebeginn oder -änderung zeigte sich zum Untersuchungszeitpunkt U3 eine Synovialitis im B-Bild in 91,1 %, welche in der semiquantitativen Analyse am häufigsten einen milden Grad (Grad 1, 48,9%) aufwies; eine PD-Aktivität war zum Zeitpunkt U3 in 28,9 % der Fälle nachzuweisen, auch hier mit einer Häufung von Grad 1 (15,6%). Erosionen in der dorsomedianen Schnittebene zeigten sich nach Ablauf eines Jahres in 80%. Eine Tenosynovialitis im B-Bild war nach zwölf Monaten in 8,9% zu beobachten, eine inflammatorische Aktivität im PD-Mode zeigte sich nicht.

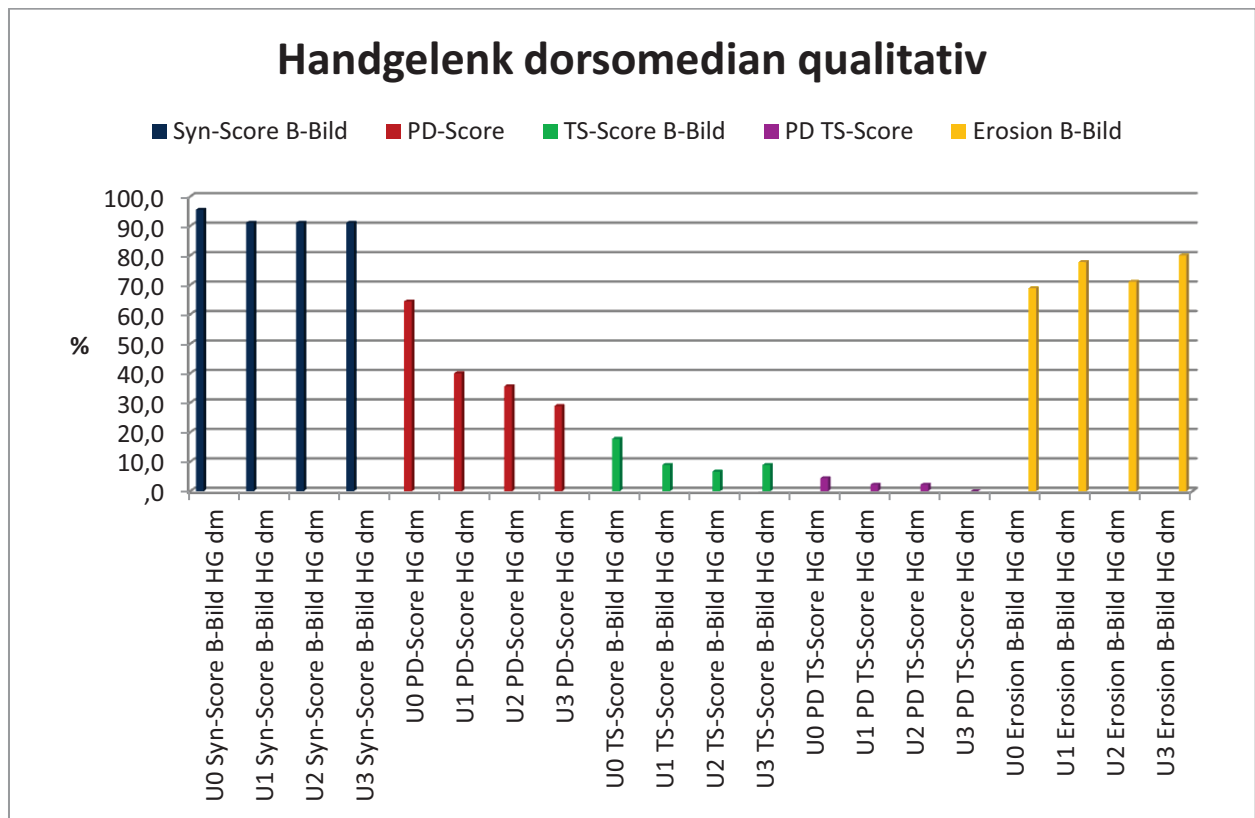


Abb. 7.1: Qualitative Feingelenkanalyse Handgelenk dorsomedian

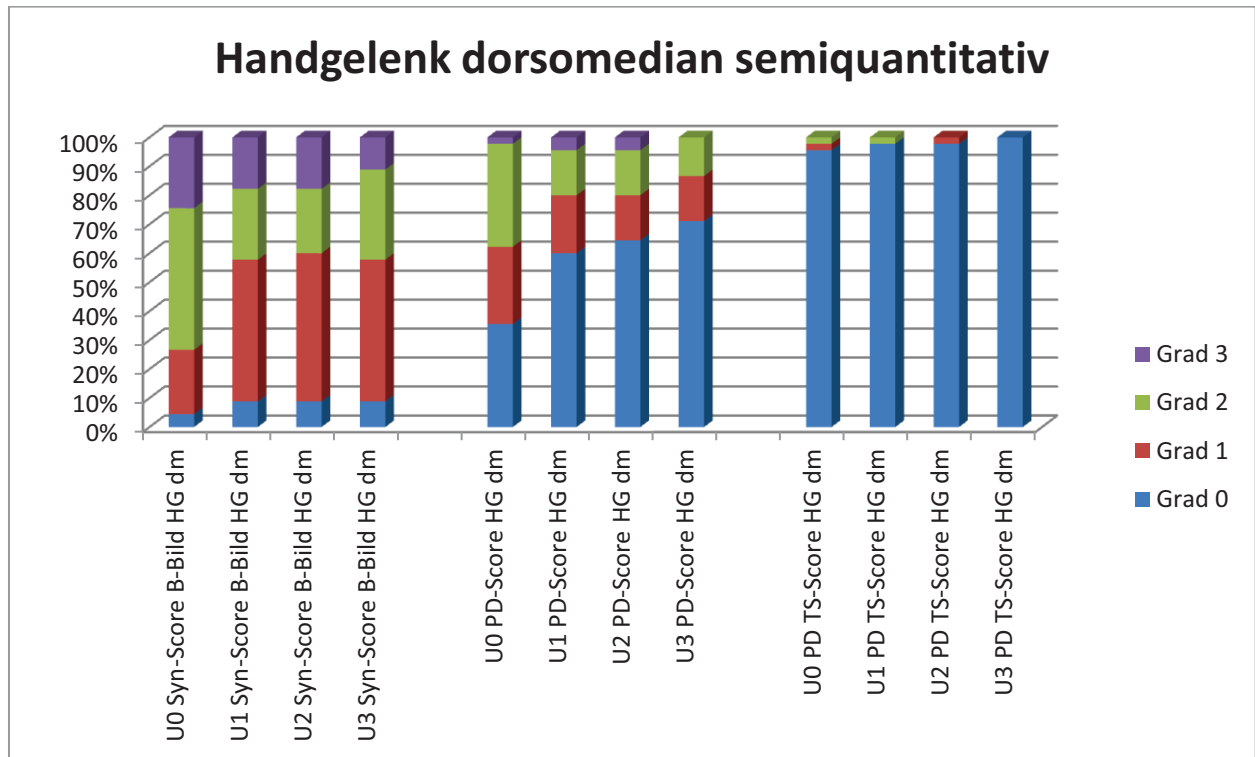


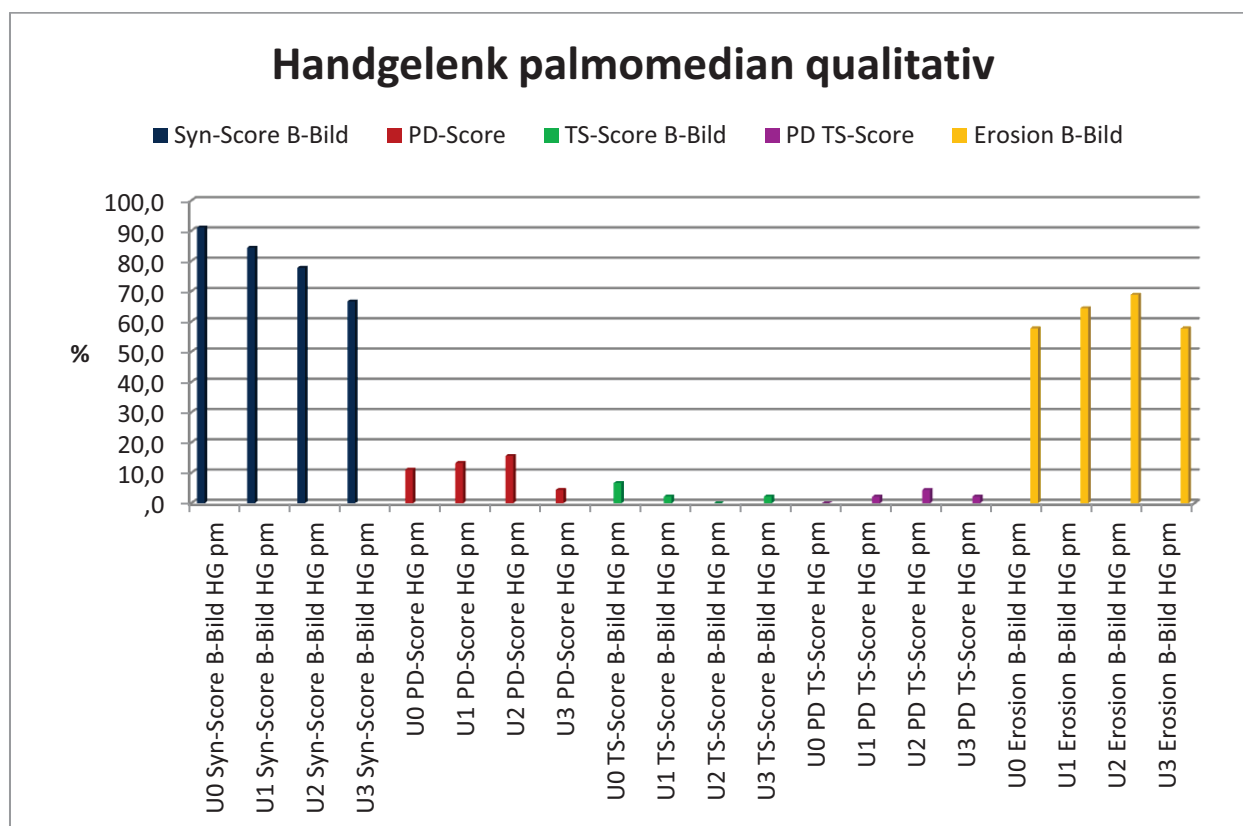
Abb. 7.2: Semiquantitative Feingelenkanalyse Handgelenk dorsomedian

### 3.5.1.2. Handgelenk palmomedian

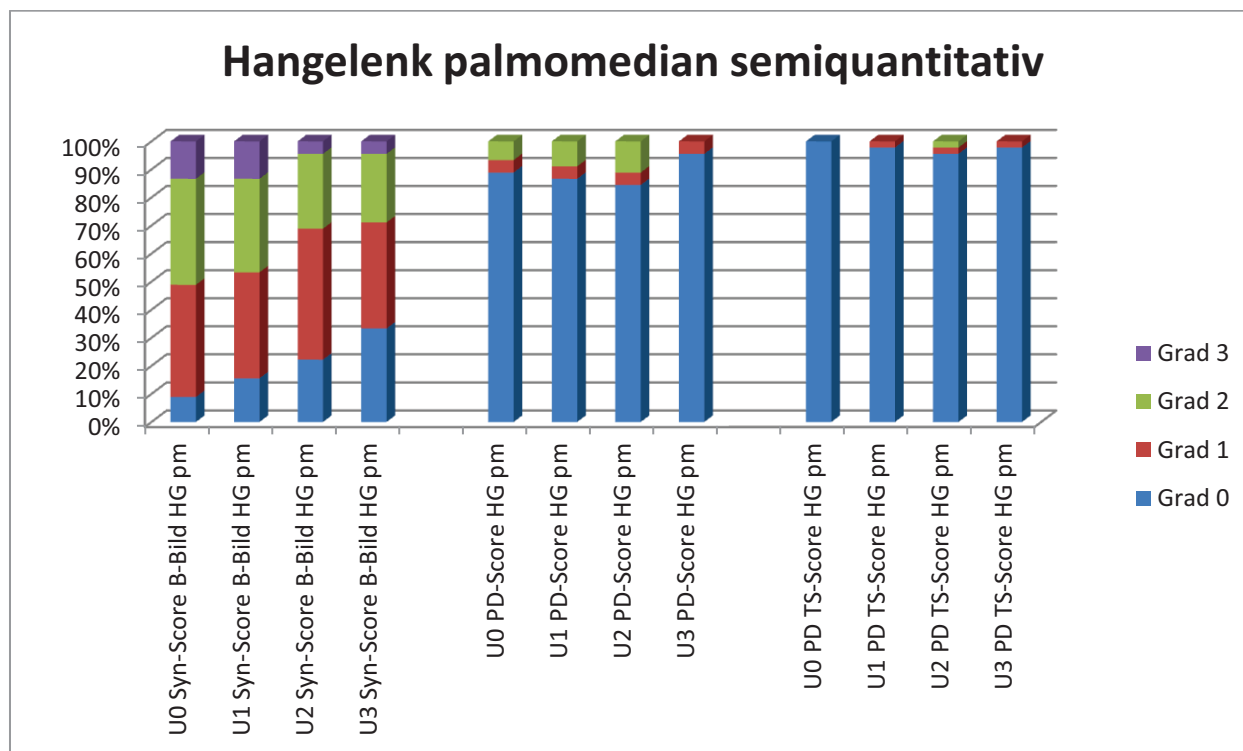
In der palmomedianen Schnittebene des Handgelenks fand sich bei der Baseline-Untersuchung in 91,1% eine Synovialitis im B-Bild, in der semiquantitativen Analyse in der Mehrzahl der Fälle mit einem milden Grad (Grad 1, 40,0%). Eine begleitende, inflammatorische PD-Aktivität fand sich zum Zeitpunkt U0 palmomedian in 11,1%.

Gesicherte erosive Veränderungen waren zum Untersuchungszeitpunkt U0 in 57,8% der Fälle zu detektieren. Eine Tenosynovialitis im B-Bild stellte sich in dieser Gelenkregion zur Baseline-Untersuchung in 6,7% dar, eine begleitende PD-Aktivität der Tenosynovialitis konnte nicht nachgewiesen werden.

Nach zwölf Monaten zeigte die Synovialitis im B-Bild in der palmomedianen Schnittebene einen Rückgang auf 66,7%, in der semiquantitativen Analyse am häufigsten mit einem milden Grad (Grad 1, 37,8%). Eine PD-Aktivität (Grad 1) der Synovialitis zum Zeitpunkt U3 war in 4,4% nachzuweisen. Erosionen fanden sich nach Ablauf eines Jahres unverändert in 57,8% der Fälle. Hinsichtlich der Tenosynovialitis im B-Bild zeigte sich nach einem Jahr ein Rückgang auf 2,2%, eine begleitende PD-Aktivität der Tenosynovialitis ebenfalls in 2,2% (Grad 1).



**Abb. 8.1:** Qualitative Feingelenkanalyse Handgelenk palmomedian



**Abb. 8.2:** Semiquantitative Feingelenkanalyse Handgelenk palmomedian

### 3.5.1.3. Handgelenk ulnar

In der ulnaren Schnittebene des Handgelenkes parallel zur Sehne des M. extensor carpi ulnaris zeigte sich in der Baseline-Untersuchung in 88,9% eine Synovialitis im B-Bild, die in der semiquantitativen Analyse zu 37,8% einen milden Grad 1 aufwies. Eine begleitende, entzündliche PD-Aktivität war in dieser Gelenkregion zum Zeitpunkt U0 in 17,8% der Fälle nachweisbar. Erosive Veränderungen präsentierten sich in 44,4% von ulnar. Eine Tenosynovialitis der Sehne des M. extensor carpi ulnaris im B-Bild war zum Untersuchungszeitpunkt U0 in 40,0% zu beobachten, begleitet von einer PD-Aktivität in 6,7%.

Nach einem Jahr zeigte sich ein Rückgang der Synovialitis im B-Bild auf 75,6%, davon war semiquantitativ die Mehrzahl milden Grades (Grad 1, 44,4%). Eine PD-Aktivität der Synovialitis in der ulnaren Gelenkregion des Handgelenks war in 17,8% der Fälle zu beobachten. Die Erosionen zum Untersuchungszeitpunkt U3 beliefen sich in der ulnaren Schnittebene auf 64,4%. Eine Tenosynovialitis der M. extensor carpi ulnaris – Sehne im B-Bild nach zwölf Monaten fand sich in 20,0%, begleitet von einer PD-Aktivität in 2,2%.

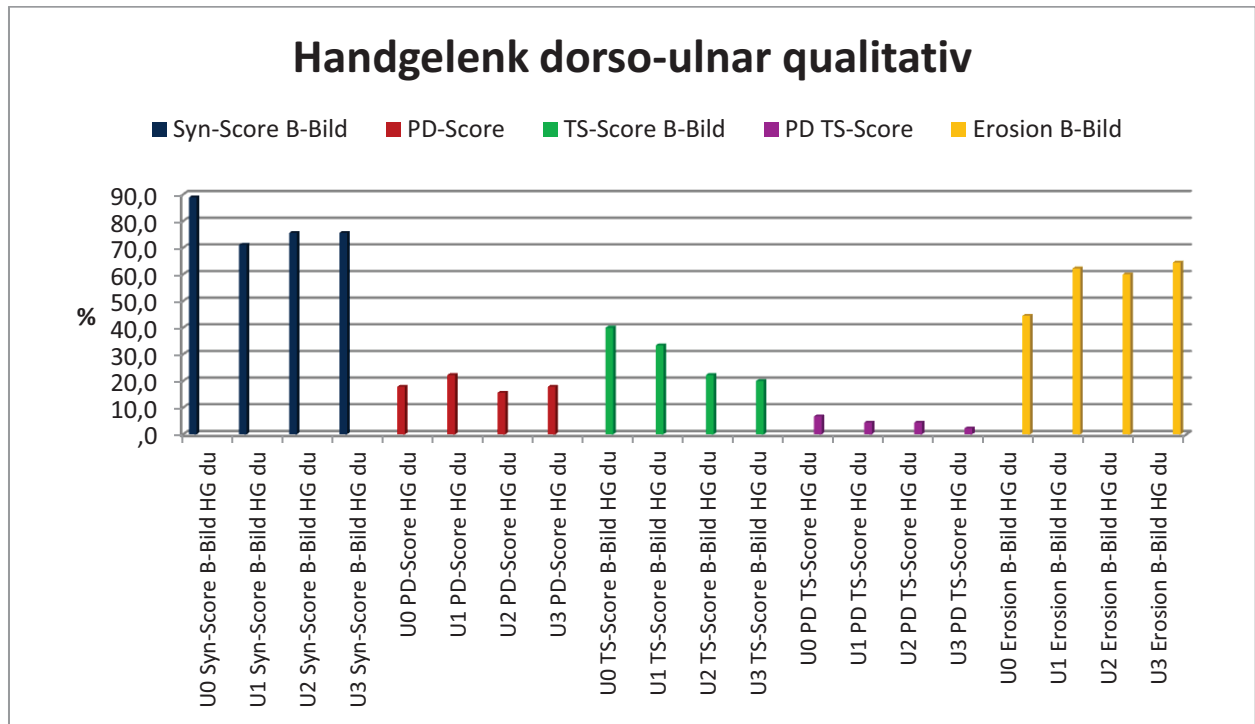


Abb. 9.1: Qualitative Feingelenkanalyse Handgelenk dorso-ulnar

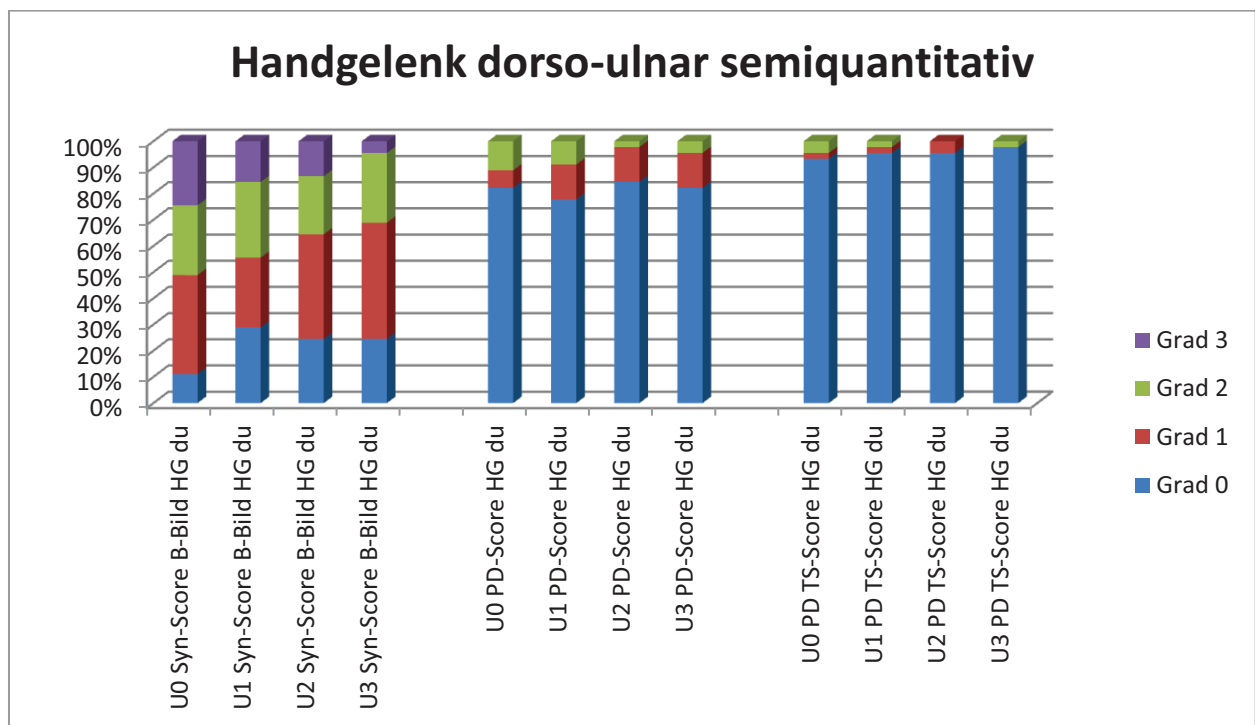


Abb. 9.2: Semiquantitative Feingelenkanalyse Handgelenk dorso-ulnar



### **3.5.2. Einzelgelenkanalyse der Metacarpophalangealgelenke (MCP) II und III**

#### **3.5.2.1. MCP II**

Bei der Baseline-Untersuchung konnte das Vorliegen einer Synovialitis im B-Bild in der palmaren Schnittebene in 95,6% beobachtet werden, semiquantitativ lag hier am häufigsten ein moderater Grad (Grad 2, 33,3%) vor. Eine begleitende, inflammatorische PD-Aktivität war von palmar in 17,8%, in der dorsalen Schnittebene in 24,4% gegeben. Zum Zeitpunkt U0 wurden die meisten erosiven Veränderungen am MCP II von lateral (68,9%) detektiert, gefolgt von der dorsalen (48,9%) und der palmaren (44,4%) Schnittebene. Eine Tenosynovialitis im B-Bild konnte zum Zeitpunkt U0 am MCP II in 15,6% von palmar und in 4,4% von dorsal beobachtet werden.

Nach Ablauf eines Jahres ergab sich bezüglich der Synovialitis im B-Bild von palmar ein Rückgang auf 80,0%, die semiquantitative Analyse erbrachte das mehrheitliche Vorliegen eines milden Ausprägungsgrades (Grad 1, 53,3%). Die PD-Aktivität zeigte sich von palmar in 13,3%, von dorsal in 28,9% der Fälle. Nach 12 Monaten präsentierte sich die Mehrzahl der Erosionen unverändert von lateral (60%), gefolgt von dorsal (42,2%) und palmar (35,6%). Eine Tenosynovialitis / Paratenonitis im B-Bild konnte zu U3 in 20,0% in der palmaren und zu 4,4% in der dorsalen Schnittebene nachvollzogen werden.

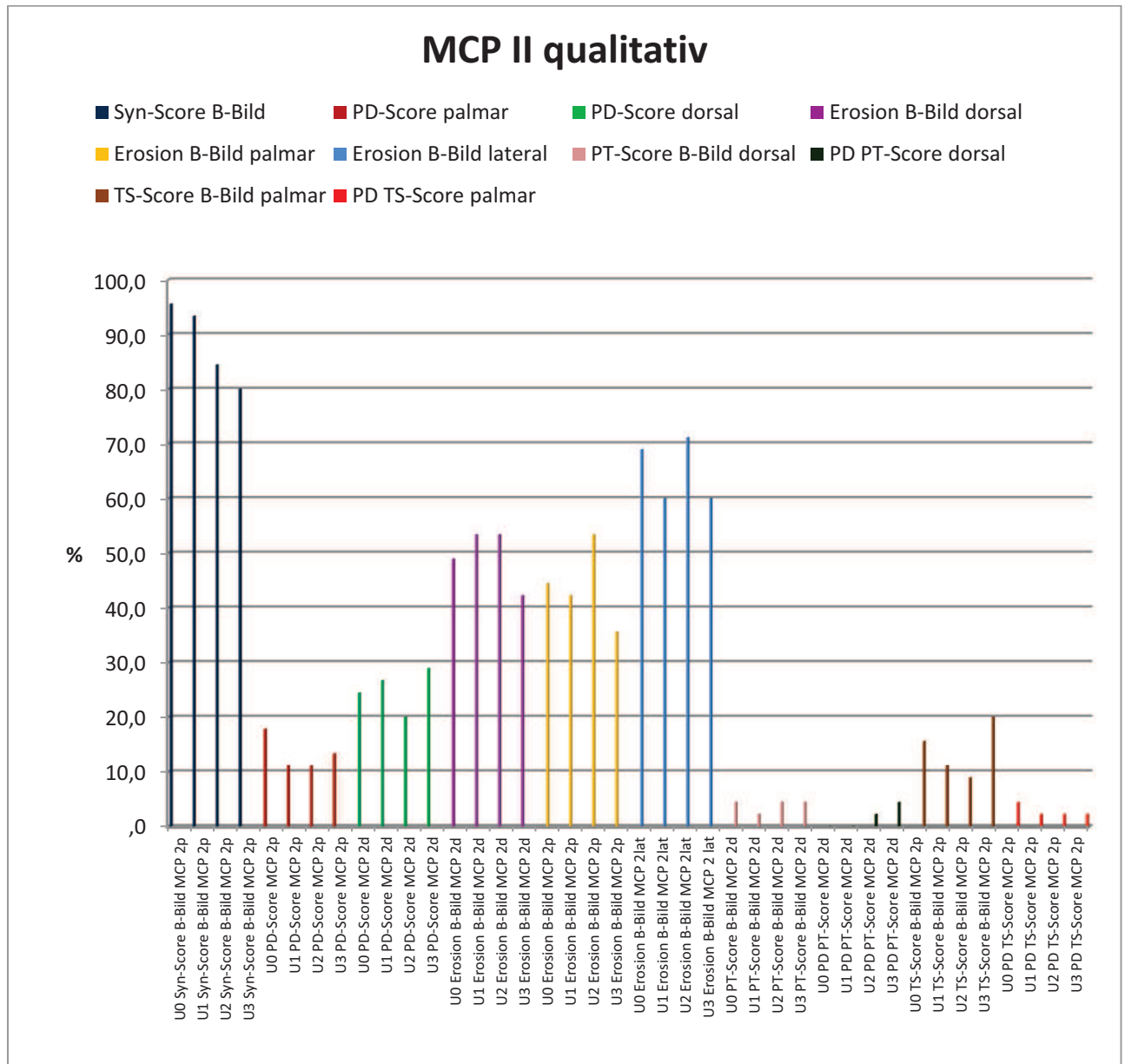
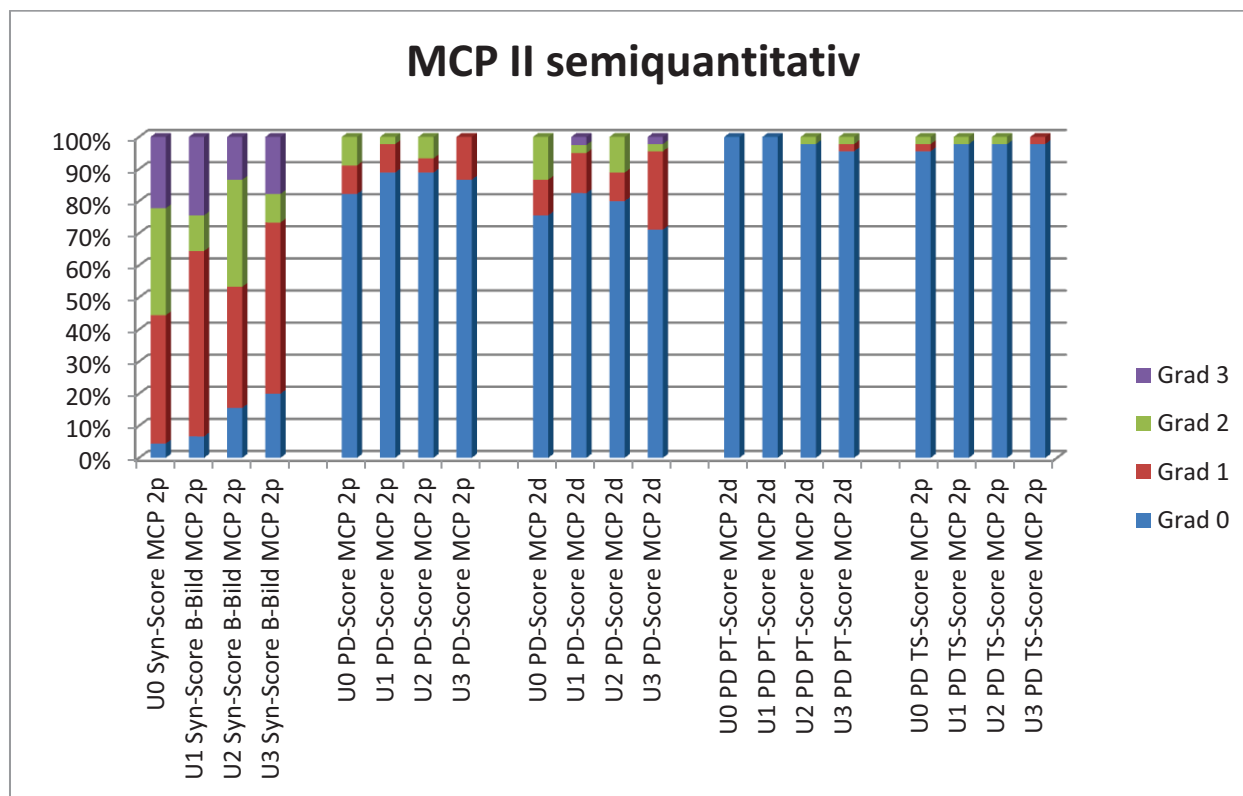


Abb. 10.1: Qualitative Feingelenkanalyse MCP II



**Abb. 10.2:** Semiquantitative Feingelenkanalyse MCP II

### 3.5.2.2. MCP III

Bezüglich des MCP III zeigte sich zum Untersuchungszeitpunkt U0 das Vorliegen einer Synovialitis im B-Bild in der palmaren Schnittebene in 95,6%, in der semiquantitativen Analyse herrschte ein milder Ausprägungsgrad (Grad 1, 51,1%) vor. Eine begleitende PD-Aktivität war von palmar in 4,4%, von dorsal jedoch in 24,4% nachzuweisen. Erosionen fanden sich bei der Baseline-Untersuchung am MCP III gehäuft in der dorsalen (44,4%), gefolgt von der palmaren (35,6%) Schnittebene. Eine Tenosynovialitis / Paratenonitis im B-Bild wurde bei U0 von palmar in 6,7%, von dorsal in 2,2% beobachtet.

Nach zwölf Monaten war eine Synovialitis im B-Bild in der palmaren Schnittebene in 75,6% darstellbar, hiervon unverändert mehrheitlich milden Grades (Grad 1, 57,8%); eine entzündliche PD-Aktivität konnte hier zu diesem Zeitpunkt in 4,4% von palmar, in 11,1% von dorsal nachgewiesen werden. Die erosiven Veränderungen an MCP III zum Zeitpunkt U3 waren arthrosographisch mehrheitlich von dorsal (33,3%), gefolgt von palmar (20,0%) zu diagnostizieren. Das Vorliegen einer Tenosynovialitis / Paratenonitis im B-Bild nach einem Jahr war in der palmaren Schnittebene in 13,3% nachzuvollziehen, von dorsal in 6,7%.

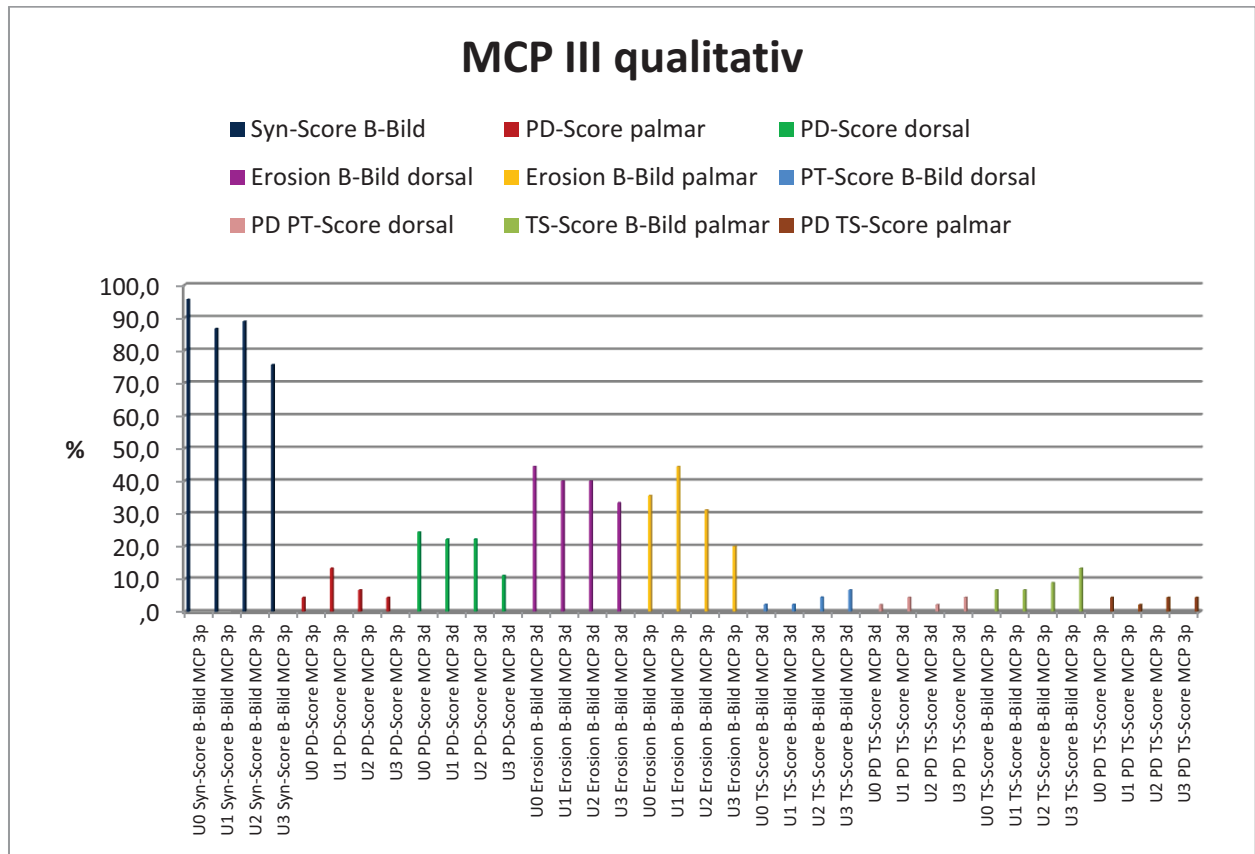


Abb. 11.1: Qualitative Feingelenkanalyse MCP III

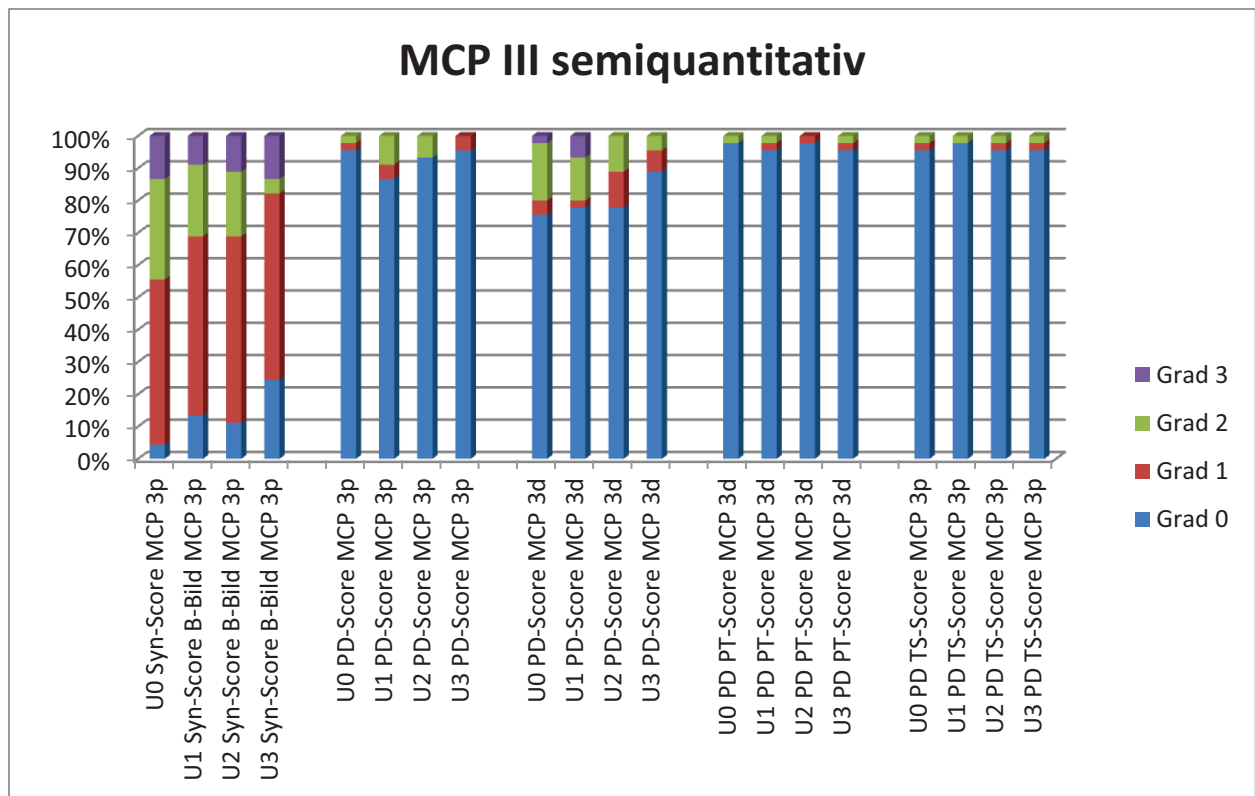


Abb. 11.2: Semiquantitative Feingelenkanalyse MCP III

### 3.5.3. Einzelgelenkanalyse der proximalen Interphalangealgelenke (PIP) II und III

#### 3.5.3.1. PIP II

Eine Synovialitis im B-Bild zum Untersuchungszeitpunkt U0 konnte von palmar in 81,8% gesehen werden, am häufigsten milden Grades (Grad 1, 43,2%); eine begleitende inflammatorische PD-Aktivität war hier in 13,6% von palmar, in 14,3% von dorsal gesehen worden. Erosionen fanden sich bei der Baseline-Untersuchung gehäuft in der dorsalen Schnittebene (51,1%), von palmar in 42,2%.

Nach Ablauf eines Jahres zeigte sich die Synovialitis im B-Bild von palmar in 71,1%, davon am häufigsten mild ausgeprägt (Grad 1, 48,9%). Eine PD-Aktivität konnte zu U3 in 8,9% von palmar und in 6,7% von dorsal beobachtet werden. Erosive Veränderungen ließen sich nach 12 Monaten in 35,6% in der dorsalen und in 15,6% in der palmaren Schnittebene darstellen.

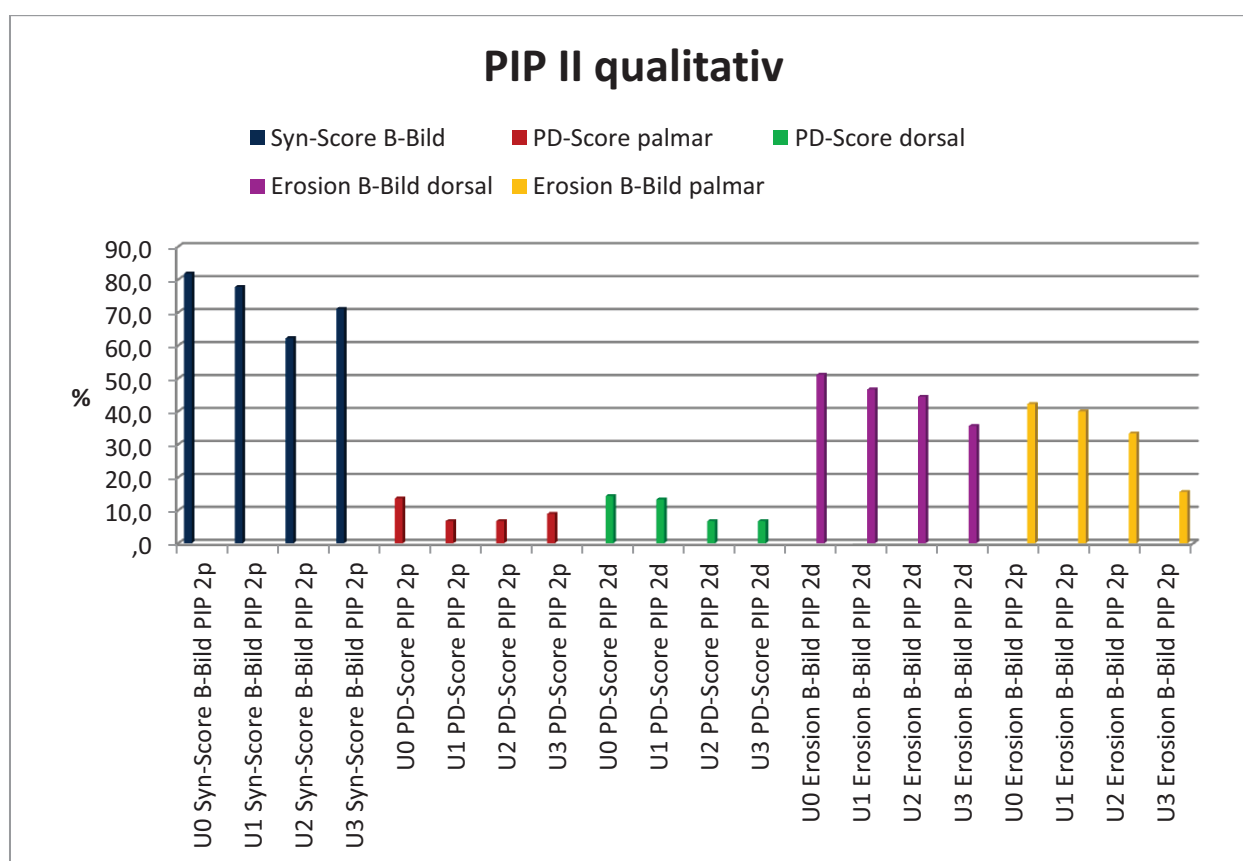
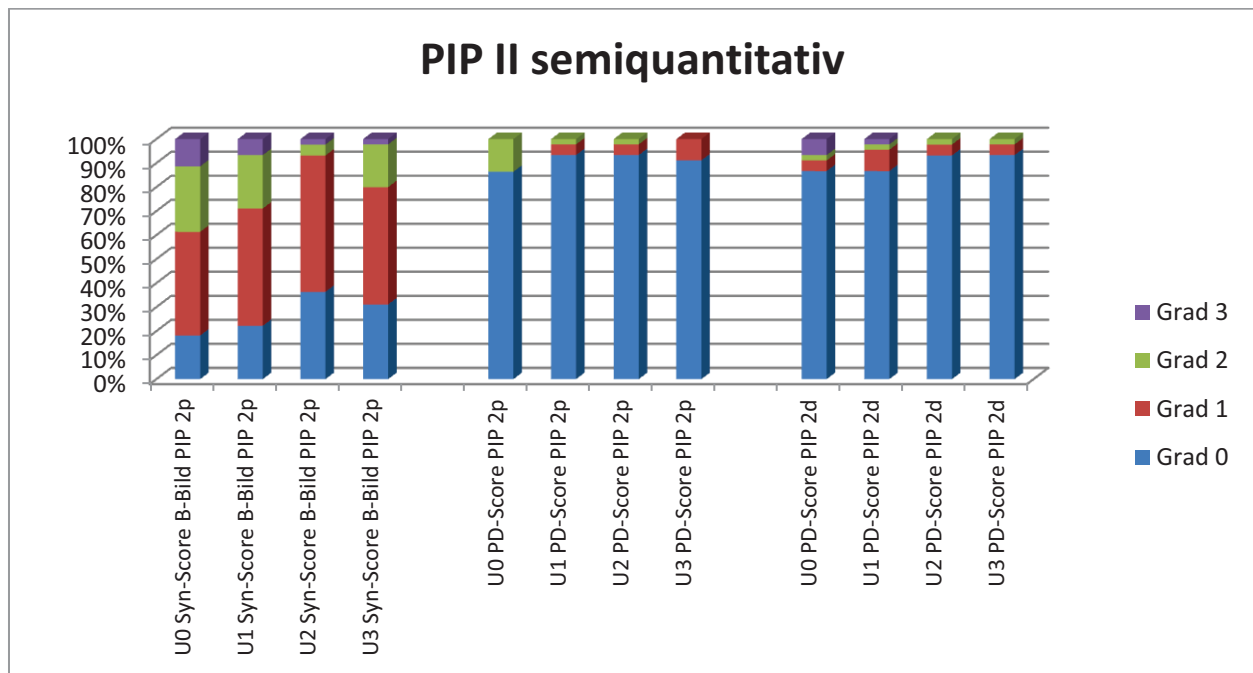


Abb. 12.1: Qualitative Feingelenkanalyse PIP II



**Abb. 12.2:** Semiquantitative Feingelenkanalyse PIP II

### 3.5.3.2. PIP III

Am PIP III konnte zur Baseline-Untersuchung eine Synovialitis im B-Bild von palmar in 68,9% gesehen werden, semiquantitativ gehäuft sowohl in milder (Grad 1, 24,4%) als auch in moderater (Grad 2, 24,4%) Ausprägung. Eine PD-Aktivität wurde zu diesem Zeitpunkt in 11,4% von palmar und in 13,3% von dorsal beobachtet. Erosive Veränderungen fanden sich mehrheitlich im dorsalen Schnitt (46,7%), von palmar in 31,1%.

Nach zwölf Monaten zeigte sich die Synovialitis im B-Bild von palmar diskret rückläufig auf 62,2%, im Ausprägungsgrad überwiegend mild (Grad 1, 44,4%). Eine PD-Aktivität konnte zum Zeitpunkt U3 von palmar in 6,7%, von dorsal in 2,2% festgestellt werden. Erosionen fanden sich nach einem Jahr am häufigsten in der dorsalen Schnittebene (33,3%), von palmar in 20,0%.

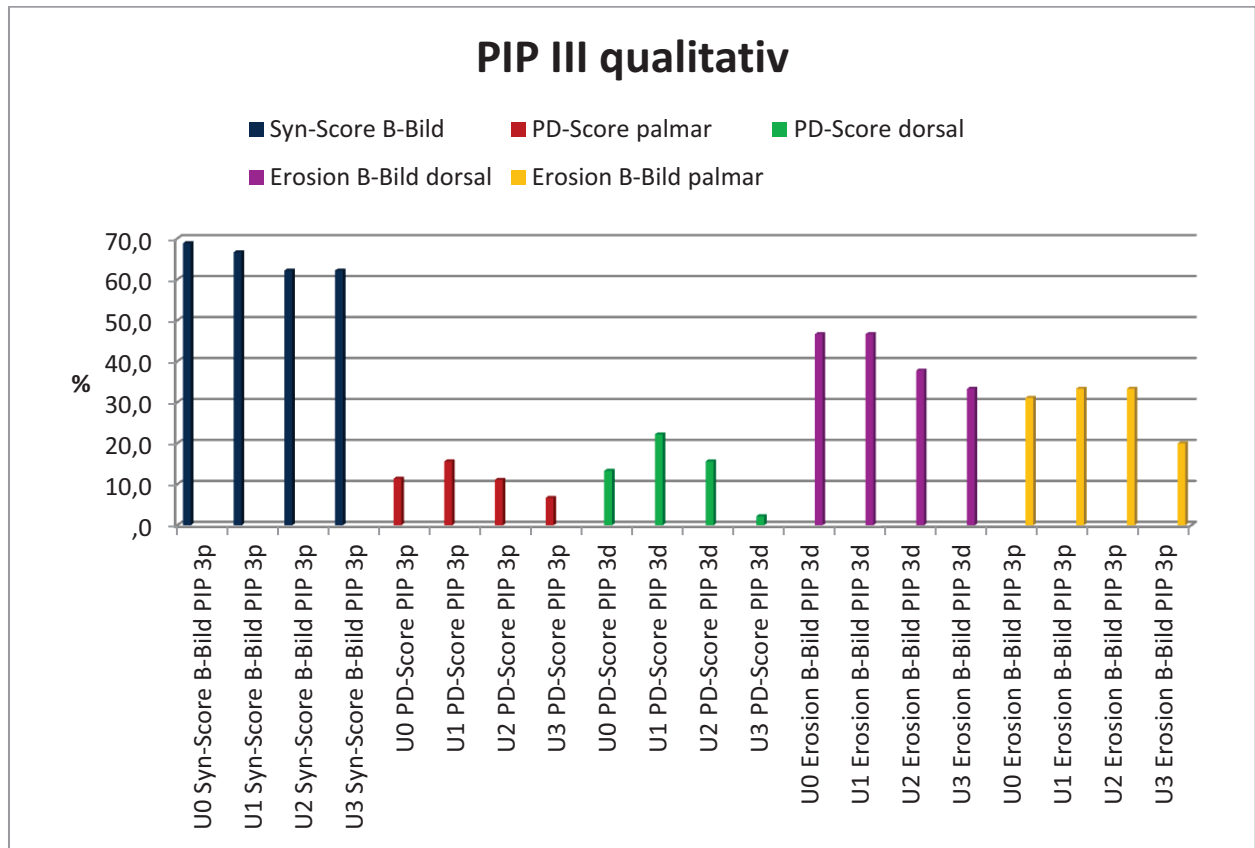


Abb. 13.1: Qualitative Feingelenkanalyse PIP III

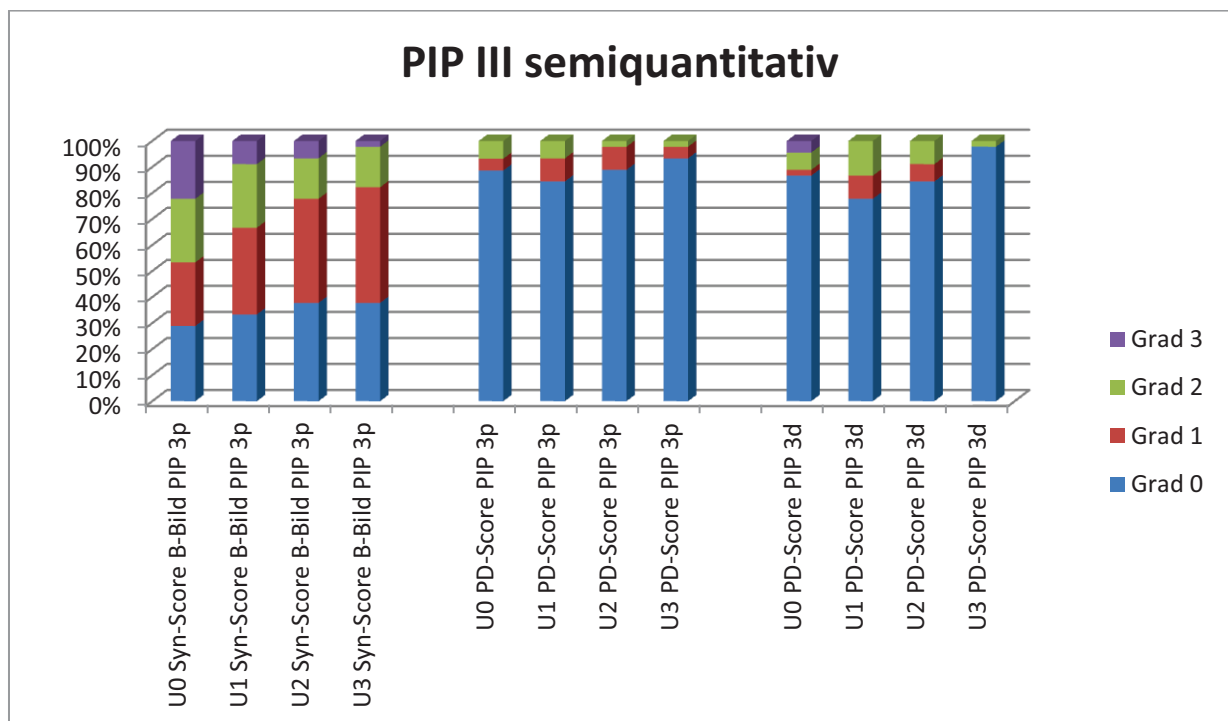


Abb. 13.2: Semiquantitative Feingelenkanalyse PIP III

### 3.5.4. Einzelgelenkanalyse der Metatarsophalangealgelenke (MTP) II und V

#### 3.5.4.1. MTP II

Am MTP II war bei der Baseline-Untersuchung eine Synovialitis im B-Bild von dorsal in 84,4% nachzuweisen; hierbei war eine milde Ausprägung (Grad 1, 33,3%) am häufigsten. Eine begleitende PD-Aktivität von dorsal war in 8,9% vorhanden. Erosive Veränderungen fanden sich zum Untersuchungszeitpunkt U0 am MTP II am häufigsten von dorsal (46,7%), in 22,2% auch in der palmaren Schnittebene.

Nach Ablauf eines Jahres war die Synovialitis im B-Bild von dorsal an MTP II auf 61,4% rückläufig, hierbei sowohl milden Grades (Grad 1, 28,9%) als auch mäßigen Grades (Grad 2, 28,9%). Eine PD-Aktivität zeigte sich zum Zeitpunkt U3 in 2,2% im dorsalen Schnitt. Erosionen wurden bei U3 am häufigsten von dorsal (44,4%) detektiert, in 15,6% der Fälle auch von palmar.

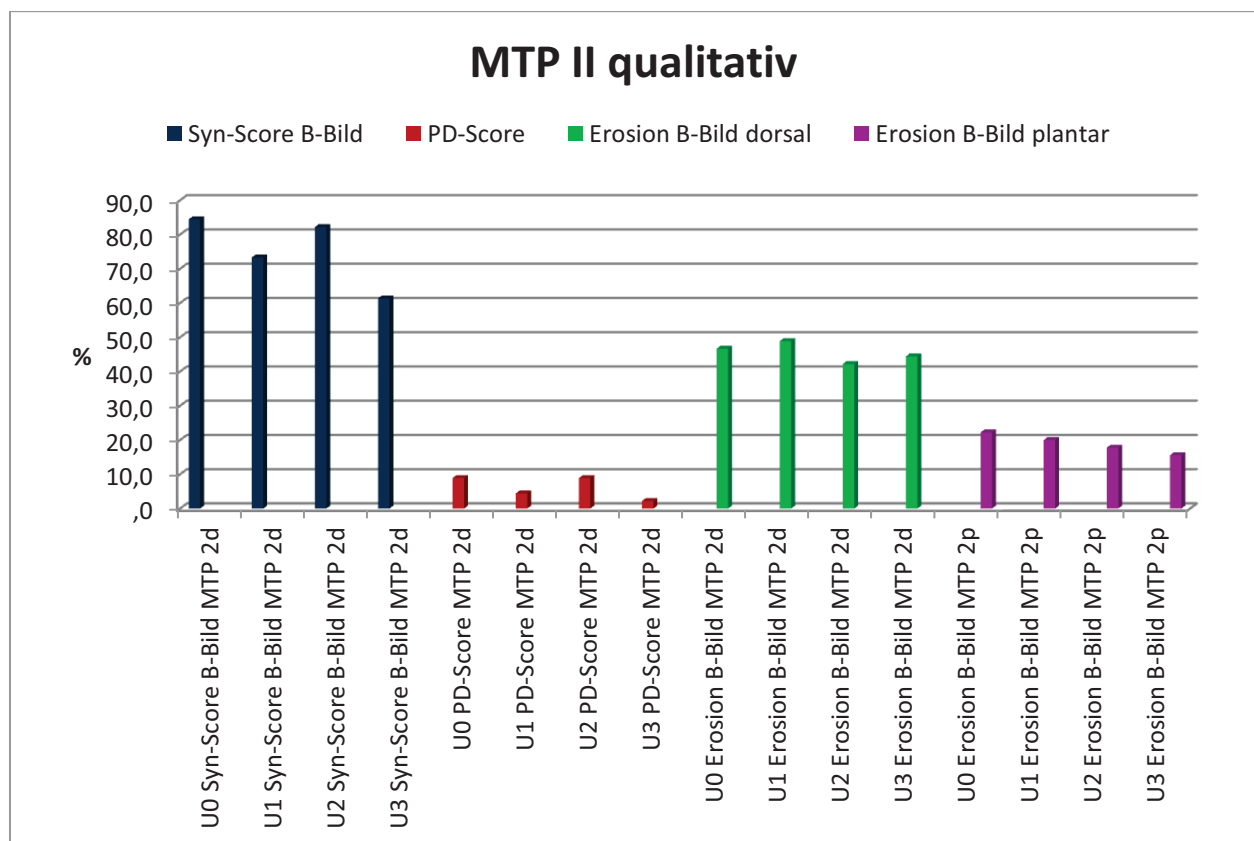
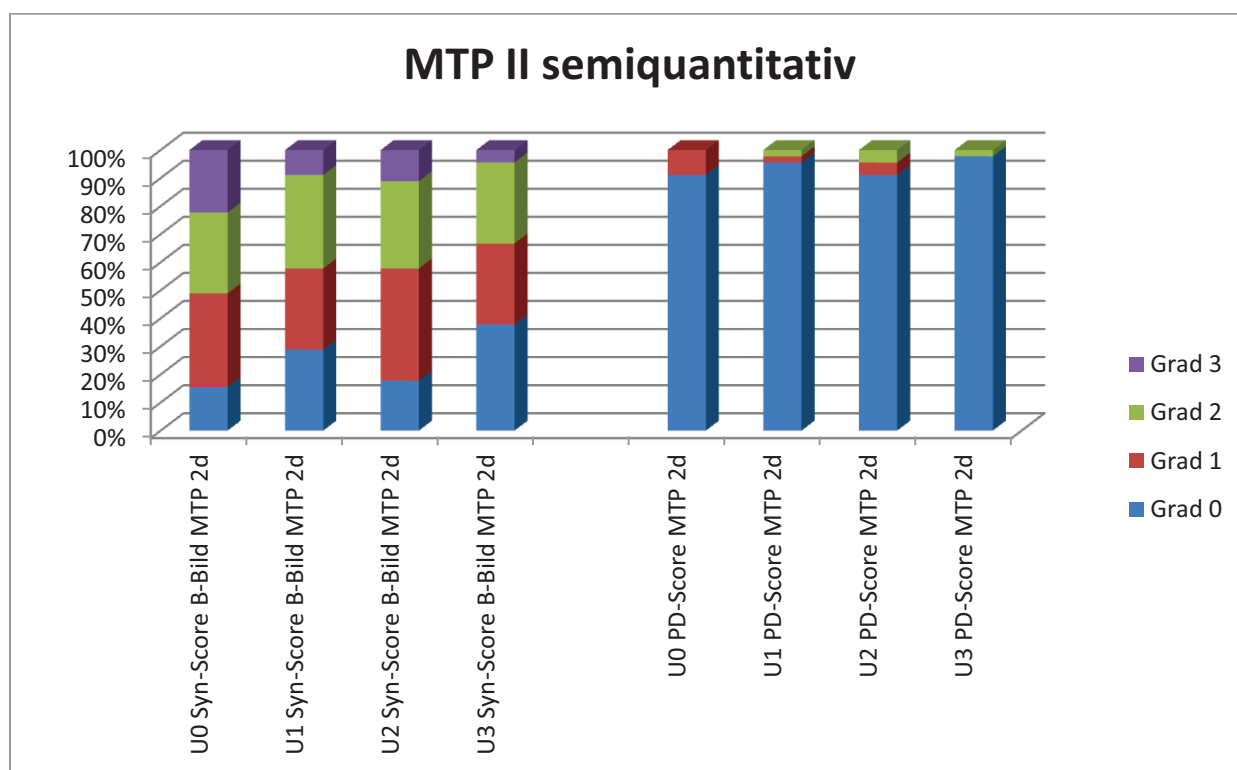


Abb. 14.1: Qualitative Feingelenkanalyse MTP II





**Abb. 14.2:** Semiquantitative Feingelenkanalyse MTP II

### 3.5.4.2. MTP V

Bei der Baseline-Untersuchung konnte das Vorliegen einer Synovialitis im B-Bild von dorsal in 51,1% beobachtet werden, semiquantitativ mehrheitlich in moderatem Grad (Grad 2, 22,2%). Eine entzündliche PD-Aktivität war zu diesem Zeitpunkt in 8,9% von dorsal nachzuvollziehen. Erosionen am MTP V waren zum Untersuchungszeitpunkt U0 von lateral am häufigsten sichtbar (75,6%), gefolgt von dorsal (57,8%) und palmar (44,4%).

Nach zwölf Monaten zeigte sich bei U3 eine Synovialitis im B-Bild von dorsal in 26,7%, hiervon 20,5% milden Grades (Grad 1). Eine begleitende PD-Aktivität von dorsal war in 6,7% der Fälle zu beobachten. Erosive Veränderungen fanden sich zum Untersuchungszeitpunkt U3 mehrheitlich von lateral (51,1%), gefolgt von dorsal (44,4%) und palmar (40,0%).

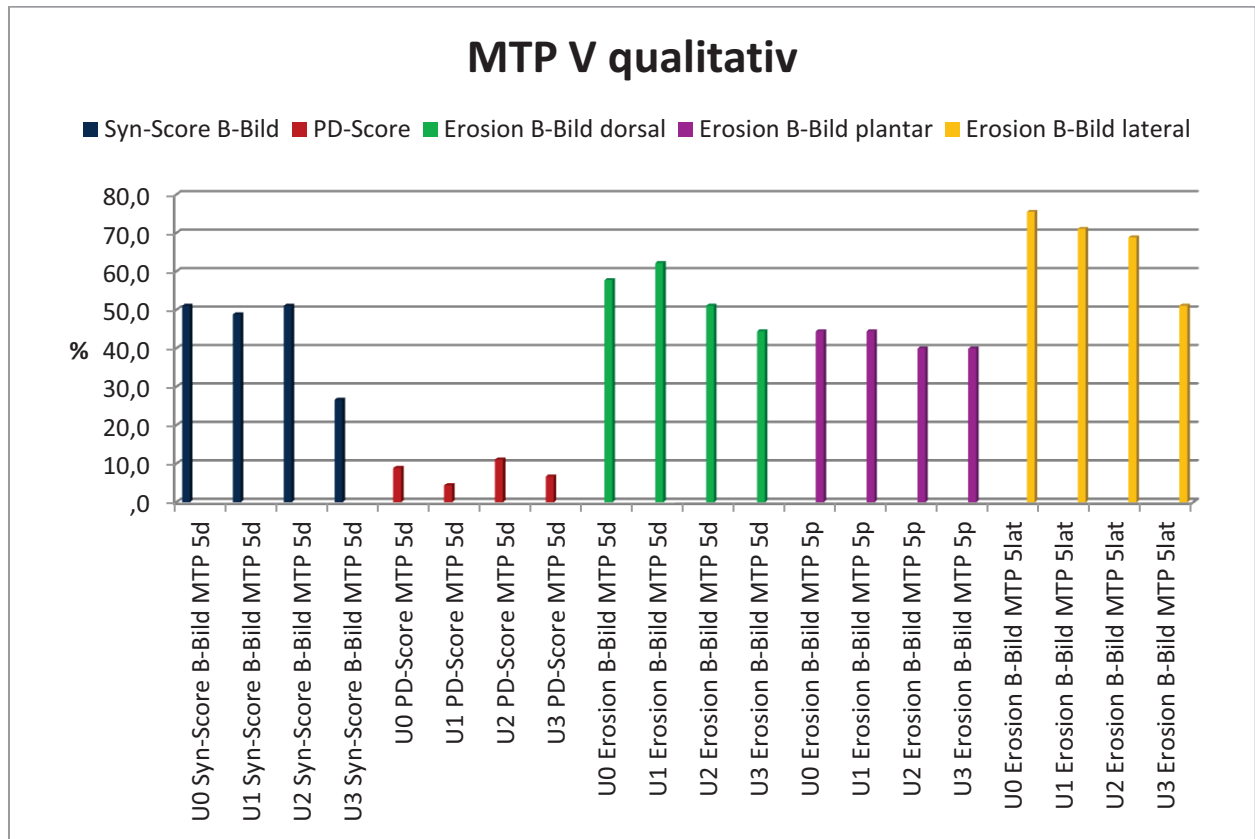


Abb. 15.1: Qualitative Feingelenkanalyse MTP V

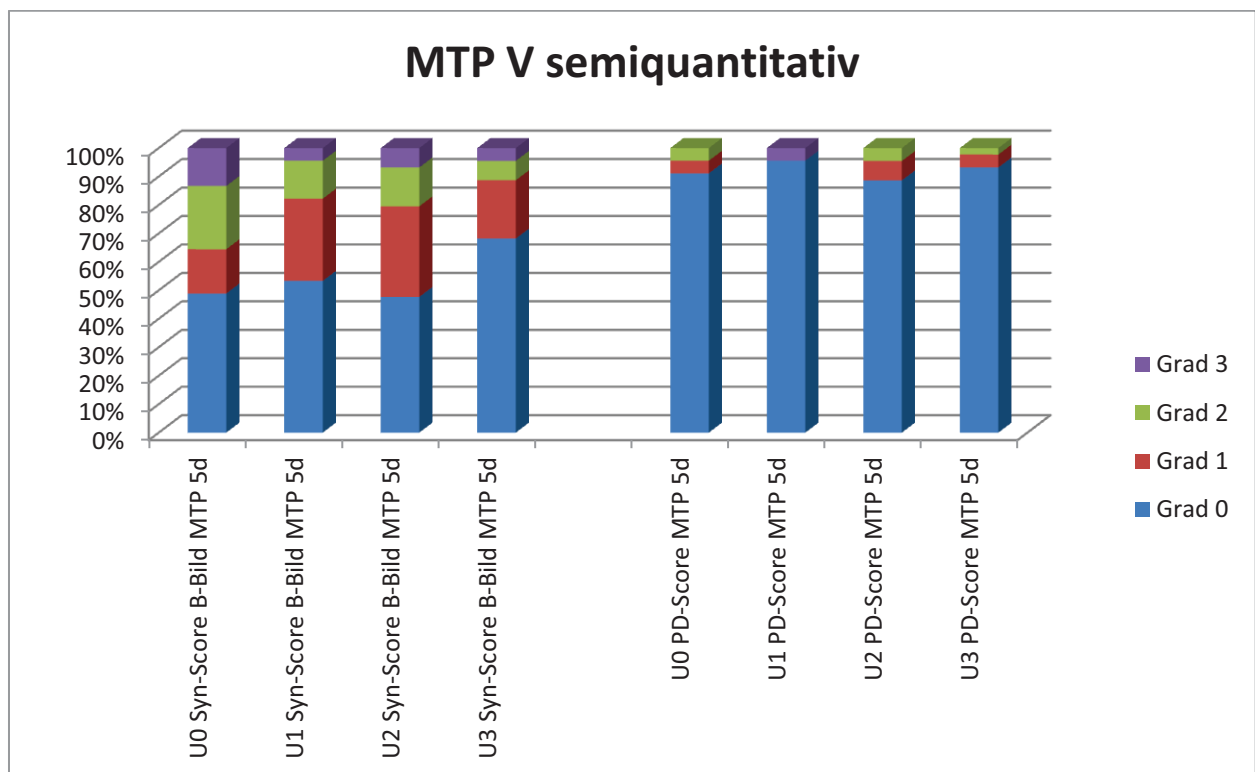


Abb. 15.2: Semiquantitative Feingelenkanalyse MTP V

#### 4. Diskussion

In den vergangenen Jahren entwickelte sich die muskuloskeletale Sonographie trotz einer oft höheren Zeitintensität zu einem Routinediagnostikum bezüglich der Ermittlung der Krankheitsaktivität als auch des Therapiemonitorings.

Somit erschließt sich die Notwendigkeit eines zuverlässigen Ultraschall-Scores, in welchem die durch die RA am zahlreichsten betroffenen Gelenke einbezogen werden; auf dieser Basis erfolgte die Entwicklung des sogenannten US7-Scores [82]. Dieser 7-Gelenke-Ultraschall-Score enthält vornehmlich jene Gelenke, welche durch die RA am häufigsten befallen werden, so also das Handgelenk, MCP II und MCP III, PIP II und PIP III, MTP II und MTP V. Untersucht wurden in dieser prospektiven Studie die klinisch beschwerdeführende Hand sowie der beschwerdeführende Fuß über den Beobachtungszeitraum eines Jahres. In den US7-Score gehen sowohl Weichteilveränderungen, wie beispielsweise Synovialitis oder Tenosynovialitis, als auch knöcherne Läsionen (Erosionen) ein.

Bereits im Vorfeld wurden durch mehrere Arbeitsgruppen Ultraschallscores erarbeitet. So entwickelten Szkudlarek et al. in einer im Jahr 2003 veröffentlichten Studie einen semiquantitativen Score von Grad 0 bis Grad 3, mittels dessen die folgenden Pathologien einzeln beurteilt werden: Dicke der Synovialisproliferation, Ergussausdehnung, inflammatorische PD-Aktivität sowie Erosionen [64].

Im folgenden Jahr wurde von Scheel et al. eine Arbeit publiziert, in welcher aufgezeigt werden konnte dass eine hochgradige (Grad 3) Synovialitis (darunter Synovialitisproliferation und Erguss zusammengefasst) mit einer statistischen Signifikanz häufiger an den PIP- Gelenken als an den MCP-Gelenken gefunden werden kann [65].

Naredo et al. gelang es zu zeigen, dass ein 12-Gelenke-Ultraschall-Score, welcher Handgelenke, MCP II, MCP III, PIP II und PIP III beider Hände sowie beide Knie beinhaltet, signifikant mit einem 60-Gelenke-Score sowie mit klinischen und laborchemischen Erhebungsdaten korreliert, woraus geschlussfolgert werden konnte, dass ein auf 12 Gelenke reduzierter US-Score bereits eine umfassende Aussage hinsichtlich der entzündlichen Krankheitsaktivität der RA treffen kann [84].

Die Arbeitsgruppe um Loeuille et al. entwickelte einen sowohl für den B-Mode-Ultraschall als auch für den PD-Mode-Ultraschall neuen semiquantitativen US-Synovitis-Score, genannt ScUSI, welcher das Handgelenk, MCP II, III und V, MTP II, III und V einbezieht. Diesen ScUSI verglichen sie mit dem konventionell-radiographisch

erhobenen Sharp-Score sowie dem DAS 28; hierbei konnte demonstriert werden, dass die sonographisch erhobene Synovialitis einen verlässlicheren Vorhersagewert bezüglich röntgenologischer Erosionen darstellt als der vorher bestimmte DAS28 [85]; hierbei wurde jedoch die arthrosonographische Untersuchung der PIP-Gelenke ausgespart [85].

Die statistische Auswertung der vorliegenden prospektiven Studie wurde jeweils unter Einbeziehung der MTP-Gelenke II und V als auch unter Auslassung eben jener durchgeführt. Hier konnte gezeigt werden, dass sich hinsichtlich errechneter, statistischer Signifikanzen bezüglich der Abnahme der Mittelwerte der Synovialitis im B-Bild und der Synovialitis im PD-Mode sowie bezüglich der Mittelwerte der Erosionen sowohl mit als auch ohne Handgelenk über den Untersuchungszeitraum eines Jahres keine Unterschiede ergaben (siehe Tabellen 1.1 und 1.2). Weiterhin wurde der Erosionsscore sowohl mit als auch ohne Handgelenk erhoben (siehe Tabellen 1.1 und 1.2). Die Synovialitis im B-Bild wurde bei diesem Score am Handgelenk von dorsal, palmar und ulnar und an den MCP- und PIP-Gelenken von palmar erfasst. Es ist bekannt, dass die synovitische Schwellung von dorsal sehr gut mit der klinischen Palpation im Rahmen des DAS28 korreliert [86], der Ultraschall jedoch eine höhere Sensitivität hinsichtlich des Nachweises der Synovialitis im palmaren Bereich der Hand aufweist, welche der klinischen Untersuchung hingegen oft entgeht [65, 86]. Eine wie von Scheel et al. 2004 beschriebene statistisch signifikante Häufung einer ausgeprägten Synovialitis (Grad 3) im B-Bild an den PIP-Gelenken im Vergleich zu den MCP-Gelenken [65] konnte in der vorliegenden Studie nicht nachvollzogen werden.

In den statistischen Berechnungen konnte gezeigt werden, dass die Abnahme des Summenscores der Synovialitis im B-Bild mit Einberechnung des klinisch beschwerdeführenden Fußes signifikant mit der Abnahme der BSG zum Untersuchungszeitpunkt U3 korreliert; rechnet man den beschwerdeführenden Fuß aus dem Summenscore der Synovialitis heraus, so ist hierzu mittels des 2-seitigen Spearman-Rho-Tests jedoch keine statistisch signifikante Korrelation mehr zu erheben (siehe Tabelle 2.1, 2.2).

Bezüglich der Synovialitis an den MTP-Gelenken, welche in dieser Studie von dorsal beurteilt wurde, zeigte die französische Arbeitsgruppe um Gandjbakhch in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2009 auf, dass eine MTP-Synovialitis nicht spezifisch für das Vorliegen einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung ist, da die Synovialitis an den MTP-Gelenken auch bei aktiven Läufern gesichert wurde, sie unterschied sich hier

aber in der Dicke im B-Bild. Weiterhin war bei den Läufern - ausgenommen im MTP I - nahezu keine inflammatorische PD-Aktivität nachzuweisen [87].

Hensch et al. konnten zeigen, dass sowohl der B-Mode-Ultraschall als auch der PD-Mode-Ultraschall ein verlässliches Werkzeug in der Detektion sowie der Verlaufsbeobachtung pathologischer Prozesse der Synovialis bei Patienten mit aktiv entzündlicher RA während der medikamentösen Therapie mittels TNF alpha-Rezeptorantagonisten darstellt. Diese Arbeitsgruppe verwendete einen semiquantitativen Synovitis-Score, der die Beurteilung der MCP-Gelenke II bis V sowie der PIP-Gelenke II bis V beinhaltete und eine Änderung der entzündlichen Krankheitsaktivität eher wiederzugeben vermochte als der DAS28, mit welchem der Score jedoch – neben dem CRP - gut korrelierte [88, 89].

Naredo et al. konnten in einer großen Studie mit 367 Patienten, welche mittels TNF alpha-Inhibitor therapiert wurden, im Jahre 2008 zeigen, dass der PD-Mode-Ultraschall eine wertvolle Methode im Therapiemonitoring darstellt und bezogen auf die radiographisch nachweisbaren Erosionen eventuell einen prädiktiven Wert erbringen könnte [90].

Scirè et al. demonstrierten in einer Arbeit aus dem Jahre 2009 die Bedeutung der PD-Mode-Sonographie in der Beurteilung einer Remission der RA unter entsprechender medikamentöser Therapie, indem sie zeigten, dass positive PD-Signale möglicherweise eine zeitliche Minderung der Therapieansprechrates vorhersagen können [91]. Foltz et al. kamen bei dem Vergleich einer Patientenkohorte mit niedriger Krankheitsaktivität mit einer Kohorte in klinischer Remission zu dem Schluss, dass beide Gruppen im zeitlichen Verlauf eines Jahres nicht unterschiedlich progredient zu sein schienen, jedoch zeigten beide Gruppen, trotz niedriger Krankheitsaktivität beziehungsweise Remission, eine inflammatorische Aktivität im Ultraschall, welche eventuell für die radiologische Progression verantwortlich sein kann [92]. Es sind hier weiterführende Analysen zur Untersuchung der Bedeutung der PD-Signale für die radiologische Progression erforderlich.

Betrachtet man nun die konventionell-radiographisch nachgewiesenen Erosionen nach Ablauf eines Jahres, so lassen sich hier prädiktive Werte erarbeiten. Der für die röntgenologisch gesicherte Erosion signifikanteste Prädiktor ist – sowohl unter Einbeziehung als auch unter Auslassung des Fußes – der zum Zeitpunkt U0 arthrosonographisch erhobene mittlere Erosions-Summenscore ( $p=0,000$ ), gefolgt vom Synovialitis-Score im B-Bild ( $p=0,014$  inklusive Vorfuß,  $p=0,005$  ohne Vorfuß) sowie

dem Tenosynovialitis-Score im B-Bild bei der Baseline-Untersuchung ( $p=0,038$  inklusive Vorfuß,  $p=0,008$  ohne Vorfuß).

Bei statistischer Berechnung der Vorhersagewerte für die arthrosonographisch nach dem Ablauf eines Jahres nachzuweisenden Erosionen mittels des US7-Scores stellte ebenfalls der Synovialitis-Score im B-Bild zum Zeitpunkt U0 einen signifikanten Prädiktor ( $p=0,001$  inklusive und exklusive Handgelenk) dar, gefolgt von dem Synovialitis-Score im PD-Mode zum Zeitpunkt U0 ( $p=0,027$  inklusive Handgelenk,  $p=0,013$  ohne Handgelenk); außerdem präsentierte sich der bei der Baseline-Untersuchung erhobene DAS28 in den Berechnungen als signifikanter Vorhersagewert für arthrosonographisch nachweisbare Erosionen ( $p=0,026$  inklusive Handgelenk,  $p=0,028$  ohne Handgelenk). Unter Herausrechnung der beurteilten beiden Gelenke des Vorfußes (MTP II und V), genannt US5-Score, zeigten sich die gleichen signifikanten Prädiktoren wie unter Einbeziehung des Vorfußes in die Berechnungen (siehe Punkt 3.4.1.2.).

Zur Baseline-Untersuchung stellte die Tenosynovialitis der Sehne des Musculus extensor carpi ulnaris in der statistischen Auswertung dieser Studie weder im B-Bild noch im PD-Mode einen Prädiktor hinsichtlich der sowohl arthrosonographischen als auch konventionell-radiographisch nachweisbaren Erosionen nach Ablauf eines Jahres dar. Lillegraven et al. veröffentlichten bereits im Jahre 2009 erste Daten, in welchen sich eine arthrosonographische Tenosynovialitis der Sehne des M. extensor carpi ulnaris als prädiktiver Wert für nach zwölf Monaten mittels MRT nachweisbaren Erosionen bei Patienten mit einer Früharthritits präsentierte [93, 94]. Diese Daten ließen sich jedoch in der hier vorliegenden Studie - am ehesten auf Grund der länger bestehenden mittleren Erkrankungsdauer der eingeschlossenen Patienten und dem Erosionsnachweis mittels konventionellem Röntgen - nicht nachvollziehen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass das MRT eine höhere Sensitivität als das konventionelle Röntgenverfahren im Nachweis von Erosionen besitzt [67 – 71] und auf Grund dessen in der Studie von Lillegraven im MRT mehr Erosionen bei Früharthritispatienten nachweisbar waren.

Døhn et al belegten mit einer Publikation aus dem Jahre 2006, dass die mittels Ultraschall detektierten knöchernen Läsionen echten erosiven Veränderungen entsprechen und der Gelenk ultraschall eine hohe Spezifität hinsichtlich der Detektion von Erosionen in den MCP-Gelenken von RA-Patienten aufweist [95]. In dieser Studie erfolgte die Erhebung der Erosionen binär, also rein qualitativ.

Eine französische Arbeitsgruppe um Sommier, Chary-Valckenaere et al. entwickelte einen semiquantitativen Ultraschall-Score für Erosionen, den sogenannten ScUSSE (Score échographique structural d'érosion), der von Grad 0 bis Grad 3 reicht und mittels Summenscores gebildet wird. Hier konnte die Feststellung gemacht werden, dass sich am MTP V die meisten Erosionen fanden, gefolgt vom MCP II; beide Gelenke fanden Einzug in den US7-Score [96, 97]. Es ist zu bemerken, dass bezüglich der Einzelgelenkanalyse auch in der vorliegenden Studie - in Analogie zum ScUSSE - der höchste prozentuale Nachweis detektierter Erosionen am MTP V von lateral (75,6% zum Zeitpunkt U0), gefolgt vom MCP II in der lateralen Schnittebene (68,9% zum Untersuchungszeitpunkt U0) konstatiert werden konnte. Eine irische Arbeitsgruppe um Sheane et al. veröffentlichte im Jahre 2009 eine Publikation hinsichtlich einer gezielten arthronographischen Untersuchung des MCP V bei einer Kohorte von Früharthritispatienten, hier konnte die gezielt ausgerichtete Arthronographie als ein schnelles und nützliches Werkzeug in der Detektion erosiver Veränderungen verifiziert werden [98].

Betrachtet man in der Einzelgelenkanalyse nun das Vorkommen der Erosionen am Handgelenk genauer, so zeigte sich in allen drei Schnittebenen (dorsomedian, palmomedian, dorsoulnar) eine häufige Detektion von Erosionen. Zum Zeitpunkt U0 finden sich dorsomedian in 68,9% der Fälle Erosionen, von palmomedian zum Zeitpunkt U0 in 57,8% und von dorsoulnar waren während der Baseline-Untersuchung in 44,4% der Fälle Erosionen nachzuweisen (siehe Abb. 3.1, 4.1, 5.1).

Hammer et al fanden heraus, dass ein bei Früharthritiden im Ultraschall erbrachter Erosionsnachweis an der distalen Ulna mit weiterführenden Gelenkaffektionen in der konventionelle Radiographie sowie im MRT assoziiert ist. Somit kann ein Ultraschall-Screening des distalen Ulnabereichs am klinisch beschwerdeführenden Handgelenk hilfreich für die Erfassung des destruierenden Gelenkprozesses sein [99].

Wie bereits erwähnt zeigte sich bei statistischer Betrachtung der Ultraschalldaten eine statistisch signifikante Abnahme der arthronographisch detektierten Erosionen nach Ablauf eines Zeitraums von zwölf Monaten. Hierbei ist bei zu geringer Fallzahl und dem dadurch bedingten Fehlen einer Unterteilung in Therapiegruppen nicht zu klären, ob die errechnete, signifikante Abnahme des Mittelwertes der Erosionen über den Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten durch eine Glättung der Knochenoberfläche bei suffizienter medikamentöser Therapie oder eventuell durch die Verringerung der sonographischen Vorlaufstrecke auf Grund ebenfalls signifikanter Abnahme der Synovialitis im B-Bild bedingt ist.



Weiterhin fallen eine statistisch signifikante Abnahme von BSG und CRP zum Zeitpunkt U1 (nach drei Monaten) ins Auge, der klinische Parameter DAS28 zeigt eine signifikante Abnahme nach drei, sechs und zwölf Monaten gegenüber der Baseline-Untersuchung, was sich durch die Einleitung einer suffizienten Therapie erklären lässt.

Als möglicher Kritikpunkt dieser Studie ist zu erwähnen, dass insgesamt zwei Ultraschallgeräte verschiedener Fabrikate (Philips HD II sowie Esaote MyLab 70) zum Einsatz kamen. Es wurde hierbei jedoch genau darauf geachtet, dass die Patienten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten keinen Wechsel der Geräte erfahren mussten, so dass jeder einzelne Patient zu jedem Untersuchungszeitpunkt am gleichen Gerät untersucht wurde.

D'Agostino et al. publizierten 2008 eine Studie, aus welcher hervorging, dass eine gute Reliabilität unter Ultraschallexperten besteht, die an verschiedenen Geräten untersuchen [100]. Es konnte mittels Errechnung des Reabilitäts-Koeffizienten gezeigt werden, dass unabhängig davon, ob ein Untersucher den gleichen Patienten zwei Mal am gleichen Gerät oder an zwei unterschiedlichen Geräten untersuchte moderate bis substantielle Ergebnisse erzielt werden konnten [100].

Weiterhin wurden die Untersuchungen durch insgesamt drei erfahrene Sonographeure mit einer sehr guten arthrosonographischen Kompetenz durchgeführt. Bis dato gilt die Arthrosonographie noch immer als sehr subjektiv geprägte Methode, welche vom jeweiligen Untersucher abhängig ist.

Jedoch konnten Scheel et al. im Jahre 2005 in der ersten Inter-observer Reliabilitätsstudie eine mäßige bis gute Interreader-Übereinstimmung unter 14 Experten der EULAR-Arbeitsgruppe konstatieren [101].

In einer größer angelegten Studie mit 23 Ultraschallexperten fanden Naredo et al im darauffolgenden Jahr eine mäßige bis gute Inter-observer Reliabilität [102].

Die Arbeitsgruppe um D'Agostino et al. entwickelte eine Lernkurve für Sonographeure mit fehlender oder nur wenig Erfahrung bezüglich der Detektion der Synovialitis in MCP-, PIP- sowie MTP-Gelenken und demonstrierte hiermit, dass mindestens 70 Untersuchungen zur Erlangung einer Ultraschallkompetenz bezüglich der Beurteilung von Synovialitis bei RA-Patienten in den kleinen Gelenken notwendig sind [103].

Ohrndorf et al publizierten 2010 eine Interreader-Studie mit 15 RA-Patienten, in der sich zeigte, dass es bei einem Sonographeur mit zehn Monaten Erfahrung im Vergleich mit einem ‚Senior-Sonographeur‘, also einem Experten auf dem Gebiet der Arthrosonographie, beträchtliche Übereinstimmungen im Hinblick auf die

sonographische Evaluierung gibt. Im Vergleich eines Anfängers mit einem lange erfahrenen Untersucher zeigte sich anfangs lediglich eine ausreichende Übereinstimmung, es konnte aber im Laufe der Untersuchungsreihen bei arthronographischer Untersuchung von insgesamt 120 Gelenken bei 15 Patienten ein stetiger Zuwachs beobachtet werden [104].

Die muskuloskelettale Sonographie stellt einen grundlegenden Teil der Facharztausbildung des Rheumatologen dar, es werden bei Einreichen des Antrages zur Zulassung zur Facharztprüfung mindestens 300 Ultraschalluntersuchungen erwartet.

Somit ist der US7-Score für den Rheumatologen ein nützliches Werkzeug in der Anwendung der Arthronographie zur objektiven Darstellung von entzündlichen Gelenkprozessen bei Erkrankungen des entzündlich-rheumatologischen Formenkreises, insbesondere der RA. Dank der Konzentration der Untersuchung auf nur insgesamt sieben Gelenke kann die Untersuchungszeit auf etwa zehn bis zwanzig Minuten minimiert werden, somit sollte die Einbindung des US7-Scores in die tägliche rheumatologische Routine angestrebt werden.

Die durch die Arthronographie gewonnenen substantiellen Informationen können – neben dem DAS28 – gut zur weiteren Bestimmung der inflammatorischen Krankheitsaktivität sowie zum suffizienten Therapiemonitoring genutzt werden.

## 5. Zusammenfassung

*Hintergrund:* Zielsetzung dieser Arbeit ist die Evaluation eines im rheumatologischen Praxisalltag praktikablen Ultraschall-Scores (US7-Score) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und Therapieansprechrates bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen am Beispiel der Rheumatoiden Arthritis und Psoriasisarthritis.

*Methoden:* Der angewendete Ultraschall-Score bezog folgende Gelenke der beschwerdeführenden Hand und des klinisch beschwerdeführenden Fußes ein: Handgelenk, II. und III. Metacarpophalangealgelenk, II. und III. proximales Interphalangealgelenk, II. und V. Metatarsophalangealgelenk. Die Synovialitis sowie die synoviale und tenosynoviale Vaskularisation wurden semiquantitativ (Grad 0 - 3) mittels B-Mode- sowie PD-Mode-Ultraschall gescored. Das Scoring von Tenosynovialitis und Erosionen erfolgte binär. Die Scoring-Rangweite betrug 0 - 27 für die Synovialitis im B-Bild, 0 - 39 für die Synovialitis im PD-Mode, 0 - 7 für die Tenosynovialitis / Paratenonitis im B-Bild, 0 - 21 für die Tenosynovialitis / Paratenonitis im PD-Mode und 0 - 14 für Erosionen ohne Einberechnung des Handgelenkes, 0 - 17 für Erosionen unter Einbeziehung des Handgelenkes. In diese Studie eingeschlossen und untersucht wurden 45 Patienten mit einer RA (84,4%) oder einer Spondyloarthritis (PsA 13,3%, AS 2,2%) mit einer mittleren Erkrankungsdauer von  $8,9 \pm 7,9$  Jahre (7,5 Monate - 47,6 Jahre), die Untersuchungszeitpunkte lagen vor (Baseline) sowie drei, sechs und zwölf Monate nach einem Therapiebeginn oder der Therapieänderung (DMARD und / oder Biologika). Für jede der untersuchten Gelenkregionen erfolgte eine detaillierte Analyse mittels des US7-Scores.

*Ergebnisse:* In der durchgeführten Einzelgelenkanalyse ergab sich zum Zeitpunkt U0 (Baseline) in der dorsomedianen Schnittebene des Handgelenkes in 95,6% eine Synovialitis überwiegend moderater Ausprägung (Grad 2, 48,9%) im B-Bild; erosive Veränderungen waren in dieser Gelenkregion zur Baseline-Untersuchung in 68,9% zu detektieren. In der palmomedianen Schnittebene des Handgelenkes konnte eine geringe Synovialitis (Grad 1) in 40%, eine mittelgradige Synovialitis (Grad 2) in 37,8% der Fälle dokumentiert werden. Eine Tenosynovialitis der Sehne des M. extensor carpi ulnaris (ECU) ergab sich in 40% der Fälle, zu 6,6% begleitet von einer inflammatorischen PD-Aktivität. Zum Zeitpunkt U0 konnten die meisten Erosionen am MCP II von radial (68,9%), gefolgt von dorsal (48,9%) und palmar (44,4%) detektiert

werden. Am MTP V waren während U0 erosive Veränderungen zu 75,6% von lateral nachzuweisen. Eine Paratenonitis ergab sich zur Baseline-Untersuchung lediglich in 4,4% am MCP II und zu 2,2% am MCP III. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zeigte sich hinsichtlich des erhobenen Synovialitis-Scores im B-Bild eine signifikante Abnahme des Mittelwertes zu jedem der drei folgenden Untersuchungszeitpunkte (U1 bis U3). Auch bezüglich des die entzündliche Krankheitsaktivität aufzeigenden Synovialitis-Scores im PD-Mode konnte sowohl nach sechs als auch nach zwölf Monaten nach Therapiebeginn oder -änderung eine statistisch signifikante Abnahme verzeichnet werden. Weiterhin zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme des Erosions-Scores zum Zeitpunkt U3.

Es konnten des Weiteren prädiktive Werte für nach dem Untersuchungszeitraum von zwölf Monaten sonographisch nachweisbare Erosionen ermittelt werden. So präsentierte sich im Rahmen der linearen Regressionsanalyse der Synovialitis-Score im B-Bild als signifikantester Prädiktor ( $p$ -Wert = 0,001); auch die Synovialitis im PD-Mode zum Zeitpunkt U0 stellt einen Prädiktor für nach zwölf Monaten nachweisbare Erosionen dar ( $p$  = 0,027 inklusive HG,  $p$  = 0,013 ohne HG). Der DAS28 zur Baseline-Untersuchung stellt in diesem Zusammenhang als klinischer Parameter einen signifikanten Prädiktor hinsichtlich der zum Zeitpunkt U3 sonographisch nachweisbaren Erosionen dar ( $p$  = 0,026 inklusive HG,  $p$  = 0,028 ohne HG).

*Schlussfolgerung:* Eine Synovialitis im B-Bild konnte am Handgelenk häufiger in der dorsalen als in der palmomedianen Schnittebene detektiert werden. Die Sehne des M. extensor carpi ulnaris wies zum Zeitpunkt U0 in 40% eine Tenosynovialitis auf. Die meisten manifesten erosiven Veränderungen fanden sich bei U0 in der lateralen Gelenkregion des MTP V (75,6%), in der radialen Schnittebene des MCP II (68,9%) und in der dorsomedianen Schnittebene des Handgelenks (68,9%). Eine Paratenonitis konnte nur selten dokumentiert werden. Insgesamt bietet der US7-Score unter Inbezugnahme aller gesammelten Informationen ein gutes, komplikationsloses und zeitsparendes Werkzeug zur weiteren Bestimmung der inflammatorischen Krankheitsaktivität sowie zum suffizienten Therapiemonitoring.

**6. Literaturverzeichnis**

1. Lipsky P, Rheumatoide Arthritis. 17. ed. Harrisons Innere Medizin 2009, p. 2569-2580. Für die deutsche Ausgabe I-H. Song und J. Sieper.
2. Taurog J, Spondylarthritiden. 17. ed. Harrisons Innere Medizin 2009, p. 2604-2616. Für die deutsche Ausgabe J. Sieper und M. Rudwaleit.
3. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2): R42.
4. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct 15; 59(10): 1467-74.
5. Wolfe F, Rasker JJ, Boers M, Wells GA, Michaud K. Minimal disease activity, remission, and the long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug 15; 57(6): 935-42.
6. Han C, Smolen J, Kavanaugh A, St Clair EW, Baker D, Bala M. Comparison of employability outcomes among patients with early or long-standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr 15; 59(4): 510-4.
7. Hoving JL, Bartelds GM, Sluiter JK, et al. Perceived work ability, quality of life, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis after a 6-month course of TNF inhibitors: prospective intervention study and partial economic evaluation. *Scand J Rheumatol.* 2009; 38(4): 246-50.
8. Wolfe F, Michaud K. Predicting depression in rheumatoid arthritis: the signal importance of pain extent and fatigue, and comorbidity. *Arthritis Rheum.* 2009 May 15; 61(5): 667-73.
9. Strand V, Singh JA. Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. *Drugs.* 2010; 70(2): 121-45.
10. Raterman HG, Hoving JL, Nurmohamed MT, et al. Work ability: a new outcome measure in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol.* 2010 Mar;39(2):127-31.
11. Herold G, *Innere Medizin, Rheumatologie.* 2011, p. 637-45. Köln.
12. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol.* 1986 Oct; 13(5): 899-902.

13. Bergström U, Jacobsson LT, Nilsson JA, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug 22. [Epub ahead of print]
14. Zhao J, Liu X, Wang Z, Li Z. Significance of anti-CCP antibodies in modification of 1987 ACR classification criteria in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010 Jan; 29(1): 33-8.
15. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb; 46(2): 357-65.
16. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov; 49(11): 916-20.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar; 31(3): 315-24.
18. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun; 42(6): 1232-45.
19. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D, et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct; 61(10): 895-904.
20. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, et al. Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999 May; 42(5): 918-29.
21. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep; 62(9): 2569-81.
22. M. Schneider M. Lelgemann H.-H. Abholz et al. DGRh-Leitlinie. Interdisziplinäre Leitlinie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 2. überarbeitete Auflage. 2007. Darmstadt.

23. Ostendorf B, Scherer A, Kellner H, Backhaus M. [Project REMISSION(PLUS): clinical and radiological remission : new treatment goals in the management of rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol.* 2008 Dec;67(8):707-10, 712-5.
24. Smolen JS, Han C, Bala M, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr; 52(4): 1020-30.
25. Keystone E, Freundlich B, Schiff M, Li J, Hooper M. Patients with moderate rheumatoid arthritis (RA) achieve better disease activity states with etanercept treatment than patients with severe RA. *J Rheumatol.* 2009 Mar;36 (3): 522-31.
26. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Apr; 54(4): 1063-74.
27. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan; 54(1): 26-37.
28. Horton S, Buch MH, Emery P. Efficacy, tolerability and safety of biologic therapy in rheumatoid disease: patient considerations. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010; 2: 101-19.
29. Kötter I, Horneff G. IL-1-Antagonisten. *Z Rheumatol.* 2010 Sep;69 (7): 581-93.
30. Yazici Y, Moniz Reed D, Klem C, Rosenblatt L, Wu G, Kremer JM. Greater remission rates in patients with early versus long-standing disease in biologic-naive rheumatoid arthritis patients treated with abatacept: a post hoc analysis of randomized clinical trial data. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 May-Jun; 29(3): 494-9.



31. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb; 66(2): 143-50.
32. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008 Mar 22; 371(9617): 987-97.
33. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct; 58(10): 2968-80.
34. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr; 37(4): 481-94.
35. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973; 3(1): 55-78.
36. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol Suppl.* 2009 Aug; 83: 28-9.
37. Gorter S, van der Heijde DM, van der Linden S, et al. Psoriatic arthritis: performance of rheumatologists in daily practice. *Ann Rheum Dis.* 2002 Mar; 61(3): 219-24.
38. Conaghan PG, Coates LC. Improving recognition of psoriatic arthritis. *Practitioner.* 2009 Dec; 253(1724): 15-8, 2-3.
39. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1973 May; 32(3): 181-201.
40. Köhler L, Zeidler H. Psoriasisarthritis. *Qualitätssicherung in der Rheumatologie*, 2. Auflage 2007; p. 79 – 81. Darmstadt.
41. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug; 54(8): 2665-73.
42. Braun-Falco O, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. 5. Auflage 2005; p. 476 – 497. Heidelberg.

43. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr; 69(4): 671-6.
44. Marchesoni A, Ricci M, Moggio E, Brazzelli V, Borroni G. Multidisciplinary focus on methotrexate in psoriatic disease. *J Rheumatol Suppl*. 2009 Aug; 83: 56-8.
45. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Biologics: target-specific treatment of systemic and cutaneous autoimmune diseases. *Indian J Dermatol*. 2009; 54(2): 100-9.
46. Atteno M, Peluso R, Costa L, et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2010 Apr; 29(4): 399-403.
47. Rau R, Lingg G, Wassenberg S, et al. [Imaging techniques in rheumatology: conventional radiography in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol*. 2005 Oct; 64(7): 473-87.
48. Bland JH, Davis PH, London MG, Vanbuskirk FW, Duarte CG. Rheumatoid arthritis of cervical spine. *Arch Intern Med*. 1963 Dec; 112: 892-8.
49. Conlon PW, Isdale IC, Rose BS. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. An analysis of 333 cases. *Ann Rheum Dis*. 1966 Mar; 25(2): 120-6.
50. Meikle JA, Wilkinson M. Rheumatoid involvement of the cervical spine. Radiological assessment. *Ann Rheum Dis*. 1971 Mar; 30(2): 154-61.
51. Smith PH, Benn RT, Sharp J. Natural history of rheumatoid cervical luxations. *Ann Rheum Dis*. 1972 Nov; 31(6): 431-9.
52. Backhaus M, Sandrock D, Schmidt WA. [Imaging in rheumatology]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002 Sep 13; 127(37): 1897-903.
53. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1977 Jul; 18(4): 481-91.
54. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc*. 1949 Jun 25; 140(8): 659-62.
55. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 1985 Dec; 28(12): 1326-35.

56. Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Stucki G, Gebler A. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998 Nov; 25(11): 2094-107.
57. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum.* 2000 Dec; 43(12): 2762-70.
58. Alasaarela E, Suramo I, Tervonen O, Lähde S, Takalo R, Hakala M. Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography and plain radiography. *Br J Rheumatol.* 1998 Nov; 37(11): 1152-6.
59. Hermann KG, Backhaus M, Schneider U, et al. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003 Dec; 48(12): 3338-49.
60. Schmidt WA, Backhaus M, Sattler H, Kellner H. Kommission "Bildgebende Verfahren", Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Sonographie bei rheumatoider Arthritis. 2007; p. 71 – 87. Darmstadt.
61. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001 Jul; 60(7): 641-9.
62. Hau M, Schultz H, Tony HP, et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum.* 1999 Nov; 42(11): 2303-8.
63. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005 Dec; 32(12): 2485-7.
64. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr; 48(4): 955-62.
65. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar; 52(3): 733-43.

66. Karim Z, Wakefield RJ, Conaghan PG, et al. The impact of ultrasonography on diagnosis and management of patients with musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec; 44(12): 2932-3.
67. McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 1999 Aug; 42(8): 1706-11.
68. Foley-Nolan D, Stack JP, Ryan M, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis--a comparison with plain film radiographs. *Br J Rheumatol.* 1991 Apr; 30(2): 101-6.
69. Jevtic V, Watt I, Rozman B, et al. Precontrast and postcontrast (Gd-DTPA) magnetic resonance imaging of hand joints in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Radiol.* 1993 Sep; 48(3): 176-81.
70. Huang J, Stewart N, Crabbe J, et al. A 1-year follow-up study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Apr; 39(4): 407-16.
71. Klarlund M, Ostergaard M, Rostrup E, Skjødt H, Lorenzen I. Dynamic magnetic resonance imaging of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis, early unclassified polyarthritis, and healthy controls. *Scand J Rheumatol.* 2000; 29(2): 108-15.
72. Haavardsholm EA, Bøyesen P, Østergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jun; 67(6): 794-800.
73. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R, et al. Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA -- a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Dec; 45(12): 1542-8.
74. Hasebroock KM, Serkova NJ. Toxicity of MRI and CT contrast agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009 Apr; 5(4): 403-16.
75. Natalin RA, Prince MR, Grossman ME, Silvers D, Landman J. Contemporary applications and limitations of magnetic resonance imaging contrast materials. *J Urol.* 2010 Jan; 183(1): 27-33.

76. Oestmann JW. Radiologie. Vom Fall zur Diagnose. 2., aktualisierte Auflage 2005; p. 10-13. Stuttgart.
77. Ejbjerg BJ, Narvestad E, Jacobsen S, Thomsen HS, Østergaard M. Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography. *Ann Rheum Dis.* 2005 Sep; 64(9): 1280-7.
78. Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb; 64 Suppl 1: i23-47.
79. Conaghan P, Bird P, Ejbjerg B, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb; 64 Suppl 1: i11-21.
80. Taylor WJ, Harrison AA, Highton J, et al. Disease Activity Score 28-ESR bears a similar relationship to treatment decisions across different rheumatologists, but misclassification is too frequent to replace physician judgement. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Apr; 47(4): 514-8.
81. Backhaus M, Schmidt WA, Mellerowicz H, et al. [Technique and diagnostic value of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology. Part 6: ultrasonography of the wrist/hand]. *Z Rheumatol.* 2002 Dec; 61(6): 674-87.
82. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15; 61(9): 1194-201.
83. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005 Dec; 32(12): 2485-7.
84. Naredo E, Gamero F, Bonilla G, Uson J, Carmona L, Laffon A. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Nov-Dec; 23(6): 881-4.
85. Loeuille D, Sommier JP, Michel-Batot C et al. ScUSI, an ultrasound inflammatory score, predicts Sharp's progression at 7 months in RA patients [abstract]. *ArthritisRheum* 2006; 54(Suppl): S139.

86. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 May; 69(5): 828-33.
87. Gandjbakhch F, Foltz V, Rozenberg S, Bourgeois P, Fautrel B. Synovial hypertrophy of metatarsophangeal joints is not specific of inflammatory rheumatism [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009; 60 Suppl 10 : 1469.
88. Hensch A, Hermann KG, Scheel AK, Detert J, Burmester GR, Backhaus M. Impact of B-mode-, power Doppler-, and contrast enhanced-ultrasonography in RA patients on anti-TNF $\alpha$  therapy [abstract]. *Arthritis Rheum* 2007; 56 Suppl: S280.
89. Ohrndorf S, Hensch A, Naumann L et al. Contrast-Enhanced Ultrasonography is More Sensitive Than Grayscale and Power Doppler Ultrasonography Compared to MRI in Therapy Monitoring of Rheumatoid Arthritis Patients. *Ultraschall Med*. 2011 Nov 3. [Epub ahead of print].
90. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug; 58(8): 2248-56.
91. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Sep; 48(9): 1092-7.
92. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. What Should We Have to Aim for RA Patients: Remission or Low Disease Activity? [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009; 60 Suppl 10 : 969.
93. Lillegraven S, Haavardsholm EA, Boyesen P, et al. Tenosynovitis on ultrasonography predicts erosive progression on MRI in early RA patients: A follow-up study [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009; 60 Suppl 10 : 1183
94. Lillegraven S, Bøyesen P, Hammer HB, et al. Tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris tendon predicts erosive progression in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr 24. [Epub ahead of print].

95. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4): R110.
96. Chary-Valckenaere I, Sommier JP, Michel-Batot C et al. Erosion and joint space narrowing in RA: proposition for a new semiquantitative score (ScuSST: Scoring by UltraSound Structural Total) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2006; 54 Suppl: S139.
97. Sommier J, Michel-Batot C, Saulière N, et al. Intérêt du ScUSSe (Score échographique structural d'érosion) selon l'ancienneté de la PR. *Revue du Rhumatisme*, November 2006; 73 (10-11): 1049-50.
98. Sheane BJ, Beddy P, O'Connor M, Miller S, Cunnane G. Targeted ultrasound of the fifth metatarsophalangeal joint in an early inflammatory arthritis cohort. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul 15; 61(7): 1004-8.
99. Hammer HB, Haavardsholm EA, Bøyesen P, Kvien TK. Bone erosions at the distal ulna detected by ultrasonography are associated with structural damage assessed by conventional radiography and MRI: a study of patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Dec; 48(12): 1530-2.
100. M. A. D'Agostino, R. Wakefield, M. Backhaus, et al. Combined evaluation of influence of sonographer and machine type on the reliability of power Doppler ultrasonography for detecting, scoring and scanning synovitis in rheumatoid arthritis patients. Results of an intermachine reliability exercise. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 Suppl II: 421.
101. Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, et al. Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the trainers" course. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1043-1049.
102. Naredo E, Möller I, Moragues C, et al. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jan; 65(1): 14-9.
103. D'Agostino MA, Maillefert JF, Said-Nahal R, Breban M, Ravaud P, Dougados M. Detection of small joint synovitis by ultrasonography: the learning curve of rheumatologists. *Ann Rheum Dis.* 2004 Oct; 63(10): 1284-7.



104. Ohrndorf S, Naumann L, Grundey J, et al. Is musculoskeletal ultrasonography an operator-dependent method or a fast and reliably teachable diagnostic tool? Interreader agreements of three ultrasonographers with different training levels. *Int J Rheumatol.* 2010; 2010: 164518.



## 7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Dokumentationsbogen zur Erhebung der in die Studie eingeschlossenen demographischen Daten.....	27
Abb. 2.1	Keine nachweisbare Synovialitis (Grad 0) im HG von dorsal; r = Radius, sc = Os scaphoideum, t = Sehne M. extensor digitorum longus.....	29
Abb. 2.2	Milde (Grad 1) Synovialitis (*) im HG von dorsal; r = Radius, sc = Os scaphoideum, t = Sehne M. extensor digitorum longus.....	29
Abb. 2.3	Mäßige (Grad 2) Synovialitis (*) im HG von dorsal; r = Radius, sc = Os scaphoideum, t = Sehne M. extensor digitorum longus .....	30
Abb. 2.4	Stark ausgeprägte (Grad 3) Synovialitis (*) im HG von dorsal; r = Radius, sc = Os scaphoideum, t = Sehne M. extensor digitorum longus.....	30
Abb. 3.1	Erosion im B-Mode im MCP-Gelenk II von radial in der longitudinalen Schnittebene; om = Os metacarpale, pp = Caput phalanx proximalis.....	31
Abb. 3.2	Erosion im B-Mode im MCP-Gelenk II von radial in der transversalen Schnittebene; om = Os metacarpale.....	31
Abb. 4.1	Tenosynovialitis (*) der Musculus extensor carpi ulnaris-Sehne im B-Mode in der longitudinalen Schnittebene; t = M. extensor carpi ulnaris-Sehne, u = Ulna, tr = Os triquetrum.....	32
Abb. 4.2	Tenosynovialitis (*) der Musculus extensor carpi ulnaris-Sehne im B-Mode in der transversalen Schnittebene; t = M. extensor carpi ulnaris-Sehne.....	32
Abb. 5.1	Keine inflammatorische PD-Aktivität (Grad 0) im MCP-Gelenk von dorsal; om = Os metacarpale, pp = Phalanx proximalis.....	33

Abb. 5.2	Ein bis drei intraartikuläre Farbsignale (Grad 1) im PD-Mode im MCP von dorsal, nur diskreter Fluss; om = Os metacarpale, pp = Phalanx proximalis.....	33
Abb. 5.3	Weniger als 50% intraartikuläre Farbsignale (Grad 2) im PD-Mode im MCP von dorsal, deutlicher Fluss; om = Os metacarpale.....	34
Abb. 5.4	Mehr als 50% intraartikuläre Farbsignale (Grad 3) im PD-Mode im MCP von dorsal, starker Fluss; om = Os metacarpale, pp = Phalanx proximalis .....	34
Abb. 6	Dokumentationsbogen zur Erhebung der sonographischen Daten des US7-Scores.....	35
Abb. 7.1	Qualitative Feingelenkanalyse des Handgelenks von dorsomedian.....	45
Abb. 7.2	Semiquantitative Feingelenkanalyse des Handgelenks von dorsomedian.....	45
Abb. 8.1	Qualitative Feingelenkanalyse des Handgelenks von palmomedian...	46
Abb. 8.2	Semiquantitative Feingelenkanalyse des Handgelenks von palmomedian.....	47
Abb. 9.1	Qualitative Feingelenkanalyse des Handgelenks von dorso-ulnar.....	48
Abb. 9.2	Semiquantitative Feingelenkanalyse des Handgelenks von dorso-ulnar.....	48
Abb. 10.1	Qualitative Feingelenkanalyse MCP II.....	50
Abb. 10.2	Semiquantitative Feingelenkanalyse MCP II.....	51
Abb. 11.1	Qualitative Feingelenkanalyse MCP III.....	52
Abb. 11.2	Semiquantitative Feingelenkanalyse MCP III.....	52
Abb. 12.1	Qualitative Feingelenkanalyse PIP II.....	53
Abb. 12.2	Semiquantitative Feingelenkanalyse PIP II.....	54
Abb. 13.1	Qualitative Feingelenkanalyse PIP III.....	55
Abb. 13.2	Semiquantitative Feingelenkanalyse PIP III.....	55
Abb. 14.1	Qualitative Feingelenkanalyse MTP II.....	56
Abb. 14.2	Semiquantitative Feingelenkanalyse MTP II.....	57
Abb. 15.1	Qualitative Feingelenkanalyse MTP V.....	58
Abb. 15.2	Semiquantitative Feingelenkanalyse MTP V.....	58

**7.2. Tabellenverzeichnis**

Tab. 1.1	Labor, Krankheitsaktivität und US7-Score -Daten von 45 Patienten (mit Fuß).....	39
Tab. 1.2	Labor, Krankheitsaktivität und US7-Score -Daten von 45 Patienten (ohne Fuß).....	40
Tab. 2.1	Longitudinale Korrelationskoeffizienten (inklusive Vorfuß).....	41
Tab. 2.2	Longitudinale Korrelationskoeffizienten (exklusive Vorfuß).....	42

## 8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACPA	Anti citrullinated peptide antibodies
ACR	American College of Rheumatology
AS	Ankylosierende Spondylitis
B-Bild	Brightscan-Verfahren (Schwarzweiß)
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CASPAR	Classification criteria for the diagnosis of Psoriatic Arthritis
COX	Cyclooxygenase
CR	Konventionelle Röntgenuntersuchung
CRP	C-reaktives Protein
d	dorsal
DAS	Disease Activity Score
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DIP	Distales Interphalangealgelenk
dm	dorsomedian
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug
du	dorso-ulnar
ECU	Extensor carpi ulnaris
EULAR	European League against Rheumatism
ft	Flexorensehne
HG	Handgelenk
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HWS	Halswirbelsäule
Ig	Immunglobuline
lat	lateral
M.	Musculus
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MRT	Magnetresonanztomographie
MTP	Metatarsophalangealgelenk
N.	Nervus
n	Anzahl

NSAID	Nicht steroidale Antiphlogistika
om	Os metacarpale
p	palmar
p-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
pm	palmomedian
pp	Phalanx proximalis
PsA	Psoriasisarthritis
PT	Paratenonitis
RA	Rheumatoide Arthritis
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis MRI scoring system
RF	Rheumafaktor
ScUSI	Scoring by UltraSound Inflammation
ScUSSE	Score échographique structural d'érosion
Syn	Synovitis / Synovialitis
Syn-Score	Synovialitis-Score
t	Sehne
Tab.	Tabelle
tr	Os triquetrum
TS	Tenosynovialitis
US7-Score	7-Gelenke Ultraschall Score
VAS	Visuelle Analogskala

### **9. Selbstständigkeitserklärung**

Ich, Beatrice Halbauer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation eines neuen 7-Gelenke-Ultraschall-Scores zum Therapiemonitoring bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Psoriasisarthritis mit Einzelgelenkanalyse“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

---

Datum

---

Unterschrift

## **10. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Promotionsschrift unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Marina Backhaus für die Bereitstellung des Themas dieser Promotion sowie für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung, die Unterstützung und fortwährende Motivation.

Weiterhin gebührt Herrn Dr. Ekkehart Dietz, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Institutes für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, großer Dank für die Unterstützung bezüglich der statistischen Auswertung der gesammelten Daten.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. med. Sarah Ohrndorf, die mir in betreuender Funktion stets geduldig und motivierend zur Seite stand.

Mein Dank gilt außerdem meinen Freunden, welche – gerade in dieser Zeit – immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Ganz besonders herzlicher Dank gebührt zudem meiner Familie, von welcher ich hinsichtlich des Promotionsvorhabens zu jeder Zeit und in jedem Punkt bedingungslose Unterstützung erfuhr.

## **11. Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.



## 12. Veröffentlichungen

1. Ohrndorf S, **Halbauer B**, Naumann L, Dietz E, Burmester GR, Backhaus M. Evaluation of the 7-joint ultrasound score (US7) by detailed joint region-analysis of an arthritis patient cohort over one year. [abstract]. Arthritis Rheum 2010;62 Suppl 10 :1621.
2. Ohrndorf S, **Halbauer B**, Naumann L, Dietz E, Burmester GR, Backhaus M. Evaluation of the 7-joint ultrasound score (US7) and joint by joint analysis of longstanding arthritis patients over one year. [abstract]. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl3):458.

### Zur Publikation eingereicht:

Evaluation of the 7-joint ultrasound (US7) score by detailed joint region-analysis of an arthritis patient cohort over one year. Ohrndorf S, **Halbauer B**, Dietz E, Naumann L, Reiche B, Backhaus TM, Burmester GR, Backhaus M.