

Aus dem  
Charité Centrum für Diagnostische und Interventionelle  
Radiologie und Nuklearmedizin  
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

## **Habilitationsschrift**

# **Ganzkörper-MRT und interventionell-radiologische Therapie von Patienten mit Spondyloarthritis**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Christian Ernst Althoff**

Eingereicht:	Mai 2017
Dekan:	Prof. Dr. Axel Radlach Pries, MD
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. Maciej Pech, Magdeburg
2. Gutachter/in:	Prof. Dr. Franz Kainberger, Wien

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
1.1 Zielstellung der Habilitation	8
<b>2 METHODIK</b>	<b>9</b>
2.1 MRT-Veränderungen der Sakroiliitis im Rahmen der Spondyloarthritis	9
2.2. Ganzkörper-MRT bei Patienten mit Spondyloarthritis	10
2.3 Interventionell-radiologische Therapie der aktiven Sakroiliitis	13
<b>3 EIGENE ORIGINALARBEITEN ALS BESTANTEIL DER HABILITATIONSSCHRIFT</b>	<b>15</b>
3.1 Wertigkeit von Kontrastmittel zur Bestimmung der aktiven Sakroiliitis in der MRT	
<b>(Publikation 1)</b>	<b>16</b>
3.2 Ganzkörper-MRT bei Patienten mit Spondyloarthritis	22
3.2.1 Ausbreitungsdiagnostik der Spondyloarthritis	
<b>(Publikation 2)</b>	<b>22</b>
3.2.2 Verlaufsbeurteilung unter Therapie mit Tumornekrosefaktor-Alpha-Inhibitoren	
<b>(Publikation 3)</b>	<b>31</b>
3.2.3 Verlaufsbeurteilung der Enthesitis in der MRT im Vergleich zur körperlichen Untersuchung	
<b>(Publikation 4)</b>	<b>37</b>
3.3 Interventionellradiologische Therapie der aktiven Sakroiliitis	
<b>(Publikation 5)</b>	<b>46</b>
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>53</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG UND KLINISCHE IMPLIKATIONEN</b>	<b>60</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>62</b>
<b>7 DANKSAGUNG</b>	<b>68</b>
<b>8 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b>	<b>70</b>

## Abkürzungen

AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ETA	Etanercept
ESTHER	Effects of <b>E</b> tanercept versus <b>S</b> ulfasalazine in early axial spondyloar <b>T</b> hritis on active inflammatory <b>I</b> esions as detected by whole body <b>M</b> RI
GK	Ganzkörper
ICC	Intraclass correlation coefficient
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
RA	Rheumatoide Arthritis
SpA	Spondyloarthritis
SIG	Sakroilialgelenk
SRM	standardized response means
STIR	short tau inversion recovery
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-Alpha
TSE	Turbo-Spinecho
VAS	visuell analoge Skala

Der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift liegen folgende Arbeiten zugrunde:

**1 - Magnetic resonance imaging of active sacroiliitis: do we really need gadolinium?**

**Althoff CE**, Feist E, Burova E, Eshed I, Bollow M, Hamm B, Hermann KG.  
European Journal of Radiology 2009 Aug;71(2):232-6

**2 - Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, Rudwaleit M, Freundlich B, Hamm B, Hermann KG.  
Annals of the Rheumatic Diseases 2013 Jun;72(6):967-73.

**3 - Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial.**

Song IH, **Althoff CE**, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, Weiß A, Djacenko S, Burmester GR, Bohl-Bühler M, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J  
Annals of the Rheumatic Diseases 2012 Jul;71(7):1212-5.

**4 - Comparison of Clinical Examination versus Whole-body Magnetic Resonance Imaging of Enthesitis in Patients with Early Axial Spondyloarthritis during 3 Years of Continuous Etanercept Treatment.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song I-H, Weiß A, Listing J, Diekhoff T, Haibel H, Hamm B, Hermann KG  
Journal of Rheumatology 2016 Mar; 43(3):618-24.

**5 - CT-Guided Corticosteroid injection of the Sacroiliac Joints: Quality Assurance and Standardized Prospective Evaluation of Longterm Effectiveness over six Months.**

**Althoff CE**, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia SR, Eshed I, Diekhoff T, Hamm B, Hermann KG  
Clinical Rheumatology 2015 Jun;34(6):1079-84.

# 1 Einleitung

Die Spondyloarthritis (SpA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung in Form von entzündlichen Gelenkveränderungen und Enthesitiden mit den Hauptmanifestationen am Stammkörperskelett. Sie weist in Deutschland eine Prävalenz von etwa 1,7% (1) auf und ist damit neben der rheumatoiden Arthritis (RA) die häufigste Erkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis.

Nach der Lokalisation der Hauptbeschwerden unterscheidet man zum einen die axiale Spondyloarthritis (axSpA) mit Schwerpunkt am Achsenskelett (Wirbelsäule und Sakroiliakalgelenke), zum anderen die seltenere periphere SpA mit Hauptmanifestationen an den großen Gelenken, insbesondere denen der unteren Extremität. Patienten mit einer SpA können zusätzlich auch an einer Psoriasis vulgaris (16,7%), einer entzündlichen Darmkrankheit wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (5,6%) sowie einer anterioren Uveitis (2,8%) leiden (2).

Der Prototyp der axSpA ist die ankylosierende Spondylitis (AS), im deutschen Sprachraum besser bekannt als Morbus Bechterew. Mit dem Morbus Bechterew werden fortgeschrittene Formen der axSpA bezeichnet, die sich im konventionellen Röntgenbild bereits mit strukturellen Veränderungen an den Sakroiliakalgelenken (SIG) nachweisen lassen. Diese Befunde werden nach den modifizierten New York Kriterien aus dem Jahre 1984 eingeteilt (3). Seit 2009 wird die axiale SpA durch die Klassifikationskriterien der ASAS (**A**ssessment of **S**pondylo**A**rthritis International **S**ociety) in die nicht-röntgenologische axiale SpA (nr-axSpA) ohne Röntgenzeichen an den SIG und die klassische AS mit Röntgenzeichen an den SIG unterteilt (4).

Die Spondyloarthritiden haben eine starke Assoziation zum humanen Leukozytenantigen HLA-B 27. Männer erkranken doppelt so häufig an einer SpA wie Frauen. Das häufigste Manifestationsalter der ersten Beschwerden ist die zweite und dritte Lebensdekade (5).

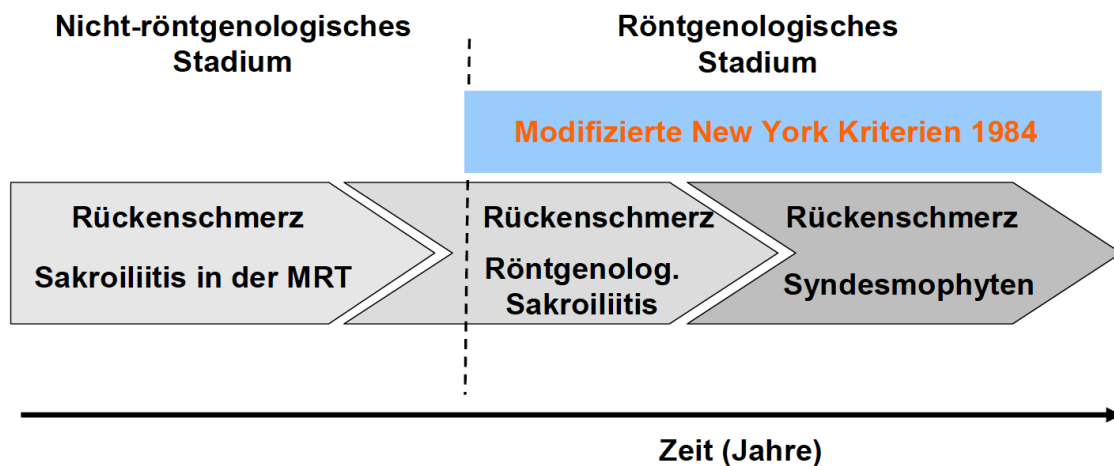


Abbildung 1: Entwicklungsstufen der axialen Spondyloarthritis mit den frühen Stadien ohne die typischen Röntgenveränderungen einer chronischen Sacroiliitis gemäß der modifizierten New York-Kriterien (4) und Patienten, bei denen diese konventionellen Röntgenzeichen im weiteren Krankheitsverlauf nachgewiesen werden können aus Rudwaleit M et al Arthritis Rheum 2005; 52:1000-8

Die klinischen Beschwerden der Patienten mit SpA werden ausgelöst durch entzündliche Veränderungen der Knochen (Osteitis) und der Sehnenansätze (Enthesitis). Leitsymptom der axialen Spondyloarthritis ist der entzündliche Rückenschmerz, der länger als 3 Monate anhält. Dieser entzündliche Rückenschmerz tritt insbesondere nachts auf, geht mit Morgensteifigkeit von mindestens 30 Minuten Dauer einher und bessert sich bei Bewegung (6). Er ist jedoch bei vielen Patienten schwer aus dem Kollektiv der chronischen Rückenbeschwerden herauszufiltern (7). Zusätzlich treten bei mehr als einem Viertel der Patienten entzündliche Veränderungen an den peripheren Gelenken in Form von Arthritiden und Enthesitiden unter Bevorzugung der unteren Extremitäten auf (2, 8).

Die Heterogenität der Symptome des muskuloskelettalen Systems macht eine alleinige Diagnose anhand von klinischen Untersuchungen und Blutuntersuchungen zu einer Herausforderung. Die verschiedenen Methoden der radiologischen Diagnostik werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf der Behandlung von Patienten mit axialer Spondyloarthritis eingesetzt:

1. Diagnosestellung
2. Bestimmung des Ausmaßes der Achsenskelett- und Gelenkdestruktion

3. Management und Beurteilung der Krankheitsaktivität im Verlauf
4. Nachweis von Komplikationen
5. für die minimal-invasive interventionelle Lokalthérapien an der Wirbelsäule einschließlich der Sakroiliakalgelenke (SIG)

nach Althoff et al, Zeitschrift für Rheumatologie 2006 (9)

Ein Nachteil der konventionellen Röntgendiagnostik besteht darin, dass nur strukturelle und damit fortgeschrittene und im Krankheitsverlauf erst später auftretende Veränderungen des Knochens, kaum jedoch die den Knochen umgebenden Weichteile dargestellt werden können (10, 11). Die Enthesen und die Synovialis der Gelenke sind konventionell-radiologisch nicht visualisierbar. Der Vorteil der MRT-Technik besteht aufgrund der hohen Kontrastauflösung in der Beurteilung der Weichteile, der Darstellbarkeit des Knochenmarks und des den Knochen umgebenden Gewebes wie Knorpel, Enthesen, Bändern, Sehnen, Bandscheiben sowie der Synovialis. Die Veränderungen am Knochen als Reaktion auf den Entzündungsreiz treten häufig in folgender Reihenfolge auf: Ödem, Verfettung und Sklerose (12). Zusätzlich kommt es zu reaktiven Knochenneubildungen. Die entzündlichen Veränderungen der Sakroiliakalgelenke, Wirbelkörper und benachbarten Strukturen werden in der MRT zum Teil schon Jahre früher als auf konventionellen Aufnahmen sichtbar (9, 13). Unsere Auswertungen in Bezug auf die Diagnostik aktiver sowie chronischer Veränderungen in der MRT und die Entwicklung von Scoringsystemen zur Quantifizierung entzündlicher Veränderungen sind Teil dieser Habilitationsschrift.

Die entzündlichen Veränderungen der SpA verursachen eine erhebliche Funktionseinschränkung und damit einen starken Verlust an Lebensqualität für diese zum Teil sehr jungen Patienten (14, 15). Zudem können durch frühe Diagnose und schnelle Initiierung einer optimierten Therapie bei Patienten mit Spondyloarthritis erhebliche sozioökonomische Konsequenzen verhindert werden (16, 17).

Die Magnetresonanztomographie ist besonders geeignet zur Diagnose früher und aktiver Entzündungsstadien und hat in den letzten Jahren eine weitreichende Entwicklung erfahren (18, 19). Neuere Entwicklungen wie die Ganzkörper-MRT

können multiple Lokalisationen der SpA innerhalb einer einzigen Untersuchung abbilden (20) und wurden im Zuge dieser Habilitation evaluiert. Internationale Studien zur Behandlung von Patienten mit SpA in verschiedenen Ausprägungen mit Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- $\alpha$ )-Inhibitoren haben weltweit eine große Aufmerksamkeit erfahren, da hier eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik in allen Patientengruppen erzielt werden konnte (21-23). Die Ganzkörper-MRT ermöglicht mit hochauflösender Bildgebung eine visuelle Quantifizierung des Krankheitsverlaufes, die für klinische Studien benötigt wird.

Die Sakroiliitis kann als Leitsymptom für die Patienten einen stark immobilisierenden Effekt verursachen (24). Intraartikuläre Kortikoidinjektionen zur Behandlung der Sakroiliitis sind bei Patienten mit axialer SpA weit verbreitet. Aufgrund der komplexen Anatomie des SIG wird diese Behandlung häufig unter Bildsteuerung durchgeführt (25). Verschiedene Modalitäten wie konventionelle Durchleuchtung, Ultraschall, MRT und Computertomografie (CT) werden dafür verwendet. Im Rahmen dieser Habilitation wurde der Frage nachgegangen, welche Parameter der lokalen Therapie der Sakroiliitis einen signifikanten Einfluss auf den klinischen Langzeitverlauf der Patienten haben.

## **1.1 Zielstellung der Habilitation**

Die Zielstellung dieser Habilitation ist die Beurteilung der Eignung der MRT für die Diagnostik der Spondyloarthritis, die Verlaufsbeurteilung unter Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren sowie die Bewertung der interventionell-radiologischen Therapie der Sakroiliitis.

Für die Sakroiliakalgelenke (SIG) wurde zunächst die Wertigkeit von paramagnetischem Kontrastmittel in der MRT zur Beurteilung der aktiven Sakroiliitis untersucht.

Mittels Ganzkörper-MRT-Untersuchungen (1,5 Tesla) wurde das Ausbreitungsmuster entzündlicher Veränderungen bei Patienten mit Frühformen der Spondyloarthritis am Achsenskelett und an peripheren Lokalisationen untersucht. Des Weiteren wurden in



der GK-MRT die Therapieeffekte von TNF- $\alpha$ -Blockern und Sulfasalazin gegenübergestellt und diese mit klinischen Untersuchungsmethoden zur Quantifizierung der entzündlichen Veränderungen verglichen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Langzeiteffekte der interventionell-radiologischen Therapie in Form von CT-gestützten Kortikoidinfiltrationen in die Sakroiliakalgelenke bei Patienten mit Spondyloarthritis herausgearbeitet.

## **2 Methodik**

### **2.1 MRT-Veränderungen der Sakroiliitis im Rahmen der Spondyloarthritis**

Die Sakroiliitis ist der häufigste radiologische Befund bei Patienten mit axSpA. Für die Diagnostik pathologischer Veränderungen der Sakroiliakalgelenke hat sich in der MRT eine schräg koronale (oder „paraxiale“) Schichtführung bewährt. Es werden T1-gewichtete Turbo-Spinecho-Sequenzen (TSE) und T2-gewichtete short tau inversion recovery Sequenzen (STIR-Technik) akquiriert. Der Kontrastmittelapplikation folgt in der Regel eine T1-gewichtete TSE-Sequenz mit Fettsättigung. In den frühen Formen der Sakroiliitis sind entzündliche Veränderungen im Gelenkspalt und an den Gelenkkapseln in Kombination mit parartikulärem Knochenmarködem (international häufig auch als Osteitis bezeichnet) sichtbar. Bei der aktiven Sakroiliitis finden sich im subchondralen Knochenmark und im fibrösen Gewebe, dem sogenannten Pannus neben Infiltrationen von Makrophagen und T-Zellen, nach neueren Erkenntnissen auch B-Zellen (26).

Der Fokus der Diagnostik der Frühformen der Sakroiliitis liegt in der Detektion des paraartikulären Knochenmarködems (27-29). Die ASAS/OMERACT Gruppe hat in der MRT als Zeichen einer aktiven Entzündung in den Sakroiliakalgelenken folgende Pathologien definiert (28):

1.Knochenmarködem: Typischerweise zeigt sich das Knochenmarködem periartikulär und subchondral. Bei einer aktiven Entzündung ist es obligat vorhanden.

2. Synovitis, Enthesitis oder Kapsulitis: Bestehen diese Veränderungen alleine ohne das subchondrale Knochenmarködem, ist dies vereinbar mit aber nicht ausreichend für die Diagnose einer aktiven Sakroiliitis.

Die Veränderungen der aktiven Sakroiliitis können sowohl mit den fettgesättigten T2-gewichteten Techniken (STIR) ohne Kontrastmittel als auch mit den fettgesättigten T1-gewichteten Sequenzen nach Kontrastmittelgabe evaluiert werden. Es ergab sich die Frage, ob bei der Diagnostik früher Formen der Sakroiliitis die Applikation von paramagnetischem Kontrastmittel (z.B. Gadolinium-DTPA) erforderlich ist, um sicher eine Einschätzung der Sakroiliitis vornehmen zu können. Diesen Zusammenhang untersuchten wir in einer methodischen Vorarbeit mit Hilfe von semiquantitativen Scorings anhand eines etablierten Atlas (28) sowie von Konfidenzskalen in Bezug auf die diagnostische Sicherheit beider Methoden. Die Sakroilikalgelenke wurden in 8 Quadranten aufgeteilt und die beiden Sequenztypen mit Hilfe von Summenscores verglichen (**siehe Publikation 1**).

## **2.2. Ganzkörper-MRT bei Patienten mit Spondyloarthritis**

State-of-the-art Magnetresonanztomographen und die Entwicklung von speziellen Oberflächenspulen ermöglichen den gesamten menschlichen Körper innerhalb einer Untersuchung darzustellen. Als erstes stellte unsere Arbeitsgruppe 2007 die Möglichkeit dieser Visualisierung des Entzündungsmaßes am ganzen Körper bei der SpA dar (20). Die Ganzkörper-MRT (GK-MRT) hat sich in den letzten 10 Jahren zu einer etablierten Methode bei der Untersuchung sowohl onkologischer, angiologischer als auch rheumatologischer Fragestellungen entwickelt (20, 30-32). Bei Patienten mit SpA kann das Ausmaß der aktiven und chronisch-entzündlichen Veränderungen sowohl am Achsenskelett (Wirbelsäule und SIG) als auch an den peripheren Gelenken mit einer Untersuchung beurteilt werden. Die Ortsauflösung des GK-MRT ist dabei vergleichbar mit einer konventionellen MRT-Untersuchung (33).

Wir prüften die Möglichkeiten der GK-MRT hinsichtlich der Darstellung typischer Läsionen der Spondyloarthritis. Dabei wurden 76 Patienten der ESTHER-Studie

(Effects of **E**tanercept versus **S**ulfasalazine in early axial spondyloar**T**hritis on active inflammatory **I**esions as detected by whole body **M**RI) untersucht. ESTHER ist eine prospektive, randomisierte Multicenter-Studie zur Evaluation der Therapieeffekte von TNF- $\alpha$ -Blockern im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie (Sulfasalazin) bei Patienten mit Frühformen der SpA. Im Unterschied zu Studien anderer Arbeitsgruppen (34-36) untersuchten wir Patienten mit einer besonders kurzen Erkrankungsdauer (<5 Jahre) der SpA.

Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) ist ein gentechnisch hergestelltes Protein-Dimer. Es bindet den körpereigenen Botenstoff TNF-alpha und unterbricht so wirkungsvoll die Entzündungsreaktion. Sulfasalazin ist ein „Basistherapeutikum“ in der Rheumatologie und wirkt entzündungshemmend, indem sein Spaltprodukt 5-Aminosalicylsäure die Bildung von Leukotrienen und den Prostaglandinstoffwechsel beeinflusst.

Sämtliche MRT-Untersuchungen wurden an dem selben 1,5 Tesla Avanto Scanner (Siemens, Erlangen – siehe Abbildung 2) der Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.



Abbildung 2: Ganzkörper-MRT: Lagerung des Patienten mit Oberflächenspulen.

Die MRT-Aufnahmen der *baseline*- Untersuchungen der 76 Patienten wurden zwei erfahrenen Untersuchern separat und verblindet vorgelegt. Die aktiven und die

chronisch-entzündlichen Veränderungen am Achsenskelett (SIG und Wirbelsäule) wurden nach einem von uns entwickelten Score (Berlin Score) getrennt voneinander beurteilt.

Die Validitätsprüfung des Berlin Scores erfolgte anhand von Intraklassenkorrelationskoeffizienten (intraclass correlation coefficient – ICC). Mit ICCs kann die Validität einer Auswertung sowohl zwischen verschiedenen Auswertern (Inter-Reader-Vergleich) als auch die Auswertungen eines Auswertern (Intra-Reader-Vergleich) zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten mit ausreichendem Abstand zueinander eingestuft werden (37). Entzündliche Veränderungen der vorderen, knöchernen Brustwand sowie der peripheren Enthesen und Gelenke wurden in Konsenssitzungen evaluiert (**siehe Publikation 2**).

Im Rahmen dieser Studie wurden die 76 randomisierten Patienten für 48 Wochen mit Etanercept (ETA, n=40) oder Sulfasalazin (n=36) behandelt. Im Anschluss an die Therapie erfolgte eine klinische Einschätzung durch einen Rheumatologen und eine Auswertung der MRT-Aufnahmen durch einen Radiologen. Es wurde jeweils geprüft, ob eine komplette Remission der entzündlichen Veränderungen nach ASAS-Kriterien vorlag. Der Radiologe war für die Medikation und den Untersuchungszeitpunkt verblindet.

Zeigte sich nach 48 Wochen keine Remission, erfolgte für diese Patienten, unabhängig von der vorangegangenen Therapie, die Aufnahme oder die Fortführung der Therapie mit ETA. Zeigte sich nach 48 Wochen bei den Patienten eine komplette Remission, erfolgten alle 6 Wochen klinische Verlaufskontrollen. Bei erneutem Aufflammen der Erkrankung wurde ebenfalls eine Medikation mit Etanercept aufgenommen.

Zu einem späteren Zeitpunkt wurden die MRT-Aufnahmen von zwei verblindeten Untersuchern getrennt voneinander analysiert und die entzündlichen Veränderungen am Achsenskelett mittels Berlin Score quantifiziert. Auch hier erfolgte die Validitätsprüfung der Scoring-Ergebnisse mittels ICCs. Die Einschätzung der Enthesitis erfolgte erneut im Konsens. Bei dieser Studie interessierte uns die Ausprägung der entzündlichen Veränderungen unter den unterschiedlichen

Medikationen, deren Ausbreitungsmuster anhand von Körperregionen und der weitere klinische Verlauf der Patienten. **(siehe Publikation 3).**

Die Enthesitis ist ein elementarer Faktor in der Entwicklung der entzündlichen Veränderungen bei der SpA und hat großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (14, 15). Die periphere Enthesitis kann mit Hilfe einer standardisierten, körperlichen Untersuchung mit dem modifizierten MASES Score quantifiziert werden (14). Zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes werden bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis zusätzlich unter Zuhilfenahme von Fragebögen die Krankheitsaktivität (BASDAI) und die körperliche Bewegungseinschränkung (BASMI) erfasst (38-40). Von der ASAS wurde zudem der sogenannte Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), ein weiteres Messinstrument zur Krankheitsaktivitätsbeurteilung entwickelt, der neben vier subjektiven Fragen auch das CRP oder die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) berücksichtigt (41, 42).

Anhand einer Subpopulation der ESTHER-Studie untersuchten wir bei 41 Patienten den Effekt einer kontinuierlichen Therapie mit Etanercept von drei Jahren auf die peripheren entzündlichen Lokalisationen der SpA. Die klinischen Veränderungen wurden mit den Ganzkörper-MRT-Ergebnissen verglichen. Dazu wählten wir in der MRT Untersuchung insgesamt 21 Lokalisationen, die in Konsensusentscheidungen bezüglich entzündlicher Veränderungen beurteilt wurden. Wir ordneten ihnen vergleichbare Lokalisationsgruppen der körperlichen Untersuchung zu. Um das Ausmaß der Therapieeffekte zwischen den zwei Untersuchungszeitpunkten im Verlauf der Therapie zu beurteilen, wurde die Standardisierung der Mittelwertsdifferenz (SRM) angewandt, welche sich von Cohens  $d$  ableitet (43). Laut Cohen sind die Schwellenwerte für die Interpretation der SRM: 0-0,2 (kein Effekt), 0,2-0,5 (geringer Effekt), 0,5-0,8 (moderater Effekt) und  $>0.8$  (starker Effekt). **(siehe Publikation 4).**

### **2.3 Interventionell-radiologische Therapie der aktiven Sakroiliitis**

Zur Behandlung der Beschwerden einer aktiven Sakroiliitis bei axialer SpA können sowohl intra- als auch periartikuläre Gelenkinjektionen von Kortikoiden an den SI-

Gelenken durchgeführt werden (25, 44). Unter den bildgesteuerten Methoden hat sich die CT-gestützte Punktion als einfach durchzuführendes und gut verfügbares Verfahren etabliert. Wir untersuchten bei Patienten mit aktiver Sakroiliitis die optimale Lokalisation der Medikamentenapplikation und das Ausmaß der Schmerzlinderung.

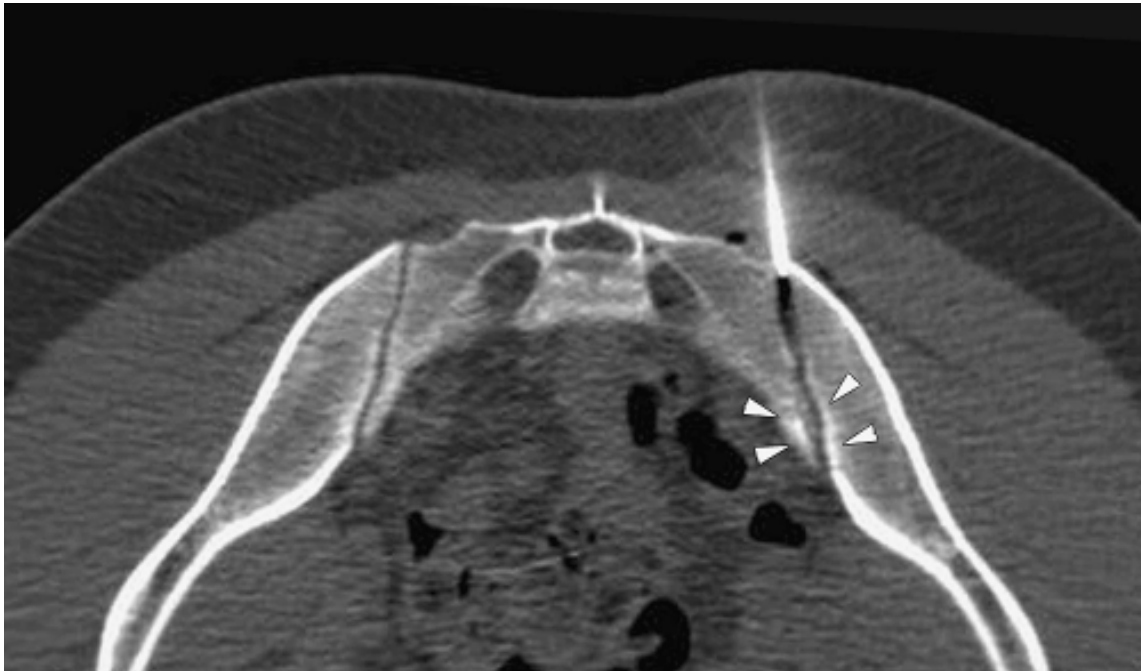


Abbildung 3: CT-gestützte Punktion des rechten SIG in Bauchlage zur Kortikoidinjektion. Am anterioren Drittel des rechten SIG zeigen sich subchondrale Sklerosierungen (Pfeilspitzen)  
aus Althoff CE, Zeitschrift für Rheumatologie 2006 (9)

Bei allen Patienten wurde die Aktivität der Sakroiliitis vor der Therapie mit der MRT nachgewiesen. Wir analysierten den Ort der Injektion, unerwünschte Nebenwirkungen und die Wirkungsdauer der Therapie. Die Patienten wurden über eine Gesamtlaufzeit von sechs Monaten zur Schmerzlinderung mittels visuell analoger Skalen (VAS) befragt (**siehe Publikation 5**).

## 3 Eigene Originalarbeiten als Bestandteil der Habilitationsschrift

### MRT-Veränderungen der Sakroiliitis im Rahmen der Spondyloarthritis

1. **Althoff CE**, Feist E, Burova E, Eshed I, Bollow M, Hamm B, Hermann KG. Magnetic resonance imaging of active sacroiliitis: do we really need gadolinium? Eur J Radiol. 2009 Aug; 71(2):232-6

### Ganzkörper-MRT bei Patienten mit Spondyloarthritis

2. **Althoff CE**, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, Rudwaleit M, Freundlich B, Hamm B, Hermann KG. Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI. Ann Rheum Dis. 2013 Jun; 72(6):967-73.
3. Song IH, **Althoff CE**, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, Weiß A, Djacenko S, Burmester GR, Bohl-Bühler M, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. Annals of the Rheumatic Diseases 2012 Jul;71(7):1212-5.
- 4 **Althoff CE**, Sieper J, Song I-H, Weiß A, Listing J, Diekhoff T, Haibel H, Hamm B, Hermann KG. Comparison of Clinical Examination versus Whole-body Magnetic Resonance Imaging of Enthesitis in Patients with Early Axial Spondyloarthritis during 3 Years of Continuous Etanercept Treatment. J Rheumatol. 2016 Mar; 43(3):618-24.

### Interventionell-radiologische Therapie der aktiven Sakroiliitis

5. **Althoff CE**, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia SR, Eshed I, Diekhoff T, Hamm B, Hermann KG. CT - Guided Corticosteroid injection of the Sacroiliac Joints: Quality Assurance and Standardized Prospective Evaluation of Long-term Effectiveness over six Months. Clin Rheumatol. 2015 Jun; 34(6):1079-84.

### 3.1 Wertigkeit von Kontrastmittel zur Bestimmung der aktiven Sakroiliitis in der MRT

#### Publikation 1

**Althoff CE**, Feist E, Burova E, Eshed I, Bollow M, Hamm B, Hermann KG.  
Magnetic resonance imaging of active sacroiliitis: do we really need gadolinium?  
Eur J Radiol. 2009 Aug; 71(2):232-6

Dieses Projekt untersuchte die Wertigkeit von Kontrastmittelgestützten Sequenzen in der MRT zur Diagnostik der aktiven Sakroiliitis im Vergleich zu Sequenzen mit short-tau-inversion-recovery (STIR)-Technik.

Ein erfahrener Untersucher kann alleine mit STIR-Sequenzen sicher die Diagnose einer aktiven Sakroiliitis stellen. Bei 105 Patienten mit Verdacht auf eine aktive Sakroiliitis im Rahmen einer SpA zeigten sich im Vergleich zu fettsupprimierten T1-gewichteten Turbospinechosequenzen nach Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln (T1/Gd) keine signifikant unterschiedlichen Summenscores als Maß der Entzündung.

Das Maß der Übereinstimmung beider Sequenzen war hoch mit einem seitengetrenten ICC von 0,86 für das rechte und 0,90 für das linke SIG. Die subjektive diagnostische Sicherheit der Untersucher mit den Kontrastmittelsequenzen war jedoch im Vergleich signifikant höher ( $p < 0.001$ ).

Der verwendete Hermann/Bollow-Score erwies sich für beide Sequenzen beim Vergleich von zwei Auswertern als robust mit hohen ICCs sowohl für die STIR-Sequenzen (0,91 rechtes SIG, 0,86 linkes SIG) als auch für die T1/Gd-Sequenzen (0,93 rechts, 0,88 links). In klinischen Studien mit etablierter Diagnose einer SpA kann daher auf Kontrastmittel zur Beurteilung der Sakroiliitis verzichtet werden. Hierbei handelt es sich um eine wichtige methodische Grundlagenarbeit für das Studiendesign der folgenden drei Arbeiten.



**Magnetic resonance imaging of active sacroiliitis: do we really need gadolinium?**

**Althoff CE**, Feist E, Burova E, Eshed I, Bollow M, Hamm B, Hermann KG.  
European Journal of Radiology 2009 Aug;71(2):232-6

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.04.034>

**Magnetic resonance imaging of active sacroiliitis: do we really need gadolinium?**

**Althoff CE**, Feist E, Burova E, Eshed I, Bollow M, Hamm B, Hermann KG.

European Journal of Radiology 2009 Aug;71(2):232-6

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.04.034>

**Magnetic resonance imaging of active sacroiliitis: do we really need gadolinium?**

**Althoff CE**, Feist E, Burova E, Eshed I, Bollow M, Hamm B, Hermann KG.

European Journal of Radiology 2009 Aug;71(2):232-6

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.04.034>

**Magnetic resonance imaging of active sacroiliitis: do we really need gadolinium?**

**Althoff CE**, Feist E, Burova E, Eshed I, Bollow M, Hamm B, Hermann KG.

European Journal of Radiology 2009 Aug;71(2):232-6

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.04.034>

**Magnetic resonance imaging of active sacroiliitis: do we really need gadolinium?**

**Althoff CE**, Feist E, Burova E, Eshed I, Bollow M, Hamm B, Hermann KG.

European Journal of Radiology 2009 Aug;71(2):232-6

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.04.034>

## 3.2 Ganzkörper-MRT bei Patienten mit Spondyloarthritis

### 3.2.1 Ausbreitungsdiagnostik der Spondyloarthritis

#### Publikation 2

**Althoff\_CE**, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, Rudwaleit M, Freundlich B, Hamm B, Hermann KG.

Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI.

Ann Rheum Dis. 2013 Jun; 72(6): 967-73.

In dieser Arbeit untersuchten wir im Rahmen der prospektiven ESTHER Studie 76 Patienten mit einer sehr kurzen Erkrankungsdauer der SpA (<5 Jahren) und bekannten aktiven MRT-Veränderungen. Mit einem Ganzkörpertomographen (1,5 Tesla) stellten wir in einer Untersuchung sowohl das Achsenskelett als auch die peripheren Lokalisationen der Entzündung mit T1w TSE und STIR Sequenzen dar.

Wir verglichen das Ausmaß der aktiven und der chronisch-entzündlichen Veränderungen und die Verteilungsmuster der Erkrankung mit einem selbstentwickelten Ganzkörperscore (Berlin-Score). Die Veränderungen am Achsenskelett wurden verblindet von 2 Untersuchern analysiert. Die periphere Enthesitis wurde im Konsensus beurteilt.

Patienten mit einer manifesten ankylosierenden Spondylitis (52%) und Patienten die keine röntgenologische Veränderungen (nr-axSpA) an den SIG aufwiesen (48%) wurden getrennt ausgewertet. Mit Hilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Testes sowie des  $\chi^2$ -Tests wurden in beiden Gruppen die Häufigkeiten der Läsionen und die Verteilung auf signifikante Unterschiede geprüft.

Insgesamt war die Prävalenz von aktiven und chronisch-entzündlichen Veränderungen höher bei Patienten mit einer manifesten AS. Diese Patienten wiesen signifikant häufiger aktive periphere Enthesitiden und Arthritiden ( $p=0,05$ ) auf sowie chronische Veränderungen an den SIG im Sinne von paraartikulären Verfettungen

( $p=0,001$ ) und Ankylosen ( $p=0,005$ ). Auch Ankylosen an der Wirbelsäule waren häufiger ( $p=0,002$ ) bei Patienten mit einer AS. 60% aller Patienten wiesen aktive Entzündungen an extraaxialen Lokalisationen auf, mit den Hauptlokalisationen an den Kniegelenken, Sprunggelenken und Hüftgelenken – ohne signifikante Unterschiede für beide Gruppen.

In dieser Studie zeigte sich eine hohe Robustheit der Berliner Ganzkörper-Scoring-Methode belegt durch hohe Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) für die semiquantitative Beurteilung von aktiven entzündlichen Veränderungen an den SIG (ICC 0,96) und der Wirbelsäule (ICC 0,93). Chronische Veränderungen zeigten ähnlich gute Werte (ICC Werte 0,75 bis 0,97) der Übereinstimmung.

Damit erwies sich der Berlin Score als geeignet, die Ausbreitung der entzündlichen Veränderungen der SpA zu quantifizieren.

**Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, Rudwaleit M, Freundlich B, Hamm B, Hermann KG.

Annals of the Rheumatic Diseases 2013 Jun;72(6):967-73.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201545>



**Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, Rudwaleit M, Freundlich B, Hamm B, Hermann KG.

Annals of the Rheumatic Diseases 2013 Jun;72(6):967-73.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201545>

**Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, Rudwaleit M, Freundlich B, Hamm B, Hermann KG.

Annals of the Rheumatic Diseases 2013 Jun;72(6):967-73.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201545>

**Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, Rudwaleit M, Freundlich B, Hamm B, Hermann KG.

Annals of the Rheumatic Diseases 2013 Jun;72(6):967-73.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201545>

**Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, Rudwaleit M, Freundlich B, Hamm B, Hermann KG.

Annals of the Rheumatic Diseases 2013 Jun;72(6):967-73.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201545>

**Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, Rudwaleit M, Freundlich B, Hamm B, Hermann KG.

Annals of the Rheumatic Diseases 2013 Jun;72(6):967-73.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201545>

**Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, Rudwaleit M, Freundlich B, Hamm B, Hermann KG.

Annals of the Rheumatic Diseases 2013 Jun;72(6):967-73.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201545>

### 3.2.2 Verlaufsbeurteilung unter Therapie mit Tumornekrosefaktor-Alpha-Inhibitoren.

#### Publikation 3

Song IH, **Althoff CE**, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, Weiß A, Djacenko S, Burmester GR, Bohl-Bühler M, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J  
**Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial.**

Annals of the Rheumatic Diseases 2012 Jul;71(7):1212-5.

Die Patienten (n=76) der prospektiv randomisiert kontrollierten ESTHER Studie wurden zu drei Zeitpunkten - vor Beginn der Therapie sowie nach 48 und nach 108 Wochen - klinisch und mit einem 1,5 Tesla Ganzkörper-MRT untersucht.

Die klinische Evaluation der Spondyloarthritis erfolgte mit dem BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) und dem BASMI. Zur Evaluation aktiv entzündlicher Veränderungen (Arthritis, Synovitis und Enthesitis) dienten T1-gewichtete TSE und STIR Sequenzen. Die Veränderungen am Achsenskelett wurden verblindet nach dem Berlin Score von 2 Untersuchern analysiert. Die periphere Enthesitis wurde erneut im Konsensus beurteilt.

Der Verlauf der entzündlichen Veränderungen unter Etanercept- (n=40) und Sulfasalazintherapie (n=36) wurde miteinander verglichen. Zeigten die Patienten nach 48 Wochen Therapie eine Remission nach ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) und nach MRT Kriterien, wurden sie im Anschluss alle 6 Wochen erneut klinisch untersucht. Bei erneutem Aufflammen der Erkrankung (,flare') wurde dann erneut 1 Jahr mit Etanercept behandelt.

Nach 48 Wochen zeigte sich unter Etanercepttherapie sowohl klinisch als auch in der MRT signifikant häufiger eine Remission als in der Sulfasalazingruppe (33% vs 11%, p=0.03). Der Anteil an Patienten mit einem erneuten Aufflammen der Erkrankung

zwischen Etanercept und Sulfasalazin im weiteren Verlauf der Studie war jedoch nicht signifikant unterschiedlich (69% vs 75%).

Die Berliner Ganzkörper-Scoring-Methode erwies sich weiterhin als robuste Methode zur Beurteilung von aktiven entzündlichen Veränderungen der SpA mit hohen ICC Werten für die Wirbelsäule (0,956 Baseline, 0,848 nach 48 Wochen und 0,866 nach 108 Wochen) und das SIG (0.953 Baseline, 0.842 nach 48 Wochen und 0,846 nach 108 Wochen).

Damit konnte in der MRT im Verlauf das unterschiedliche Ansprechen der Therapien der SpA mit Sulfasalazin und TNF- $\alpha$  Blockern objektiv visualisiert werden.



**Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial.**

Song IH, **Althoff CE**, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, Weiß A, Djacenko S, Burmester GR, Bohl-Bühler M, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J  
Annals of the Rheumatic Diseases 2012 Jul;71(7):1212-5.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201010>

**Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial.**

Song IH, **Althoff CE**, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, Weiß A, Djacenko S, Burmester GR, Bohl-Bühler M, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J  
Annals of the Rheumatic Diseases 2012 Jul;71(7):1212-5.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201010>

**Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial.**

Song IH, **Althoff CE**, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, Weiß A, Djacenko S, Burmester GR, Bohl-Bühler M, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J  
Annals of the Rheumatic Diseases 2012 Jul;71(7):1212-5.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201010>

**Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial.**

Song IH, **Althoff CE**, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, Weiß A, Djacenko S, Burmester GR, Bohl-Bühler M, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J  
Annals of the Rheumatic Diseases 2012 Jul;71(7):1212-5.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201010>

### 3.2.3 Verlaufsbeurteilung der Enthesitis in der MRT im Vergleich zur körperlichen Untersuchung

#### Publikation 4

**Althoff CE**, Sieper J, Song I-H, Weiß A, Listing J, Diekhoff T, Haibel H, Hamm B, Hermann KG

Comparison of Clinical Examination versus Whole-body Magnetic Resonance Imaging of Enthesitis in Patients with Early Axial Spondyloarthritis during 3 Years of Continuous Etanercept Treatment.

Journal of Rheumatology 2016 Mar; 43(3):618-24.

Anhand einer Longitudinalanalyse von 41 Patienten der ESTHER-Studie, die über 3 Jahre kontinuierlich mit Etanercept behandelt wurden, verglichen wir die Ergebnisse der standardisierten körperlichen Untersuchung (modifizierter Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) mit den Ergebnissen einer ebenso standardisierten Ganzkörper-MRT Auswertung.

Die Häufigkeit und der Verlauf aktiver Enthesitiden an der vorderen Brustwand, dem Becken, den Kniegelenken und an den Füßen wurden zu drei Zeitpunkten ausgewertet. Als Beurteilung für das Ausmaß der Therapieeffekte diente die Standardisierung der Mittelwertsdifferenzen (SRM): 0-0,2 (kein Effekt), 0,2-0,5 (geringer Effekt), 0,5-0,8 (moderater Effekt) und >0,8 (starker Effekt).

Beide Verfahren konnten eine dauerhafte Reduktion von peripheren Enthesitiden unter Therapie mit dem TNF- $\alpha$ -Blocker Etanercept nachweisen. Insgesamt wurde eine Enthesitis häufiger mit der klinischen Untersuchung diagnostiziert (57%) als mit der MRT (21%). Die häufigsten Lokalisationen waren die vordere Brustwand und die Beckenregion.

Die klinische Untersuchung fand moderate positive Effekte der Therapie (SRM 0,55) nach zwei Jahren und geringe Effekte nach 3 Jahren (SRM 0,47). Die Ganzkörper-MRT fand geringe Effekte sowohl nach zwei (SRM 0,34) als auch nach drei Jahren (SRM 0,28).

Gemeinsamkeiten beider Methoden zeigten sich in der Baselineuntersuchung durch eine positive Korrelation an der vorderen Brustwand ( $p=0.001$ ) und am Becken ( $p=0.0001$ ). An der unteren Extremität (Knie und Fuß) und im Verlauf unter Therapie konnte jedoch keine positive Korrelation beider Methoden beobachtet werden. Bei sinkender Entzündungsaktivität nimmt insgesamt die Vergleichbarkeit der beiden Methode ab. Die MRT bietet im Vergleich zur klinischen Untersuchung den Vorteil der Verblindung und ist als Verlaufsbeurteilung daher gut objektivierbar.

**Comparison of Clinical Examination versus Whole-body Magnetic Resonance Imaging of Enthesitis in Patients with Early Axial Spondyloarthritis during 3 Years of Continuous Etanercept Treatment.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song I-H, Weiß A, Listing J, Diekhoff T, Haibel H, Hamm B, Hermann KG

Journal of Rheumatology 2016 Mar; 43(3):618-24.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.3899/jrheum.150659>

**Comparison of Clinical Examination versus Whole-body Magnetic Resonance Imaging of Enthesitis in Patients with Early Axial Spondyloarthritis during 3 Years of Continuous Etanercept Treatment.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song I-H, Weiß A, Listing J, Diekhoff T, Haibel H, Hamm B, Hermann KG

Journal of Rheumatology 2016 Mar; 43(3):618-24.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.3899/jrheum.150659>



**Comparison of Clinical Examination versus Whole-body Magnetic Resonance Imaging of Enthesitis in Patients with Early Axial Spondyloarthritis during 3 Years of Continuous Etanercept Treatment.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song I-H, Weiß A, Listing J, Diekhoff T, Haibel H, Hamm B, Hermann KG

Journal of Rheumatology 2016 Mar; 43(3):618-24.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.3899/jrheum.150659>

**Comparison of Clinical Examination versus Whole-body Magnetic Resonance Imaging of Enthesitis in Patients with Early Axial Spondyloarthritis during 3 Years of Continuous Etanercept Treatment.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song I-H, Weiß A, Listing J, Diekhoff T, Haibel H, Hamm B, Hermann KG

Journal of Rheumatology 2016 Mar; 43(3):618-24.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.3899/jrheum.150659>

**Comparison of Clinical Examination versus Whole-body Magnetic Resonance Imaging of Enthesitis in Patients with Early Axial Spondyloarthritis during 3 Years of Continuous Etanercept Treatment.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song I-H, Weiß A, Listing J, Diekhoff T, Haibel H, Hamm B, Hermann KG

Journal of Rheumatology 2016 Mar; 43(3):618-24.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.3899/jrheum.150659>

**Comparison of Clinical Examination versus Whole-body Magnetic Resonance Imaging of Enthesitis in Patients with Early Axial Spondyloarthritis during 3 Years of Continuous Etanercept Treatment.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song I-H, Weiß A, Listing J, Diekhoff T, Haibel H, Hamm B, Hermann KG

Journal of Rheumatology 2016 Mar; 43(3):618-24.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.3899/jrheum.150659>

**Comparison of Clinical Examination versus Whole-body Magnetic Resonance Imaging of Enthesitis in Patients with Early Axial Spondyloarthritis during 3 Years of Continuous Etanercept Treatment.**

**Althoff CE**, Sieper J, Song I-H, Weiß A, Listing J, Diekhoff T, Haibel H, Hamm B, Hermann KG

Journal of Rheumatology 2016 Mar; 43(3):618-24.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.3899/jrheum.150659>

### 3.3 Interventionellradiologische Therapie der aktiven Sakroiliitis

#### Publikation 5

**Althoff CE**, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia SR, Eshed I, Diekhoff T, Hamm B, Hermann KG

CT-Guided Corticosteroid Injection of the Sacroiliac Joints: Quality Assurance and Standardized Prospective Evaluation of Longterm Effectiveness over six Months. *Clinical Rheumatology* 2015 Jun; 34(6):1079-84.

Im Rahmen dieser Studie wurden 29 Patienten mit einer axialen Spondyloarthritis und einer aktiven Sakroiliitis durch perkutane, langzeitwirksame Kortikoidinjektionen in die Sakroiliakalgelenke behandelt. In 76% der Fälle (n=22) erfolgte mit der CT eine intraartikuläre Injektion in die SIG. 7 Patienten (24%) wurden durch eine extraartikuläre Injektion behandelt. Die Patienten wurden mittels Fragebogen und Telefoninterviews in der posttherapeutischen Periode über 6 Monaten beobachtet.

Die intraartikuläre Nadelposition ist ein wichtiger Prädiktor des Therapieerfolges. Bei den intraartikulär behandelten Patienten sank das durchschnittliche Schmerzmaß signifikant auf der visuell analogen Skala (VAS) von 7,3 ( $\pm 1.9$  Standardabweichung) nach einer Woche auf einen Wert von 3,9 ( $\pm 3,4$ ;  $p < 0,01$ ) und verblieb nach einem Monat auf einem Niveau von 3,9 ( $\pm 3,4$ ;  $p < 0,01$ ). Das Ausmaß der Schmerzen wurde nach 3 Monaten mit einem durchschnittlichen Wert von 4,2 ( $\pm 3,3$ ;  $p < 0,01$ ) angegeben und nach 6 Monaten mit 5,2 ( $\pm 2,9$ ;  $p = 0,02$ ).

79% der Gesamtzahl der Patienten würden die Intervention wieder durchführen lassen. Das Verfahren konnte bei allen Patienten ohne relevante unerwünschte Nebenwirkungen durchgeführt werden. Eine extraartikuläre Nadelposition bewirkte nur bei einem von sieben Patienten eine signifikante Schmerzreduktion, die über 1 Monat anhielt.

Die Kortikoidinjektion ist daher bei intraartikulärer Nadellage in der Behandlung der aktiven Sakroiliitis als Langzeitverfahren zur lokalen Schmerzlinderung gut geeignet und sollte mit der optimalen Technik zur Visualisierung der Nadelspitze durchgeführt werden.

**CT-Guided Corticosteroid injection of the Sacroiliac Joints: Quality Assurance and Standardized Prospective Evaluation of Longterm Effectiveness over six Months.**

**Althoff CE**, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia SR, Eshed I, Diekhoff T, Hamm B, Hermann KG

Clinical Rheumatology 2015 Jun;34(6):1079-84.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.1007/s10067-015-2937-7>

**CT-Guided Corticosteroid injection of the Sacroiliac Joints: Quality Assurance and Standardized Prospective Evaluation of Longterm Effectiveness over six Months.**

**Althoff CE**, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia SR, Eshed I, Diekhoff T, Hamm B, Hermann KG

Clinical Rheumatology 2015 Jun;34(6):1079-84.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.1007/s10067-015-2937-7>



**CT-Guided Corticosteroid injection of the Sacroiliac Joints: Quality Assurance and Standardized Prospective Evaluation of Longterm Effectiveness over six Months.**

**Althoff CE**, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia SR, Eshed I, Diekhoff T, Hamm B, Hermann KG

Clinical Rheumatology 2015 Jun;34(6):1079-84.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.1007/s10067-015-2937-7>

**CT-Guided Corticosteroid injection of the Sacroiliac Joints: Quality Assurance and Standardized Prospective Evaluation of Longterm Effectiveness over six Months.**

**Althoff CE**, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia SR, Eshed I, Diekhoff T, Hamm B, Hermann KG

Clinical Rheumatology 2015 Jun;34(6):1079-84.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.1007/s10067-015-2937-7>

**CT-Guided Corticosteroid injection of the Sacroiliac Joints: Quality Assurance and Standardized Prospective Evaluation of Longterm Effectiveness over six Months.**

**Althoff CE**, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia SR, Eshed I, Diekhoff T, Hamm B, Hermann KG

Clinical Rheumatology 2015 Jun;34(6):1079-84.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.1007/s10067-015-2937-7>

**CT-Guided Corticosteroid injection of the Sacroiliac Joints: Quality Assurance and Standardized Prospective Evaluation of Longterm Effectiveness over six Months.**

**Althoff CE**, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia SR, Eshed I, Diekhoff T, Hamm B, Hermann KG

Clinical Rheumatology 2015 Jun;34(6):1079-84.

**Copyright-Hinweis:**

**Aus lizenzrechtlichen Gründen kann der Artikel nicht online zur Verfügung gestellt werden. Bitte bemühen Sie die papiergebundene Version oder prüfen Sie online, ob Sie Zugriff auf den Volltext des Artikels haben:**

<https://doi.org/10.1007/s10067-015-2937-7>

## 4 Diskussion

Die Magnetresonanztomographie nimmt in der Visualisierung der axialen und peripheren Manifestationen der SpA eine zentrale Rolle ein. Bis 2009 basierte die Diagnose der ankylosierenden Spondylitis primär auf der klinischen Untersuchung und dem Nachweis struktureller Veränderungen der Sakroiliakgelenke im konventionellen Röntgenbild (3, 45). Durch die neuen Klassifikationskriterien der ASAS-Gruppe (2, 4) rückten auch Patienten mit frühen Verlaufsformen in den Fokus und die sogenannte nicht-radiographische axiale SpA (nr-axSpA) wurde als frühes Stadium der ankylosierenden Spondylitis (AS) definiert. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist besonders geeignet, die Frühformen und aktive Entzündungsstadien darzustellen (46, 47). Entzündliche Veränderungen an der Wirbelsäule, den Sakroiliakgelenken, den peripheren Gelenken oder an extraartikulären Weichteilstrukturen wie Sehnenansätzen (Enthesen) können mit hoher Sensitivität detektiert werden (32, 48). Zusätzlich können mit der MRT strukturelle Veränderungen wie lokale Fettakkumulationen, Knochenneubildungen (Syndesmophyten und Ankylosen) und Erosionen sichtbar gemacht werden. Aufgrund der Entwicklung hochwirksamer Medikamente wie TNF- $\alpha$ -Inhibitoren entwickelte sich der Bedarf, auch Frühformen und Therapieeffekte auf die entzündlichen Veränderungen beobachten und quantifizieren zu können (22, 49). Durch die Häufigkeit der Spondyloarthritis mit über 1 Millionen Patienten alleine in Deutschland (50) ist die Evaluation moderner Bildgebung und die Möglichkeiten minimalinvasiver Therapien von großer klinischer Bedeutung.

Im Rahmen dieser Habilitation wurden daher folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Ist Kontrastmittel zur sicheren Diagnostik der aktiven Veränderungen der Sakroiliitis in der MRT notwendig?
2. Welche Rolle spielt die Ganzkörper-MRT bei der Ausbreitungsdiagnostik entzündlicher Veränderungen der Spondyloarthritis?
3. Wie verhalten sich die entzündlichen Veränderungen der Spondyloarthritis unter der Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren im Vergleich zur Standardtherapie mit Sulfasalazin?

4. Wie verhält sich die Enthesitis in der Ganzkörper-MRT unter medikamentöser Therapie im Vergleich zur klinischen Untersuchung?
5. Ist die intraartikuläre Injektion ein wichtiger Prädiktor für den Langzeiterfolg einer lokalen Injektionstherapie bei der aktiven Sakroiliitis?

Es konnte gezeigt werden, dass auch ohne Kontrastmittel allein durch short-tau-inversion-recovery (STIR) Sequenzen eine sichere Diagnose der aktiven Sakroiliitis gestellt werden kann (**Publikation 1**). Diese Erkenntnisse wurden von der ASAS-Gesellschaft aufgegriffen und die „aktive Sakroiliitis“ allein auf Basis von nativen T1- und STIR-Sequenzen definiert (28, 51). Kontrastmittel hat keinen positiven Einfluss auf die Detektion des Knochenmarködems, dem Hauptindikator der Sakroiliitis, jedoch auf die Detektion einer Kapsulitis und der Synovitis, einem weiteren Befundmuster der Sakroiliitis. Kontrastmittel findet insbesondere in der Detektion der pelvinen Enthesitis (52) und der Darstellung von Kapsulitis und Synovitis seinen Einsatz. Zudem gestattet die kontrastverstärkte T1-gewichtete, fettgesättigte Sequenz den Ausschluss der SpA mit höherer diagnostischer Sicherheit (**Publikation 1**), was insbesondere bei unklaren multilokulären Schmerzsyndromen eine Rolle spielt.

Bei klinischen Verlaufsstudien und bekannter Diagnose kann bei Verwendung von Summenscores zur Evaluierung der aktiven Sakroiliitis auf Kontrastmittel verzichtet werden. Dieses Ergebnis wurde in einer aktuellen Studie von Weiss et al. bei einem jüngeren Patientengut mit SpA unter Anwendung der ASAS-Kriterien bestätigt (53). Hermann et al. konnten anhand eines Kollektivs von Patienten mit SpA nachweisen, dass bei klinischen Studien auch für das Knochenmarködem als Zeichen der aktiven entzündlichen Veränderungen an der Wirbelsäule kontrastmittelgestützte T1-TSE-Sequenzen keinen signifikanten Zusatzgewinn im Vergleich zur STIR-Sequenz leisten (54). Dies kann die Planung und Rekrutierung von Patienten zukünftiger klinischer Studien zur Evaluierung der SpA vereinfachen, da auf die Gabe von Kontrastmittel mit seinen möglichen Nebenwirkungen verzichtet werden kann (55, 56).

Die ESTHER-Studie ist ein wichtiger Baustein zum besseren Verständnis der Spondyloarthritis. In enger Kooperation zwischen Rheumatologie und Radiologie

konnte hier eine klinische, serologische und bildgebende Longitudinalanalyse von 75 Patienten durchgeführt werden. Alle Patienten wiesen bei Studieneinschluss eine Erkrankungsdauer von unter 5 Jahren auf. Durch die Radiologie der Charité erfolgten dabei die Durchführung und Evaluation der Ganzkörper-MRT-Untersuchungen zu mehreren Zeitpunkten.

Durch die Entwicklung der Multikanaltechnologie, die gleichzeitige Verwendung von mehreren Spulen und die Einführung der parallelen Bildgebung bei Feldstärken von 1,5 und 3 Tesla können Patienten mit Ganzkörper-MRT innerhalb von 40-60 Minuten ohne Reposition untersucht werden. Sowohl in der Frühphase der Erkrankung als auch in den fortgeschrittenen Phasen einer AS zeigen Patienten häufig multilokuläre und asymmetrische Veränderungen (13, 57). Aufgrund der zunehmenden Verfügbarkeit der Methode wird die GK-MRT auch zur Detektion und Charakterisierung anderer Erkrankungen eingesetzt, die ebenfalls durch einen multilokulären oder diffusen Befall des Knochens und der umgebenden Strukturen gekennzeichnet sind (58-62).

Im klinischen Alltag werden Patienten mit multiplen Krankheitsmanifestationen in mehreren separaten Untersuchungen in der MRT evaluiert. In der klinischen Praxis wird aufgrund von Budgetlimitierungen häufig darauf verzichtet und nur die klinisch im Vordergrund stehende Lokalisation untersucht. Eine Ganzkörperuntersuchung dauert ca. 15 Minuten länger als eine übliche Gelenk-MRT und ist damit für den Patienten nur unwesentlich belastender (49). Die konstante Weiterentwicklung der Geräte und Spulentechnologie wird die Zeitlimitation in der Zukunft in den Hintergrund treten lassen, schon heute werden verkürzte Ganzkörperprotokolle mit 20 Minuten Dauer evaluiert (63). Eine GK-MRT steigert die Kosten im Vergleich zu einem konventionellen MRT ca. um den Faktor 1,4. Auch außerhalb von Studien kann dies schon bei zwei separaten Untersuchungsorten kosteneffektiv sein (20).

Die Ganzkörper-MRT ist geeignet zur Darstellung sowohl aktiver als auch chronischer Veränderungen bei den frühen Manifestationen der axialen SpA (32, 64). Im Rahmen unserer Studie zeigten Patienten mit einer manifesten AS signifikant häufiger Ankylosen an den SIG und an der Wirbelsäule sowie aktive periphere Enthesitiden und Arthritiden als Patienten mit einer nicht-radiographischen axialen

SpA. Die Veränderungen ließen sich zuverlässig mit den von uns angewandten MRT-Scoringmethoden evaluieren (**Publikation 2**). Die Methode hat sich als robust im Inter- und Intra-Readervergleich erwiesen.

Die MRT wird zunehmend für die Therapiekontrolle und Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit Spondyloarthritis und anderen rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt (32, 33, 49, 65). Durch die objektive Einschätzung von Entzündungsausmaß und strukturellen Veränderungen hat sie das Verständnis der Erkrankung eluzidiert und neue Erkenntnisse zur Pathogenese und zur Abfolge des Therapieansprechens verschiedener medikamentöser Therapien erbracht. Wir konnten auch in der MRT zeigen, dass der Anteil an Patienten mit kompletter klinischer Remission nach einem Jahr Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren signifikant höher war als bei der Therapie mit Sulfasalazin, jedoch konnte Etanercept bei Absetzen der Medikation ein Aufflammen der Erkrankung nicht dauerhafter unterdrücken (**siehe Publikation 3**). Die Immunmodulation scheint also zwar die Entzündung effektiv zu unterdrücken, kann aber die entgleiste Immunantwort nicht dauerhaft verändern. Verbesserte Screening-Programme sollten daher entwickelt werden, um zu prüfen, ob eine noch frühere Medikation als in unserer Studie die Erkrankung dauerhaft eindämmen könnte (7, 66). Da auch B-Zellen in dem Entzündungsprozess der SpA eine Rolle spielen (26), könnte auch die Kombination mit anderen monoklonalen Antikörpern (z.B. Rituximab) in ausgesuchten Fällen eine Option darstellen (67).

In Studien anderer Arbeitsgruppen wurden im Vergleich zur ESTHER-Studie abgewandelte Sequenzprotokolle der Ganzkörper-MRT zur Darstellung der Veränderungen bei SpA angewandt. Teilweise wurden auch T1-gewichtete Sequenzen mit Fettsuppression in Kombination mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln angefertigt (48, 49, 65). Insbesondere bei der Evaluation der peripheren Manifestationen kann die Einschätzung der entzündlichen Veränderungen durch eine Kontrastmittelgabe erleichtert werden. Jedoch finden sich bei Kontrastmittelgestützten Sequenzen auch in Vergleichskohorten mit gesunden Patienten häufig Veränderungen an den Enthesen, die bildmorphologisch Entzündungen gleichen, so dass diese Sequenzen auch die Gefahr der Überdiagnose durch falsch positive Befunde bergen (65). Für Studienprotokolle hat



sich die STIR-Technik zur Evaluation der aktiven Veränderungen der SpA unserer Auffassung nach bewährt.

Die Reduktion der Aktivität der peripheren Enthesitis bei Patienten mit SpA unter medikamentöser Therapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern lässt sich sowohl mit der klinischen Untersuchung als auch mit der Ganzkörper-MRT nachweisen (Publikation 4). In unserem Patientengut war in der Baselineuntersuchung der modifizierte MASES (Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) als klinischer Parameter sensitiver für die Diagnose einer Enthesitis als die MRT. Beide Methoden zeigten unter Einbeziehung der Standardized response means (SRM) jedoch eine vergleichbare Reduktion der Aktivität der Enthesitis bei kontinuierlicher Therapie mit Etanercept über zwei und drei Jahre. Das sind wichtige Erkenntnisse für die Behandlung der SpA mit TNF- $\alpha$ -Blockern. Eine sichere Zuordnung in der Verlaufskontrolle mit beiden Methoden gelingt nur an den Hauptlokalisationen wie dem Becken und der vorderen Brustwand. Je höher das Ausmaß der Entzündung bei den Patienten, desto besser haben beide Verfahren übereingestimmt. Da die MRT im Gegensatz zur klinischen Untersuchung einfacher zu verblinden ist, bietet sich im Rahmen einer klinischen Studie die MRT zur Verlaufskontrolle der Spondyloarthritis an.

Zu beachten ist, dass das Konzept der „Ganzkörper-MRT“ nicht zu verallgemeinern ist. Die Untersuchungsmatrix der Ganzkörper-MRT ist nicht immer dieselbe, wie in unserer Arbeitsgruppe, die auch die untere Extremität mit in die Untersuchung einbezieht. Weber et al. untersuchten die unteren Extremität bei ihren Ganzkörper-MRT-Protokollen nicht, fertigten jedoch zusätzliche sagittale Sequenzen über die vordere Brustwand an (68), um diese genauer beurteilen zu können. Um die Untersuchungszeiten in einem angemessenen Rahmen zu halten wurden so unterschiedliche Schwerpunkte der GK-MRT gesetzt (32, 33, 49, 69). In dem von uns in der Charité angewendeten Sequenzprotokoll waren die Schultergelenke durch regelmäßige Spulenartefakte und eine nicht-homogene Fettsättigung zu häufig nicht sicher auswertbar, um eine belastbare Bewertung vorzunehmen. Auch in anderen Studien konnten einzelne Gelenkregionen der oberen Extremität nur inkonstant sicher bewertet werden (33). Da die Ellenbogengelenke häufig außerhalb des *field of views* sind, ist die sichere Auswertung dieser Gelenke ebenfalls schwierig bis

unmöglich. Auf diese Limitationen der Methode Ganzkörper-MRT weisen auch andere Arbeitsgruppen hin (49, 65, 70, 71). Eine Optimierung der Auflösung an den peripheren Gelenken durch Weiterentwicklungen der heutigen Spulentechnologie könnte in der Zukunft die Beurteilung von Händen und distalen Fußgelenken verbessern und damit insgesamt die Zuverlässigkeit bei der Auswertung der peripheren Manifestationen erhöhen.

Die Ganzkörper-MRT hat schon jetzt ein signifikantes Potential zur Darstellung des Entzündungsmaßes der SpA. Unter Einbezug der Ergebnisse der ESTHER-Studie arbeitet eine Arbeitsgruppe der internationalen OMRAC T Konsensusgruppe (Outcome Measures in Rheumatology) an ersten Schritten zur internationalen Standardisierung der Ganzkörper-MRT und einem allgemeingültigen Score für das Ausmaß der Entzündung bei rheumatologischen Erkrankungen (72). Dies erfolgt analog zu Arbeiten zur Evaluierung der typischen Veränderungen der rheumatoiden Arthritis in der MRT (73, 74).

Die aktive Sakroiliitis kann bei intraartikulärer Nadelposition durch perkutane Kortikoidinfiltrationen der Sakroiliakalgelenke über einen längeren Zeitraum eine signifikante Reduktion der Schmerzen bewirken. Extra- oder paraartikuläre Infiltrationen der SIG zeigen keine signifikante Wirkung und sollten auf ankylosierte Gelenke oder eine periartikuläre Enthesitis beschränkt bleiben (**Publikation 5**). Die exakte intraartikuläre Nadelposition ist damit ein starker Prädiktor für den Erfolg der Therapie. Extraartikuläre Injektionen sollten daher vermieden werden, auch auf nicht bildgesteuerte Verfahren sollte ebenfalls verzichtet werden, da hier eine extraartikuläre Nadellage wahrscheinlicher ist.

Grundlage einer interventionell-radiologischen Behandlung ist die rheumatologische Abklärung des Patienten und die klinische Untersuchung in Verbindung mit einer geeigneten prätherapeutischen Bildgebung (75). Die Magnetresonanztomographie stellt derzeit die zuverlässigste bildgebende Modalität zur Darstellung der Iliosakralgelenke dar. Die CT ist neben der MRT und dem Ultraschall eine weit verbreitete Technik zur Bildsteuerung für die Behandlung der Sakroiliitis (76-78). Langwirksame Kortikoidlösungen sind die am häufigsten verwendeten Substanzen zur lokalen Therapie der Sakroiliitis, oft in Kombination mit einem Lokalanästhetikum.

Neuere Studien untersuchten die lokale Wirksamkeit von verschiedenen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (79, 80) und wiesen eine ähnliche Wirkdauer nach. Durch die sehr hohen Kosten (ca. Faktor 100) dieser Medikamente wären randomisierte Studien zum Langzeiteffekt oder einer potentiellen Überlegenheit in der Schmerzreduktion dieser Substanzklasse sinnvoll. In der Literatur fehlen zusätzlich randomisierte Studien zur Untersuchung der Effektivität der Sakroiliakalinjektion im Vergleich zu den neuen systemisch-medikamentösen Therapiekonzepten.

Die durchgeführten und hier zusammengefassten Studien wurden alle sorgfältig geplant und prospektiv durchgeführt. Jedoch müssen einige Limitationen berücksichtigt werden. Bei der Untersuchung zum Einfluss gadoliniumhaltigen Kontrastmittels auf die Diagnostik der Sakroiliitis (Publikation 1) als wichtige Vorarbeit für die Planung der ESTHER-Studie wurde lediglich eine retrospektive Analyse von 46 Patienten durchgeführt. Die ESTHER-Studie war initial als Vergleich zwischen der Behandlung der SpA mit Sulfasalazin und Etanercept geplant worden. Nur ein Teil der Patienten wurde über drei Jahre mit Etanercept behandelt, so konnten nur bei einem gewissen Teil der Patienten die peripheren Manifestationen der Enthesitis der SpA unter kontinuierlicher TNF- $\alpha$ -Blocker-Therapie bewertet werden (Publikation 4). Die Patientenanzahl bei Publikation 5 ist mit 29 Patienten nur sehr klein. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass es prinzipiell sehr schwierig ist Patienten über 6 Monate telefonisch über Ihren Krankheitsverlauf zu monitoren.

## 5 Zusammenfassung und klinische Implikationen

Die Spondyloarthritis ist neben der rheumatoiden Arthritis in Deutschland die häufigste Erkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis. Die Radiologie spielt hier bei der Diagnostik dieser Erkrankung eine zentrale Rolle. Die Magnetresonanztomographie hat durch die Weiterentwicklung neuer Sequenzen und ausgereifter Spulentechnik die Untersuchungszeit verringert und eine hohe räumliche Auflösung erreicht. In dieser Habilitationsschrift wurden die exzellenten Möglichkeiten der Ganzkörper-MRT als Mittel zur Visualisierung der axialen und nicht-axialen Manifestationen der SpA nachgewiesen.

Aktive und chronisch-entzündliche Veränderungen an den SIG, der Wirbelsäule sowie aktive Veränderungen der peripheren Gelenke und Enthesen können mit der MRT sicher dargestellt werden. Anhand von 105 Patienten konnte nachgewiesen werden, dass im Rahmen von Studien für die Beurteilung der aktiven Sakroiliitis auf gadoliniumhaltige Kontrastmittel verzichtet werden sollte. Die kontrastmittellose STIR-Technik bestimmt das Ausmaß der Entzündung sicher und reproduzierbar mit dem Hermann/Bollow-Score mit einem hohen Intraclass correlation coefficient (ICC) von 0,86-0,91.

Durch die Ganzkörper-MRT Untersuchung von 76 Patienten als Teil einer prospektiv randomisierten Multicenter-Studie über 108 Wochen konnte nachgewiesen werden, dass die GK-MRT hervorragend bei Patienten mit SpA einsetzbar ist. Sie dient der Ausbreitungsdiagnostik aktiver und chronisch-entzündlicher Veränderungen an der Wirbelsäule und am SIG und zeigt dabei eine hohe Interreader-Übereinstimmung. Die MRT ist darüber hinaus zur objektiven Verlaufsbeobachtung und Quantifizierung entzündlicher Prozesse und zum Vergleich des Effektes von Medikamentenstudien geeignet. Die MRT konnte nachweisen, dass durch die Therapie mit dem TNF- $\alpha$ -Blocker Etanercept die Entzündung signifikant effektiver unterdrückt wird als mit der Gabe von Sulfasalazin ohne allerdings nach Absetzen der Therapie dauerhafter eine Remission zu erreichen.

Die Ganzkörper-MRT und eine standardisierte klinische Untersuchung (modifizierter Maastricht-Enthesitis-Score) zeigen in einer Subpopulation von 41 Patienten beide eine signifikante Reduktion der peripheren Enthesitis nach 2 und 3 Jahren Therapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern. Eine Korrelation zeigen beide Verfahren allerdings nur in der Baselineuntersuchung am Becken und an der vorderen Brustwand. Diese Lokalisationen der Enthesitis zeigten das höchste Ausmaß der Entzündungen. Die Ganzkörper-MRT ist von den beiden Verfahren zu bevorzugen, da es den Vorteil einer unkomplizierten Verblindung bietet.

Zur besseren internationalen Vergleichbarkeit der Diagnostik und Evaluation unterschiedlicher Therapien wird zur Beurteilung der Gelenke und Enthesen bei rheumatologischen Erkrankungen unter Einbeziehung der 76 Patienten dieser Habilitationsschrift ein international gültiger Ganzkörper-MRT-Entzündungsscore durch die OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) Gruppe erarbeitet. Die Ganzkörper-MRT trägt durch Ihre übersichtliche Darstellung dazu bei, die Krankheit und ihren Verlauf auch im klinischen Kontext besser zu verstehen und einzuordnen.

Die interventionell-radiologische Therapiemethode der Sakroiliakalgelenksinjektion mit langwirksamen Glukokortikoiden konnte im Rahmen dieser Habilitation als etablierte Methode zur lokalen Schmerzbehandlung von 29 Patienten mit SpA untersucht werden. Die CT mit ihrer schnellen Untersuchungszeit und hoher räumlicher Auflösung eignet sich hervorragend zur exakten Darstellung des SIG und zur interaktiven Führung der Nadelspitze. Die Schmerzbehandlung der aktiven Sakroiliitis kann effektiv und langfristig mit einer einzeitigen intraartikulären CT-gestützten Infiltrationen durchgeführt werden. Dabei konnte das Schmerzniveau über den gesamten Beobachtungszeitraum von 6 Monate um mindestens 40% reduziert werden. Ferner erwies sich eine paraartikuläre Injektionen für eine längere, signifikante Schmerzreduktion als ungeeignet. In Zusammenarbeit mit der Rheumatologie wäre als nächster Schritt der Vergleich der intraartikulären Injektionstherapie mit etablierten systemischen medikamentösen Therapien sinnvoll.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Braun J. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study: comment on the article by Braun et al. *Arthritis Rheum*; 2005;40:49-59.
2. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-6.
3. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
5. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
6. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):569-78.
7. Poddubnyy D, Vahldiek J, Spiller I, Buss B, Listing J, Rudwaleit M, et al. Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2452-60.
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2010;70(1):25-31.
9. Althoff C, Hermann K, Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis - current state of imaging including scoring methods. *Z Rheumatol*. 2006;65(8):688-99.
10. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1999;42(6):1232-45.
11. Barozzi L, Olivieri I, De Matteis M, Padula A, Pavlica P. Seronegative spondylarthropathies: imaging of spondylitis, enthesitis and dactylitis. *Eur J Radiol*. 1998;27(Suppl 1):S12-7.
12. van Onna M, van Tubergen A, Jurik AG, van der Heijde D, Landewe R. Natural course of bone marrow oedema on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year follow-up study. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(2):129-34.
13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):535-43.
14. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-32.

15. Godfrin B, Zabraniecki L, Lamboley V, Bertrand-Latour F, Sans N, Fournie B. Spondyloarthropathy with enthesal pain. A prospective study in 33 patients. *Joint Bone Spine*. 2004;71(6):557-62.
16. Boonen A, Brinkhuizen T, Landewe R, van der Heijde D, Severens JL. Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1123-8.
17. Giacomelli R, Gorla R, Trotta F, Tirri R, Grassi W, Bazzichi L, et al. Quality of life and unmet needs in patients with inflammatory arthropathies: results from the multicentre, observational RAPSODIA study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):792-7.
18. de Hooge M, van den Berg R, Navarro-Compan V, Reijnierse M, van Gaalen F, Fagerli K, et al. Patients with chronic back pain of short duration from the SPACE cohort: which MRI structural lesions in the sacroiliac joints and inflammatory and structural lesions in the spine are most specific for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2015.
19. Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, et al. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. *Ann Rheum Dis*. 2015.
20. Althoff CE, Appel H, Rudwaleit M, Sieper J, Eshed I, Hamm B, et al. Whole-body MRI as a new screening tool for detecting axial and peripheral manifestations of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):983-5.
21. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):815-22.
22. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff C, Listing J, Burmester G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):590-6.
23. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):39-47.
24. Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol*. 1995;34(11):1074-7.
25. D'Orazio F, Gregori LM, Gallucci M. Spine epidural and sacroiliac joints injections - when and how to perform. *Eur J Radiol*. 2015;84(5):777-82.
26. Peng J, Gong Y, Zhang Y, Wang D, Xiao Z. Immunohistological analysis of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6605.
27. Bollow M, Fischer T, Reisschauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(2):135-40.
28. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on Magnetic Resonance Imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis - a consensual approach by the ASAS/ OMERACT MRI Group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1520-7.

29. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):2011-24.
30. Lauenstein T, Goehde S, Herborn C, Goyen M, Oberhoff C, Debatin J, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology.* 2004;233(1):139-48.
31. Bertheau RC, Bamberg F, Lochner E, Findeisen HM, Parhofer KG, Kauczor HU, et al. Whole-Body MR Imaging Including Angiography: Predicting Recurrent Events in Diabetics. *Eur Radiol.* 2015.
32. Weckbach S, Schewe S, Michaely HJ, Steffinger D, Reiser MF, Glaser C. Whole-body MR imaging in psoriatic arthritis: Additional value for therapeutic decision making. *Eur J Radiol.* 2009.
33. Poggenborg RP, Eshed I, Ostergaard M, Sorensen IJ, Moller JM, Madsen OR, et al. Enthesitis in patients with psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects assessed by 'head-to-toe' whole-body MRI and clinical examination. *Ann Rheum Dis.* 2014.
34. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):946-54.
35. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582-91.
36. Baraliakos X, Landewe R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):730-4.
37. Fleiss JLaC, J. . The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational and Psychological Measurement.* 1973;33:613-9.
38. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.
39. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
40. van der Heijde D, Landewe R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):489-93.
41. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24.
42. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):47-53.
43. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2nd ed. New York: Hillsdale; 1988.



44. Fischer T, Biedermann T, Hermann KG, Diekmann F, Braun J, Hamm B, et al. Sacroiliitis in children with spondyloarthropathy: therapeutic effect of CT-Guided intra-articular corticosteroid injection. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 2003;175(6):814-21.
45. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218-27.
46. Bollow M, Braun J, König H, Schilling A, Wacker F, Seyrekbasan VF, et al. [Dynamic magnetic resonance tomography of the sacroiliac joint: diagnosis of the early stages of a sacroiliitis]. *Rontgenpraxis.* 1994;47(3):70-7.
47. Bollow M, Hermann KGA, Biedermann T, Sieper J, Schöntube M, Braun J. Very early spondyloarthritis: where the inflammation in the sacroiliac joints starts. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1644-6.
48. Weber U, Lambert RG, Rufibach K, Maksymowych WP, Hodler J, Zejden A, et al. Anterior chest wall inflammation by whole-body magnetic resonance imaging in patients with spondyloarthritis: lack of association between clinical and imaging findings in a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R3.
49. Karpitschka M, Godau-Kellner P, Kellner H, Horng A, Theisen D, Glaser C, et al. Assessment of therapeutic response in ankylosing spondylitis patients undergoing anti-tumour necrosis factor therapy by whole-body magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2013;23(7):1773-84.
50. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):58-67.
51. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
52. Klang E, Aharoni D, Hermann KG, Herman A, Rimon U, Shazar N, et al. Magnetic resonance imaging of pelvic entheses—a systematic comparison between short tau inversion recovery (STIR) and T1-weighted, contrast-enhanced, fat-saturated sequences. *Skeletal Radiol.* 2014.
53. Weiss PF, Xiao R, Biko DM, Chauvin NA. Sacroiliitis at diagnosis of juvenile spondyloarthritis assessed by radiography, magnetic resonance imaging, and clinical examination. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015.
54. Hermann KG, Landewe RB, Braun J, van der Heijde DM. Magnetic resonance imaging of inflammatory lesions in the spine in ankylosing spondylitis clinical trials: is paramagnetic contrast medium necessary? *J Rheumatol.* 2005;32(10):2056-60.
55. Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2013;23(2):307-18.
56. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology.* 2015;275(3):772-82.
57. Ribbens C, Vastesaeger N, Brasseur J, DeVlam K, Boonen A, Leenaerts J, et al. An epidemiological cross-sectional study of ankylosing spondylitis in Belgium: The ASPECT cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;65 (suppl II):539.

58. Lecouvet FE, Michoux N, Nzeusseu Toukap A, Larbi A, Berg BV, Malghem J, et al. The Increasing Spectrum of Indications of Whole-Body MRI Beyond Oncology: Imaging Answers to Clinical Needs. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015;19(4):348-62.
59. Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD, Carrino JA, Horger MS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology.* 2009;252(3):842-51.
60. Schanz S, Henes J, Ulmer A, Kotter I, Fierlbeck G, Claussen CD, et al. Magnetic resonance imaging findings in patients with systemic sclerosis and musculoskeletal symptoms. *Eur Radiol.* 2013;23(1):212-21.
61. Castro TC, Lederman H, Terreri MT, Caldana WI, Kaste SC, Hilario MO. The use of joint-specific and whole-body MRI in osteonecrosis: a study in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Br J Radiol.* 2011;84(1003):621-8.
62. Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body imaging of bone marrow. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2009;13(2):120-33.
63. Huang ZG, Yang MX, Chen XL, Yan R, Chen H, Gao BX, et al. Value of whole-body magnetic resonance imaging for screening multifocal osteonecrosis in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Br J Radiol.* 2017:20160780.
64. Weber U, Hodler J, Kubik RA, Rufibach K, Lambert RG, Kissling RO, et al. Sensitivity and specificity of spinal inflammatory lesions assessed by whole-body magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis or recent-onset inflammatory back pain. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):900-8.
65. Poggenborg RP, Pedersen SJ, Eshed I, Sorensen IJ, Moller JM, Madsen OR, et al. Head-to-toe whole-body MRI in psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects: first steps towards global inflammation and damage scores of peripheral and axial joints. *Rheumatology (Oxford).* 2014.
66. Brandt HC, Spiller I, Song IH, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1479-84.
67. AlDhaheri F, Almeri T, Dwid N, Majdali A, Janoudi N, Almoallim H. Rituximab Can Induce Remission in a Patient with Ankylosing Spondylitis Who Failed Anti-TNF-alpha Agent. *Am J Case Rep.* 2017;18:143-7.
68. Weber U, Pfirrmann C, Kissling R, Hodler J, Zanetti M. Whole body MR imaging in ankylosing spondylitis: a descriptive pilot study in patients with suspected early and active confirmed ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:20.
69. Ostergaard M, Maksymowych WP, Pedersen SJ, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG. Structural lesions detected by magnetic resonance imaging in the spine of patients with spondyloarthritis - definitions, assessment system, and reference image set. *J Rheumatol Suppl.* 2009;84:18-34.
70. Jurik AG, Zejden A, Lambert RG, Rufibach K, Hodler J, Maksymowych WP, et al. Pitfalls in MR morphology of the sterno-costo-clavicular region using whole-body MRI. *Clin Radiol.* 2013;68(8):785-91.
71. Axelsen MB, Eshed I, Duer-Jensen A, Moller JM, Pedersen SJ, Ostergaard M. Whole-body MRI assessment of disease activity and structural damage in rheumatoid arthritis: first step towards an MRI joint count. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):845-53.
72. Ostergaard M, Eshed I, Althoff C, Poggenborg RP, T. D, R. L, et al. Whole-body MRI in inflammatory arthritis - Systematic literature review and first steps

- towards standardization and an OMERACT scoring system. *J Rheumatol.* 2017;in press.
73. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1385-6.
  74. Ostergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejbjerg B, et al. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 1:i3-7.
  75. Laux CJ, Osterhoff G, Werner CM. [Sacroiliac joint pain - diagnostic algorithm and therapeutic approaches]. *Praxis (Bern 1994).* 2015;104(1):33-9.
  76. Fritz J, König CW, Gunaydin I, Clasen S, Kastler B, Kotter I, et al. [Magnetic resonance imaging -- guided corticosteroid-infiltration of the sacroiliac joints: pain therapy of sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis]. *Rofo.* 2005;177(4):555-63.
  77. Klauser AS, De Zordo T, Feuchtner GM, Djedovic G, Weiler RB, Faschingbauer R, et al. Fusion of real-time US with CT images to guide sacroiliac joint injection in vitro and in vivo. *Radiology.* 2010;256(2):547-53.
  78. Klauser A, De Zordo T, Feuchtner G, Sogner P, Schirmer M, Gruber J, et al. Feasibility of ultrasound-guided sacroiliac joint injection considering sonoanatomic landmarks at two different levels in cadavers and patients. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1618-24.
  79. Cui Y, Xiao Z, Shuxia W, Zhenjun Z, Hengguo Z, Liangyi F, et al. Computed tomography guided intra-articular injection of etanercept in the sacroiliac joint is an effective mode of treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(3):229-32.
  80. Soliman E, El-Tantawi G, Matrawy K, Aldawoudy A, Naguib A. Local infliximab injection of sacroiliac joints in non-radiographic axial spondyloarthritis: Impact on clinical and magnetic resonance imaging parameters of disease activity. *Mod Rheumatol.* 2015;25(3):421-6.

## 7 Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner lieben Frau Tami, die mich in jeder nur erdenklichen Weise unterstützt hat. Sie ist der Grundstein meines Glücks.

Meinen lieben Eltern möchte ich für die Unterstützung während meiner Kindheit, meiner Schul- und Studienzeiten danken.

Herrn Professor Dr. Bernd Hamm, meinem Chef, danke ich für die Ermöglichung und Unterstützung meiner Tätigkeit in der Radiologie der Charité, die zu den größten und vielseitigsten Radiologien in Europa gehört sowie den kontinuierlichen Ansporn zur Wissenschaft.

Mein Interesse geweckt und meine Ausbildung in der muskuloskelettalen Bildgebung gefördert hat vor allen anderen mein Kollege PD Dr. Kay Geert Hermann. Er ist ein in Deutschland führender Radiologe auf dem Gebiet der Arthritisbildung und hat mir gezeigt, wie Forschung Freude macht. Er hat mir durch so manche Durststrecke der universitären Forschung geholfen. Danke Kay!

Im Rahmen dieser Habilitation möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Matthias Bollow, einem erfahrenen Radiologen auf dem Gebiet der Rheumabildgebung sowie Dr. Iris Eshed danken, die als Research Fellow Teil unserer Arbeitsgruppe war. Stets war ich beeindruckt von ihrem Wissenshunger. Ich habe das internationale Flair unserer deutsch-israelischen Arbeitsgruppe stets sehr genossen. Den Kollegen Matthias Mühler und Thorsten Diekhoff aus unserer AG möchte ich ebenso für Ihren Einsatz danken.

Auf dem Gebiet der Arthritisforschung gilt mein Dank zunächst den Kollegen der Medizinischen Klinik für Innere Medizin am Campus Benjamin Franklin der Charité, insbesondere Professor Joachim Sieper und PD Dr. In-ho Song für die Initiierung der ESTHER Studie, aus der sich ein Großteil der untersuchten Patienten dieser Habilitation rekrutiert hat. Hier haben sich beide Seiten der Arbeitsgruppe

hervorragend ergänzt. Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Gerd-Rüdiger Burmester, PD Dr. Eugen Feist und Herrn Dr. Udo Schneider der Medizinischen Klinik für klinische Immunologie und Rheumatologie am Campus Mitte sowie Herrn Joachim Listing, Frau Anja Weiss und Frau Johanna Calhoff aus dem Deutschen Rheumaforschungs-Zentrum.

Bei meiner Mitarbeit in der AG Sack möchte ich Herrn Professor Dr. Ingolf Sack sowie Dr. Jing Guo und Dr. Heiko Tzätzsch für Ihren physikalischen Sachverstand und Kooperation mit spannenden Forschungsvorhaben danken.

Des Weiteren möchte ich die Gelegenheit nutzen, meinen radiologischen Kollegen der Gesamtabteilung der Radiologie der Charité für Ihre Unterstützung und Kollegialität zu danken. Hier gibt es Vertreter an allen drei Campi, deren Unterstützung ich immer wieder genießen durfte. Ich kann nur wenige hervorheben: Insbesondere gebührt mein Dank Herrn Professor Dr. Bernhard Gebauer und Professor Dr. Rolf W. Günther für ihre Ausbildung und Begleitung im klinischen Alltag, PD Dr. Patrick Asbach für MRT und Beagleexpertise auf Weltniveau, Dr. Stephan Marticorena Garcia für seinen unermüdlichen Einsatz und statistische Unterstützung und Dr. Matthias Rief für sein offenes Ohr.

Ausserdem möchte ich den MTRAs und Schwestern an allen Campi, aber speziell auch in der Interventionsradiologie CCM und CVK danken, die mir ein echtes Zuhause geworden sind.

## 8 Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

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

4. Mai 2017

Dr. Christian E. Althoff