



**Therapiekontrolle von inflammatorischen Arthritiden der Finger- und Handgelenke
mittels quantitativer Perfusionsanalyse von fluoreszenz-optischer Bildgebung
und kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie**

Matti Sievert



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny)

**Therapiekontrolle von inflammatorischen Arthritiden der Finger- und Handgelenke
mittels quantitativer Perfusionsanalyse von fluoreszenz-optischer Bildgebung
und kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie**

Matti Sievert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. R. Meier
2. Univ.-Prof. Dr. V. Ntziachristos
3. Priv.-Doz. Dr. S. Waldt

Die Dissertation wurde am 20. 03. 2014 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 15. 04. 2015 angenommen.

- Gewidmet meiner Familie -

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Zielsetzung und Motivation	3
2. GRUNDLAGEN - ALLGEMEINER TEIL -	4
2.1 Entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen	4
2.1.1 Rheumatoide Arthritis	4
2.1.2 Undifferenzierte Arthritis	7
2.1.3 Psoriasis Arthritis	7
2.1.4 Ankylosierende Spondylitis	8
2.2 Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen	9
2.2.1 Klinische Diagnostik nach den ACR/EULAR Kriterien	9
2.2.2 Antikörper gegen citrullinierte Peptide	10
2.2.3 Rheumafaktor	11
2.2.4 C-reaktives Protein	11
2.2.5 Erythrozytensedimentationsrate	12
2.2.6 Bildgebende Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen	12
2.3 Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen	16
2.4 Quantifizierung von MRT-Befunden in der Verlaufsbeobachtung	17
3. GRUNDLAGEN - SPEZIELLER TEIL -	19
3.1 Optische Fluoreszenzbildgebung	19
3.2 Indocyaningrün	22
3.2.1 Chemisch-/optische- Eigenschaften	22
3.2.2 Anwendungsgebiete und Nebenwirkungen	23
3.3 Magnetresonanztomographie	24
3.3.1 T1 gewichtete Sequenzen	25
3.3.2 Dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanzangiographie	26
3.4 Paramagnetische Kontrastmittel	30

4. MATERIALIEN UND METHODEN	33
4.1 Studienbeschreibung	33
4.1.1 Patientenkollektiv	33
4.1.2 Organisation und Ablauf	33
4.1.3 Teilnahmekriterien	33
4.2 Rheumatologische Untersuchung	35
4.3 Bildgebende Verfahren	36
4.3.1 Rheumascan	36
4.3.2 Dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanz-Angiographie	39
4.4 Quantitative Perfusionsanalyse	39
4.4.1 Datenanalyse und Perfusionsparameter	40
4.4.2 Intra- und Interuntersucher-Reliabilität	43
4.5 Statistische Auswertung	43
5. ERGEBNISSE	45
5.1 Klassifikation der Krankheitsbilder	46
5.2 Beobachtung der Ausgangswerte im zeitlichen Verlauf	46
5.3 Korrelation der REE und AUC mit dem SDAI	48
5.4 Korrelation der OI und MRT	50
6. DISKUSSION	51
6.1 Interpretation der Ergebnisse	51
6.2 Vergleich der fluoreszenzoptischen Bildgebung in anderen Studien	53
6.3 Stellenwert der optischen Bildgebung	54
6.4 Limitation der Studie	55
6.5 Ausblick	57

7. ZUSAMMENFASSUNG	58
8. BILDBEISPIELE	59
9. ANHANG	63
Literaturverzeichnis	63
Abbildungsverzeichnis	73
Tabellenverzeichnis	74
Erklärung	75
Danksagung	76
Lebenslauf	77

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College for Rheumatism
Ak	Antikörper
APCA	Anti-Citrullinated-Peptide-Antibody
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of Spondylo-Arthritis International Society
AUC	Area Under the Curve
B0	statisches Magnetfeld
BASDAI	Bath-Ankylosing-Spondylitis-Disease-Activity-Index
bzw.	beziehungsweise
C	Carpalgelenk
ca.	circa
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CCP-Ak	Cyclische-Cirullin-Peptid-Antikörper
CD4⁺	Cluster of Differentiation 4 Glykoprotein
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CMC	Carpometacarpalgelenk
CNR	Kontrast-zu-Rauschverhältnis
CR	konventionelle Radiographie
CRP	C-reaktives Protein
CS	Kortikosteroide
DAS-28	Disease-Activity-Score-28
DCE	Dynamic-Contrast-Enhanced
DCM	Dateiformat für DICOM
D_i	Rangdifferenz
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DIP	distales Interphalangealgelenk
dl	Deziliter
DMARD	Disease-Modifying-Anti-Rheumatic-Drugs
EMCCD	Electron-Multiplied-Charge-Coupled-Device
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EULAR	European-League-Against-Rheumatism
FGF	Fibroblast-Growth-Factor
FLASH	Fast-Low-Angle-Shot

FOV	Field Of View
Gd³⁺-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
GR-Impuls	Frequenzkodiergradient
GRAPPA	Generalized-Autocalibrating-Partially-Parallel-Acquisitions
GRE	Gradienten-Echo
h	Stunde
HF	hochfrequentes magnetisches Wechselfeld
HLA	Human-Leukocyte-Antigen
i.v.	intravenös
ICG	Indozyaningrün
IgG/M	Immunglobulin Typ G/M
IL	Interleukin
IP	Interphalangealgelenk
ISG	Sakroiliakalgelenk
IU	International Units
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
LD₅₀	letale Dosis (bei 50 % in der beobachteten Population)
LED	Light-Emitting-Diode
LP	Langpassfilter
MAPK	Mitogen-Activated-Protein-Kinases
MCP	Metacarpophalangealgelenk
ME	Maximum Enhancement
mg	Milligramm
MIP	Projektion der maximalen Signalintensitäten
mm	Millimeter
MPR	Multiplanare Reformatierung
MRT	Magnetresonanztomographie
MRT (AUC)	Area Under the Curve in der DCE-MRT
MRT (REE)	Rate of Early Enhancement in der DCE-MRT
mSv	Millisievert
M_t	Quermagnetisierung
MW	Mittelwert
M_z	Longitudinalmagnetisierung
n	Anzahl
NIR	Nahinfrarotbereich
nm	Nanometer

NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OI	Optische Fluoreszenzbildgebung
OI (AUC)	Area Under the Curve in der OI
OI (REE)	Rate of Early Enhancement in der OI
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
p	Signifikanzwert
PACS	Picture Archiving and Communication System
PAD	Peptidylarginin-Deiminase
PDGF	Platelet-Derived-Growth-Factor
PDUS	Powerdopplersonographie
PIP	proximales Interphalangealgelenk
PsA	Psoriasis Arthritis
r	Korrelationskoeffizient
RA	Rheumatoide Arthritis
RACC	Rheumatoid-Arthritis-Classification-Criteria
RAMIS	RA-MRI-Scoring-System
REE	Rate of Early Enhancement
RF	Rheumafaktor
ROI	Region Of Interests
RSC	Rheumascan
r_{sp}	Rangkorrelationskoeffizient (nach Spearman)
s	Sekunde
S₀	Singulett-Grundzustand
S₁	angeregter Singulett-Zustand
SD	Standardabweichung
SDAI	Simplified-Disease-Activity-Index
SI	Signalintensität
SJ	Swollen Joint = geschwollenes Gelenk
SNR	Signal-zu-Rauschverhältnis
SP	Short-Pass
SpA	Spondylarthritis
SV	Slope Value
T	Tesla
t	Zeit
T1	Longitudinalrelaxation, oder Spin-Gitter-Relaxation
T2	Querrelaxation, oder Spin-Spin-Relaxation

Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TGF	Transforming-Growth-Factor
TJ	Tender Joint = druckschmerzhaftes Gelenk
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
T_{onset}	Time-to-Onset
T_{peak}	Time-to-Peak
TR	Repetitionenzeit
TWIST	Time-Resolved-Angiography-With-Interleaved-Stochastic-Trajectories
U	Units
UA	Undifferenzierte Arthritis
ULN	Upper Limit of Normal
US	Ultraschall
V	Untersuchungszeitpunkt
v.a.	vor allem
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
w	Gewichtung
z.B.	zum Beispiel
λ	Wellenlänge (Lambda)
μ_a	Absorptionskoeffizient

1. Einleitung

Der entzündlich-rheumatische Formenkreis umfasst ätiologisch und pathogenetisch unterschiedliche Krankheitsbilder, deren gemeinsame Merkmale der Schmerz und die Funktionseinschränkung des Bewegungsapparates sind. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen ungeklärter Ursache mit vielseitigen klinischen Manifestationen und unterschiedlichen Verlaufsformen. Mit einer Prävalenz von 0,5-1% (Silman & Pearson 2002) ist die Rheumatoide Arthritis (RA) der Hauptvertreter dieser Gruppe (Meier et al. 2012). Charakteristisch ist eine schubweise verlaufende entzündliche Infiltration und proliferative Veränderung der Synovialmembran, besonders im Bereich der Extremitäten mit zumeist symmetrischem Befall (Sommer et al. 2005). Obwohl die Hauptmanifestation im Bereich der peripheren Gelenke liegt, handelt es sich um eine Systemerkrankung, die ebenso das Weichteilgewebe und die inneren Organe befallen kann. Fortschreitende Gelenkdestruktion sowie die extraartikuläre Manifestation beeinflussen die Lebensqualität des Patienten erheblich und führen zu früher Invalidität (Gabriel et al. 2003).

In klinischen Studien konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Prognose entzündlich-rheumatischer Erkrankungen durch eine frühzeitige Diagnosestellung und eine geeignete antirheumatische Therapie positiv beeinflusst werden kann (Finckh et al. 2006). Durch das Erkennen initialer entzündlicher Aktivitätszeichen ist es möglich, die Erkrankung vor dem Auftreten irreversibler Schäden in Remission zu bringen. Neben der frühen Diagnosestellung ist die zuverlässige Evaluation und engmaschige Kontrolle des Therapieerfolges von entscheidender Bedeutung (Brown 2009). Sie ermöglicht die genaue Abstimmung der antirheumatischen Therapie auf die individuelle Situation des Patienten. Nach einer erfolglosen Ersttherapie kann ohne großen Zeitverlust auf ein alternatives Therapieregime ausgewichen werden.

Die Diagnosestellung und Beurteilung der Krankheitsprogression entzündlich rheumatischer Gelenkerkrankungen basiert aus einer Kombination von klinischer Untersuchung, der Bestimmung serologischer Parameter und bildgebender Diagnostik (Farheen & Agarwal 2011; Sommer et al. 2005). Besonders in der Phase der frühen inflammatorischen Arthritis ist die klinische Symptomatik häufig unspezifisch und als alleiniges diagnostisches Kriterium nicht immer zielführend. Serologische Parameter, wie der Rheumafaktor (RF) und Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP-Ak) sind ebenfalls nicht immer nachweisbar (Kim & Weisman 2000). Bei geringer Krankheitsaktivität kann eine voranschreitende Gelenkdestruktion mit unauffälligen klinischen Symptomen und unauffälligen Entzündungsparametern einhergehen. Die bildgebende Diagnostik ist ein ergänzendes Hilfsmittel, welches Auskunft über Ausmaß und Befallsmuster der jeweiligen rheumatischen

Erkrankung gibt, und erlaubt somit eine bessere Beurteilung des Krankheitsverlaufes (Brown et al. 2006). Herkömmliche bildgebende Untersuchungsmodalitäten sind die konventionelle Röntgendiagnostik (CR), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Ultraschographie (US). Trotz ihrer bedeutenden Rolle für Diagnostik und Therapiekontrolle zeigen sich unterschiedliche Limitationen der einzelnen Methoden (Meier et al. 2012).

Die optische Fluoreszenzbildgebung (Optical Imaging, OI) ist ein Bildgebungsverfahren, welches anhand der Verteilung des intravasalen Fluoreszenzfarbstoffes Indocyaningrün (ICG) die Perfusionseigenschaften des Gewebes widerspiegelt (Dziekan et al. 2011). In der aktiv inflammatorisch veränderten Synovialmembran kommt es zu Hyperperfusion, Angiogenese sowie zum Übertritt eines entzündlichen Exsudates in das interstitielle Gewebe (Kennedy et al. 2010). Die Stärke der Hyperämie korreliert mit der Krankheitsaktivität und dem Auftreten erosiver Knochenläsionen (Pap & Distler 2005). In einer dynamischen Untersuchungssequenz kann nach der Bolusinjektion von ICG die Anflutungs- und Ausschwemmzeit des Fluoreszenzfarbstoffes verfolgt werden. Dadurch ist die Differenzierung inflammatorisch veränderter Gelenke von normalen Befunden möglich. Die prinzipielle Eignung der OI für die Detektion einer Synovialitis wurde in vorangegangenen experimentellen Studien im Tierversuch (Chamberland et al. 2010; Meier et al. 2010; Fischer et al. 2006) und in klinischen Studien mit der Anwendung am Patienten gezeigt (Werner et al. 2012; Dziekan et al. 2011; Meier et al. 2012).

Das Xiralite® X4 Rheumascan (RSC) System der Firma Mivenion (GmbH) ist seit 2009 als erstes Gerät, welches die ICG gestützte OI zur Diagnostik der Synovialitis der Finger- und Handgelenke nutzt, für die Anwendung am Patienten zugelassen. Meier et al. konnten bei der Evaluation der frühdiagnostischen Eignung aufzeigen, dass der RSC im Vergleich zur kontrastmittelverstärkten MRT (n=45) als Referenzstandard in der Auswertung durch drei unabhängige Untersucher, eine Sensitivität von 39,6% und eine Spezifität von 85,2% aufweist. Durch Einteilung der Untersuchungspopulation in Subgruppen unterschiedlicher Entzündungsgrade (mild - moderat - stark) stellte sich heraus, dass sich die Sensitivität und Spezifität des RSC-Verfahrens mit zunehmender inflammatorischer Aktivität verbesserten (Meier et al. 2012).

Mit der quantitativen Perfusionsanalyse und der Berechnung der frühen Kontrastmittelanflutung (Rate of Early Enhancement, REE) sowie der Fläche unterhalb der Perfusionskurve (Area Under the Curve, AUC) ist ein Ansatz gegeben, die diagnostische Leistung des RSC-Verfahrens zu verbessern. Diese Methode ist für die DCE-MRT (dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging) seit Jahren in Studien etabliert

(Tamai et al. 1994; Ostergaard et al. 1996; Hodgson, O. Connor, et al. 2008). In dieser Arbeit werden erstmals die Perfusionsparameter beider Bildgebungsverfahren berechnet und einander gegenübergestellt.

1.1 Zielsetzung und Motivation

Die Zielsetzung dieser Untersuchung war die Evaluation der quantitativen Perfusionsmessung von dynamisch Kontrastmittel verstärkten optischen Fluoreszenzaufnahmen in der Therapieverlaufskontrolle von Synovialitis in Finger- und Handgelenken bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen. Die zentrale Zielsetzung ist der Nachweis einer veränderten Gewebepfusion pathologisch befallener Gelenke. Als Referenzmethode diente die quantitative Perfusionsmessung von DCE-MRT-Sequenzen sowie der klinische Score SDAI (Simplified-Disease-Activity-Index) als Maß für die Krankheitsaktivität. Die Patienten (n=28) wurden vor Therapiebeginn (V1), nach 12 Wochen (V2), und nach 24 Wochen (V3) untersucht. Es wurden folgende Aspekte betrachtet:

- ▶ Quantifizierung der synovialen Hyperämie anhand der Bestimmung des relativen Signalanstieges in einer Serie von dynamischen Bildern aus der OI (Xiralite® X4 Rheumascan, Mivenion GmbH, Berlin, Deutschland) sowie der 3 Tesla DCE-MRT (MAGNETOM® Verio, Siemens, Erlangen, Deutschland) zum Zeitpunkt vor, bzw. 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn und Berechnung der Kurvenparameter REE und AUC.
- ▶ Quantifizierung der aktuellen Krankheitsaktivität, anhand des standardisierten Bewertungssystems SDAI zum Zeitpunkt vor, bzw. 12 und 24 Wochen nach Therapiebeginn.
- ▶ Einteilung der Studienpopulation in Patienten mit Therapieansprechen und Patienten mit Therapieversagen anhand der Veränderungen des SDAI Punktwertes.
- ▶ Berechnung der Rangkorrelation zwischen den Perfusionsparametern REE und AUC der RSC- und DCE-MRT-Datensätze und dem SDAI.
- ▶ Berechnung der Rangkorrelation zwischen den Perfusionsparametern REE und AUC der RSC- und DCE-MRT-Datensätze.

Eine enge Korrelation der REE- und AUC-Werte der RSC-Untersuchungen mit den Ergebnissen der DCE-MRT sowie des SDAI, kann als Hinweis für eine prinzipielle Eignung zur Therapieverlaufskontrolle gewertet werden.

2. Grundlagen - allgemeiner Teil -

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über Erkrankungen des entzündlich-rheumatischen Formenkreises, deren Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle. Die Arthritis ist definiert als eine entzündliche Schwellung der Synovia, welche von Schmerzen und Steifigkeitsgefühl begleitet wird (Köller & Nöbauer-Huhmann 2008). Die Arthritis der peripheren Gelenke beruht auf vergleichbaren pathophysiologischen Mechanismen. Dabei sind Unterschiede in Häufigkeit, Intensität, Verteilungsmuster der Gelenkbeschwerden und den spezifischen diagnostischen Kriterien der einzelnen Entitäten zu beachten.

2.1 Entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen

Bei den folgenden Unterformen handelt es sich um häufige Vertreter dieser Gruppe. Die Beschreibung der RA als Hauptvertreter steht hierbei im Vordergrund. Die Auswahl der beschriebenen Krankheitsbilder folgt aus dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie.

2.1.1 Rheumatoide Arthritis

Epidemiologie und Ätiologie

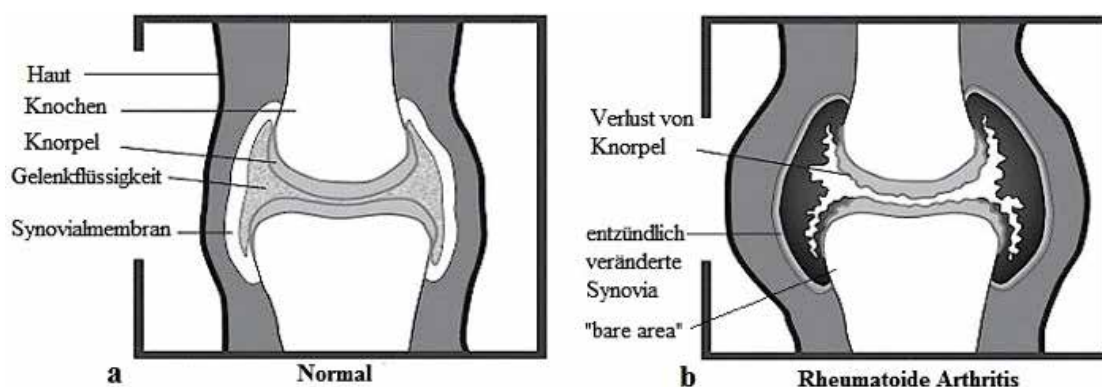
Die RA, auch chronische Polyarthritits genannt, ist mit einer jährlichen Inzidenz von 23,9-54,0 / 100.000 bei Frauen und 12,0 - 24,5 / 100.000 bei Männern, die häufigste chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung. Insgesamt leiden 0,5 - 1,0% der Menschen weltweit an einer RA (Alamanos et al. 2006). In Nordamerika und Europa sind die höchsten Inzidenzraten zu verzeichnen (Silman & Pearson 2002). Das Alter bei Erstmanifestation liegt durchschnittlich bei 45 - 65 Jahren (Sommer et al. 2005). Die Ätiologie dieser Erkrankung ist bis heute ungeklärt. Es wird eine multifaktoriellen Genese mit exo- und endogenen Einflüssen angenommen. Die Hauptrisikofaktoren sind ein weibliches Geschlecht, das Alter (Gabriel et al. 2003) und eine genetische Prädisposition. Die Prädisposition zeigt sich in Zwillingstudien mit einer Konkordanz von 15 - 20%. In 70% ist eine Expression von HLA-DR-4 (Humanes-Leukozyten-Antigen) auf den T-Lymphozyten zu verzeichnen (Sommer et al. 2005). Zusätzlich können Umweltfaktoren wie Rauchen, Umweltgifte und Infektionen auf die Erkrankung Einfluss nehmen und, bei bestehender genetischer Prädisposition, zum Ausbruch führen (Cush et al. 2010).

Pathogenese

In der Pathogenese der RA wird vermutet, dass CD4⁺-Th₁-Lymphozyten eine Schlüsselrolle bei der Initiation und Aufrechterhaltung der Erkrankung spielen (Cush et al. 2010; Weyand et al. 2003). Weitere zelluläre Immunkomponenten die sich in den befallenen Gelenken

nachweisen lassen sind mononukleäre Phagozyten, B-Lymphozyten und neutrophile Granulozyten (Vieira-Sousa et al. 2011). Aktivierte Plasmazellen bilden zahlreiche Antikörper (Ak), wie CCP-Ak und RF. Die Interaktion von Lymphozyten und Monozyten führt zu einem Überangebot an proinflammatorischen Entzündungsmediatoren, wie dem TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor-alpha), den Interleukinen (IL) -1, -6, -8, -17, dem TGF- β (Transforming-Growth-Factor-beta), dem FGF (Fibroblast-Growth-Factor) und dem PDGF (Platelet-Derived-Growth-Factor) (Feldmann et al. 1996). Das Resultat ist die verstärkte Aktivierung von Osteoklasten, makrophagenähnlichen A-Synovialozyten und fibroblastenähnlichen B-Synovialozyten. Aktivierte Osteoklasten resorbieren subchondrale und parasynoviale Knochenanteile (Narváez et al. 2010), während Osteoblasten supprimiert werden. Die aktivierten Fibroblasten fördern die Leukozytendiapedese, vermindern die Produktion von Proteoglykanen und sezernieren Metalloproteasen (Karmakar et al. 2010). Durch Neovaskularisation, Vasodilatation und eine erhöhte Gefäßpermeabilität (Kennedy et al. 2010) des synovialen Gewebes kommt es neben der verstärkten Leukozytendiapedese zur Exsudation von Plasma mit einem resultierendem Ödem der Synovia und einem Gelenkerguss (Sommer et al. 2005). Die Bildung neuer Kapillaren unterhält durch die Versorgung des Gewebes mit Blutbestandteilen und die Zuführung von Zytokinen und Proteasen, die morphologischen Veränderungen der Synovialmembran. Das pathohistologische Korrelat der entzündlichen Prozesse ist ein hyperplastisch transformiertes synoviales Gewebe, der sogenannte Pannus (Abb. 1). Das Pannusgewebe kann vom Gelenkrand ausgehend die Knorpel, Knochen und Kapselstrukturen infiltrieren und destruieren. Freigesetzte Kollagenasen führen darüber hinaus zu dem Abbau von angrenzenden Sehnen- und Bandstrukturen (Hermann 2006).

Abbildung 1: Pathologische Gelenkveränderungen bei einer Arthritis



Normalbefund (a). Im arthritischen Gelenk (b) kommt es durch Invasion von Immunzellen, Zytokinen und einer Neoangiogenese zu einer Proliferation der Synovialmembran (Pannus). Die Pannusbildung beginnt im Bereich der „bare areas“ und setzt sich von dort aus weiter fort (Cush et al. 2010).

Symptome

Das Ausmaß und die Progressivität der Symptome sind sehr unterschiedlich. Das Spektrum reicht von einem selbstlimitierenden bis hin zu einem chronisch progredientem Verlauf (Van Riel & Van Gestel 2000). Charakteristisch sind Krankheitsschübe mit einer Dauer von wenigen Wochen bis mehreren Monaten. Die Symptomatik entwickelt sich in den meisten Fällen langsam. An den Händen zeigt sich häufig eine Schwellung der Gelenkregionen und des periartikulären Weichteilgewebes. Des Weiteren kommt es zu einer Rötung, Überwärmung sowie schmerzbedingten Funktionseinschränkung der betroffenen Gelenke. Die Gelenkschmerzen des entzündlichen Typs zeichnen sich durch nächtliche und frühmorgendliche Intensitätsmaxima aus. Charakteristisch ist eine Morgensteifheit, welche in klassischer Weise über eine Stunde anhält und sich erst durch Bewegung der Hände zurückbildet. Der symmetrische Befall, besonders der Metacarpophalangeal- (MCP) und der proximalen Interphalangealgelenke (PIP) von Digitus (D) II-V beider Hände, sowie des Atlantodentalgelenks, der Knie-, Schulter- und Fußgelenke steht bei der RA im Vordergrund (Cush et al. 2010). Der Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP), des ersten MCP-Gelenkes und der Carpometacarpalgelenke (CMC) ist untypisch für die RA (Aletaha et al. 2010). In 21% ist ein mono-, in 44% ein oligo- und in 35% ein polyartikuläres Befallsmuster zu verzeichnen (Herold 2011). Tendovaginitiden im Bereich der Finger und des Handgelenkes können ebenfalls vorliegen (Narváez et al. 2010). Nach langjähriger Erkrankungsdauer mit einem aggressiven Verlauf kommt es in der Spätphase zu Gelenkfehlstellungen mit Deviation, Subluxationen, Sehnenverkürzungen, Mutilationen und Ankylosen. Sie sind die Hauptursache für eine frühe Invalidität des Patienten. Prospektive Untersuchungen von Johnsson und Eberhardt haben gezeigt, dass Patienten zehn Jahre nach Beginn der Erkrankung in 30% eine Ulnardeviation, in 13% eine „Knopflochdeformität“ und in 8% eine „Schwanenhalsdeformität“ aufweisen. Eine hochaktive Entzündung in der Frühphase und der Nachweis von RF und CCP-Ak erhöht das Risiko für das Auftreten von Gelenkdeformitäten (Johnsson and Eberhardt 2009). Die RA ist eine systemische Erkrankung, die sich besonders nach langer Erkrankungsdauer extraartikulär manifestieren kann. Häufig befallene Organsysteme sind das Herz (Perikarditis, Myokarditis), die Lunge (Pleuritis, interstitielle Fibrose), die Niere (fokale membranöse Glomerulonephritis), das retikuloendotheliale System (Lymphadenopathie, Splenomegalie), die Gefäße (Vaskulitis) und das Knochenmark (Anämie) (Cush et al. 2010; Gabriel et al. 2003). Eine weitere extraartikuläre Manifestation sind die Rheumaknoten, die aus radiär angeordneten Epitheloidzellen mit einer zentralen fibrinoiden Nekrose bestehen. Sie sind bei 20% der Patienten meist an den Streckseiten der Extremitäten zu finden. Unspezifische Allgemeinsymptome können sich in Abgeschlagenheit, vermehrtem nächtlichem Schwitzen, subfebrilen Temperaturen, Myalgien oder einem Palmarerythem ausdrücken (Herold 2011). Die extraartikuläre Manifestation der RA ist mit einem komplizierten Krankheitsverlauf und einer erhöhten Mortalität assoziiert (Gabriel et al. 2003; Saag et al. 2008).

2.1.2 Undifferenzierte Arthritis

In etwa 35 - 55% aller Früharthritiden ist keine genaue Klassifikation der Diagnose möglich. Eine septische, reaktive oder metabolische Genese muss definitionsgemäß für das Vorliegen einer undifferenzierten Arthritis (UA) differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Da sich im weiteren Krankheitsverlauf in 35 - 50% die Früharthritis in eine manifeste RA differenzieren kann, ist eine schnelle Diagnose, das Erkennen möglicher prognostischer Faktoren und eine früh einsetzende antientzündliche Therapie von Bedeutung. In 25% bleibt die Arthritis undifferenziert. Etwa 25 - 55% gelangen in Remission (Köller & Nöbauer-Huhmann 2008). Einen Prädiktor für die Ausbildung einer manifesten RA stellen CCP-Ak dar (Van der Linden et al. 2009). Nur bei einem geringen Teil der Patienten können morphologische Veränderungen in der Frühphase konventionell radiologisch festgestellt werden. Dies lässt auf eine eingeschränkte prädiktive Eignung dieser Methode schließen. Neuere bildgebende Verfahren wie die MRT und die Power-Doppler-Ultrasonographie (PDUS) ermöglichen die direkte Visualisierung der inflammatorischen Veränderungen im Bereich der Synovialmembran und können bei der Diagnosestellung hilfreich sein (Köller & Nöbauer-Huhmann 2008).

2.1.3 Psoriasis Arthritis

Etwa 25 - 35% der Patienten die an einer Psoriasis vulgaris leiden (ca. 0,3 - 1,0% der gesamten Bevölkerung) erkranken an einer Psoriasis Arthritis (PsA). Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen. Das Haupterkrankungsalter bei Gelenkmanifestation ist zwischen dem 36. - 40. Lebensjahr einzuordnen. Bei zwei Drittel der Patienten gehen die psoriatischen Hautveränderungen, der Gelenkbeteiligung um Monate bis Jahre voraus. In seltenen Fällen bleibt die Erkrankung auf die arthritische Verlaufsform beschränkt. Grundsätzlich können alle Gelenke beteiligt sein. Das Befallsmuster ist allerdings meist asymmetrisch auf die PIP- und DIP- Gelenke von Händen und Füßen verteilt. Oft manifestiert sich die PsA mit Befall eines einzelnen Fingers oder Zehs im Strahl (Daktylitis). In etwa 5% kommt es zur Beteiligung der Wirbelsäule und der Sakroiliakgelenke (ISG). Des Weiteren können auch gelenknahe Strukturen wie Sehnen, Sehnenansätze, Schleimbeutel oder ligamentäre Strukturen entzündet sein (Lopez-Ferrer et al. 2010). Die Diagnose wird anhand der CASPAR-Kriterien (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) durch das klassische Muster der Gelenkmanifestation, der Assoziation mit typischen Haut- und Nagelveränderungen, der Eigen- und Familienanamnese und dem Nachweis entzündlicher Gelenkprozesse gestellt (Ibrahim et al. 2009). Im Gegensatz zur RA ist die PsA meist seronegativ. Dennoch lassen sich bei 8% CCP-Ak nachweisen. In 30 - 50%, besonders bei Beteiligung des Achsenskelettes, liegt ein positives HLA-B-27 vor (Herold 2011). Der Verlauf der PsA ist durch unregelmäßige Schübe mit langen Remissionszeiten gekennzeichnet. Extraartikuläre Manifestationen sind seltener zu beobachten als bei der RA (Lopez-Ferrer et al. 2010).

2.1.4 Ankylosierende Spondylitis

Die Ankylosierende Spondylitis (AS) ist mit einer Prävalenz von 0,2 - 1,2% die häufigste aller axialen Spondylarthritiden (SpA) (Elewaut & Matucci-Cerinic 2009). Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen dem 15. - 35. Lebensjahr, wobei Männer dreimal häufiger betroffen sind (Herold 2011). In etwa 92% der Fälle besteht eine Assoziation zu dem HLA-B-27 (Gouveia et al. 2012). Die Erkrankung manifestiert sich primär an der Wirbelsäule und den ISG. Charakteristisch ist die Wirbelsäulenversteifung, welche auf einer generalisierten Entzündung mit konsekutiver Verknöcherung ligamentärer Gelenkstrukturen, Bandscheiben, Intervertebral-, Kostotransversal- und Sakroiliakalgelenke beruht. Die entzündlichen Prozesse beginnen in den ISG und setzen sich im weiteren Verlauf nach kranial fort (Lee et al. 2001). In etwa 30% der Fälle sind auch die peripheren Gelenke betroffen (Herold 2011; Gouveia et al. 2012). Des Weiteren können die Augen in Form einer anterioren Uveitis, sowie die inneren Organe betroffen sein (Elewaut & Matucci-Cerinic 2009). Das Ausmaß und die Progressivität der AS sind variabel. Die Diagnosestellung einer axialen Spondylarthrititis erfolgt durch Erfüllung der ASAS-Kriterien (Assessment of Spondyl-Arthritis International Society). Diese haben das Ziel, sowohl Patienten mit etablierter AS als auch Patienten in frühen undifferenzierten Krankheitsstadien zu erkennen. Die ASAS-Kriterien sind erfüllt, wenn bei einem Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die vor dem 45. Lebensjahr beginnen, der radiologische Nachweis einer Sakroiliitis erfolgt. Zusätzlich muss mindestens ein weiterer typischer Begleitparameter vorhanden sein. Dazu zählen die Synovialitis, Enthesitis, Uveitis, Psoriasis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, eine positive Familienanamnese, ein gutes Ansprechen der Symptome auf NSAR und ein erhöhtes CRP. Alternativ sind die ASAS-Kriterien ebenfalls erfüllt, wenn bei einem HLA-B27 positiven Patienten mindestens zwei weitere Begleitparameter vorliegen. Erkrankungen, die aufgrund der Symptome im allgemeinen als SpA klassifiziert werden, sich jedoch nicht einer definitiven Diagnose zuordnen lassen, werden als undifferenziert bezeichnet (Schirmer & Gander 2011).

2.2 Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Die in diesem Kapitel beschriebenen Diagnosekriterien betreffen die RA sowie die UA. Auf die diagnostischen Einzelheiten der PsA, SpA und AS wird nicht weiter eingegangen.

2.2.1 Klinische Diagnostik nach den ACR/EULAR Kriterien

In der frühen Erkrankungsphase ist die Diagnose einer RA häufig schwierig zu stellen, da diese durch milde, relativ unspezifische und nicht zwingend gelenkbezogene Symptome charakterisiert ist (Kim & Weisman 2000). Das ACR (American College for Rheumatism) und die EULAR (European-League-Against-Rheumatism) entwickelten 2010 die neuen RACC Kriterien (Rheumatoid Arthritis Classification Criteria) (Aletaha et al. 2010). Die alten, seit 1987 bestehenden ACR-Kriterien (Arnett et al. 1988) weisen in der Frühphase der Erkrankung eine mangelnde Sensitivität auf und gelten häufig erst als erfüllt, wenn bereits irreversible Schäden vorliegen (Aletaha et al. 2010). Des Weiteren wird der Nachweis von CCP-Ak nicht berücksichtigt (Van der Linden et al. 2009). Das neue Zehn-Punkte-System (Tab. 1) soll die Frühdiagnose vereinfachen und bei einer noch undifferenzierten Arthritis das Risiko für die Ausbildung einer manifesten RA stratifizieren (Aletaha et al. 2010)

Tabelle 1: ACR/EULAR Rheumatoid-Arthritis-Classification-Criteria (RACC)

Parameter	Punktzahl	max. Punktzahl
Anzahl befallener Gelenke		5
1 großes Gelenk	0	
2 - 10 große Gelenke	1	
1 - 3 kleine Gelenke	2	
4 - 10 kleine Gelenke	3	
> 10 Gelenke (min. ein kleines)	5	
Positive Serologie (RF oder APCA)		3
≤ 3 ULN	2	
> 3 ULN	3	
Akut-Phase-Antwort ↑ (ESR oder CRP)	1	1
Dauer der Symptome (> 6 Monate)	1	1

Zu den kleinen Gelenken werden die MCP-Gelenke II-V, alle PIP-Gelenke, das IP I (Interphalangealgelenk) und das Radiokarpalgelenk gezählt. Große Gelenke sind das Schulter-, Ellbogen-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenk. RF und APCA (Anti-Citrullinated-Peptide-Antibody) (U/ml) werden im Verhältnis zum Normwert (upper limit of normal, ULN) in gering positiv (≤ 3 ULN) und hoch positiv (> 3 ULN) eingeteilt (Aletaha et al. 2010).

Ab einem Punktwert von sechs Punkten ist von einer RA auszugehen. Bei zehn Punkten ist eine schwere Form anzunehmen. Die Diagnose kann anhand der RACC bereits mit dem alleinigen Nachweis einer Synovialitis in 4 - 10 MCP-Gelenken mit einer Dauer von mehr als sechs Wochen gestellt werden. Zu beachten ist, dass sich der Punktwert mit der Zeit verändern kann und sich nur die aktuelle Krankheitssituation widerspiegelt. Dementsprechend ist es durchaus sinnvoll, bei unklarer Diagnose die Parameter zu einem späteren Zeitpunkt erneut zu betrachten. Entscheidend ist außerdem die Untersuchung aller, und nicht nur der vom Patienten als symptomatisch angegebenen Gelenke. Unter einem „befallenen Gelenk“ wird gleichermaßen ein geschwollenes oder druckschmerzhaftes Gelenk verstanden. Neben der bimanuellen Palpation der Gelenke können bildgebende Verfahren bei der Beurteilung der entzündlichen Aktivität hilfreich sein und für die Befunderhebung genutzt werden (Aletaha et al. 2010).

2.2.2 Antikörper gegen citrullinierte Peptide

Ak gegen citrullinierte Peptide (Anti- Citrullinated- Peptide- Antibody, ACPA) lassen sich oft Jahre vor dem Ausbruch der ersten Symptome nachweisen (Koivula et al. 2007). Die Citrullinierung ist ein physiologischer Prozess und dient der posttranslationalen Modifikation von Peptiden. Das Enzym Peptidylarginin-Deiminase (PAD) führt zu einer Deiminierung von Arginin zu Citrullin ($L\text{-Arginin} + H_2O \rightleftharpoons L\text{-Citrullin} + NH_3$). Dies ändert die antigene Eigenschaft, woraufhin autoreaktive Ak das Peptid als Antigen binden (Schellekens et al. 1998) und unter physiologischen Bedingungen die Apoptose einleiten. Eine vermehrte extrazelluläre Aktivität der PAD und der damit verbundene Abbau von Matrixproteinen wird in der Pathogenese der RA vermutet. Hauptziele der vermehrten Citrullinierung in pathologisch befallenen Gelenken sind Vimentin, Fibrin, Fibrinogen, Fibronectin, α -Enolase, Keratin und Kollagen Typ I und II (Koivula et al. 2007). Mit der Einführung moderner Analysegeräte zeigt der Nachweis der Untergruppen wie den CCP-2-Ak oder Ak gegen citrulliniertes Vimentin (Anti-MCV) die höchste Sensitivität der serologischen Diagnoseparameter. Insgesamt finden sich CCP-Ak bei 50 - 60% der Patienten und sind mit einem erosiven Krankheitsverlauf assoziiert (Van den Linden et al. 2009). Patienten mit einer noch undifferenziert klassifizierten Arthritis entwickeln bei positivem Nachweis von CCP-Ak in über 90% der Fälle eine manifeste RA. Bei etwa 25% können jedoch auch CCP-Ak negative Patienten eine RA bekommen (Köller & Nöbauer-Huhmann 2008). Der alleinige Nachweis von CCP-Ak stellt trotz der hohen Spezifität (>90%) keine Therapieindikation dar und ist immer in Zusammenhang mit den klinischen Symptomen als wertvolles zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel zu interpretieren (Brezinschek & Brickmann 2011).

2.2.3 Rheumafaktor

Der Rheumafaktor (RF) ist ein Auto-Ak, in den meisten Fällen vom IgM-Typ, der sich gegen den Fc-Teil von Immunglobulinen des IgG-Typ richtet (Brezinschek & Brickmann 2011). Bei Patienten, die an einer RA leiden, ist in etwa 75 - 80% der Fälle ein positiver Nachweis möglich (seropositive RA). Da im Frühstadium der Erkrankung der Prozentsatz jedoch geringer ist, beträgt die Sensitivität insgesamt 60 - 70%. Bleibt der Nachweis des RF im Krankheitsverlauf aus, handelt es sich definitionsgemäß um eine seronegative RA. Der RF kann auch bei anderen autoimmunen Erkrankungen, wie dem Sjögren Syndrom, der Kryoglobulinämie, dem systemischen Lupus erythematodes, sowie auch bei gesunden Personen nachgewiesen werden. Bei niedrigen Titern ist der RF unspezifisch (Farheen&Agarwal 2011). Entscheidend ist der absolute Wert der im Blut gemessenen Konzentration, da mit steigendem Titer auch die Spezifität bis auf 74 - 91% ansteigt (Van der Linden et al. 2009). Obwohl kein Zusammenhang zwischen dem RF-Titer und der aktuellen Krankheitsaktivität besteht, bietet der RF zusätzliche prognostische Informationen. Besonders im Zusammenhang mit Symptomen einer Arthritis, ist der positive Nachweis des RF mit einem erhöhtem Risiko für einen erosiven Krankheitsverlauf (Farheen & Agarwal 2011) assoziiert und bestimmt im allgemeinen eine eher ungünstigere Prognose der seropositiven RA (Brezinschek & Brickmann 2011).

2.2.4 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) wird in der Leber gebildet und den Akute-Phase-Proteinen zugerechnet. Das CRP kann dem unspezifischen Immunsystems zugeordnet werden und vermittelt durch die Opsonierung von Antigenen die schnelle zelluläre und humorale Immunantwort (Hoffmann et al. 1999). CRP bindet an Oberflächen- und Kernstrukturen beschädigter und absterbender Zellen. Nach einem inflammatorischen Stimulus (v.a. durch IL-6) kommt es nach zwei bis drei Tagen zu einem Konzentrationsmaximum. Ohne eine weitere Stimulation normalisiert sich die im Blut gemessene Konzentration innerhalb kurzer Zeit. Das CRP ist daher ein unspezifischer Laborparameter für akute entzündliche Erkrankungen infektiöser sowie nicht-infektiöser Genese und kann auf den Schweregrad des Gewebeschadens hinweisen (Farheen & Agarwal 2011). Durch die Korrelation mit der akuten Entzündungsphase ist es ein fester Bestandteil verschiedener etablierter Beurteilungskriterien (Aletaha et al. 2010). Der Normalwert bei Erwachsenen liegt bei 1 mg/dl. Werte von 1 - 5 mg/dl sprechen für eine leichte, darüberliegende Werte für eine schwere Entzündung. Bei schweren Schüben rheumatischer Erkrankungen können akut Werte von über 10 mg/dl erreicht werden (Brezinschek & Brickmann 2011).

2.2.5 Erythrozytensedimentationsrate

Die Bestimmung der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) nach Westergren ist eine ökonomische Methode aktive entzündliche Prozesse festzustellen. Grundlage des Verfahrens ist das unterschiedliche Gewicht von Erythrozyten und Blutplasma. 1,6 ml Vollblut werden mit 0,4 ml Natriumcitratlösung (3,8%) versetzt und in ein Röhrchen mit Millimetergraduierung gegeben. Entscheidend ist die Sedimentationsgeschwindigkeit der Erythrozyten, gemessen an dem Überstand nach einer Stunde. Die Normwerte betragen für Patienten über 50 Jahre bis zu 20 mm/h bei Männern und bis zu 30 mm/h bei Frauen. Die erhöhte Sedimentationsgeschwindigkeit ist durch die Akute-Phase-Proteine (Fibrinogen, γ -Globuline, Haptoglobin) bedingt, die zu einer verstärkten Agglomeration der Erythrozyten führen. Die ESR steigt frühestens nach 24 Stunden an und sinkt nach Beendigung der akuten Entzündung langsam ab. Eine erhöhte ESR kann auf eine entzündliche Erkrankungen infektiöser und nicht-infektiöser Genese, ein Malignom, eine Polyzythämie oder eine Autoimmunerkrankung hindeuten, tritt aber auch bei Anämie, Schwangerschaft und der Einnahme einiger Medikamente auf (Brezinschek & Brickmann 2011).

2.2.6 Bildgebende Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Bildgebende Verfahren werden in der Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen als ergänzende Hilfsmittel in Anspruch genommen, um unklare Befunde zu verifizieren (Aletaha et al. 2010). Darüber hinaus ist es möglich, das Stadium der Erkrankung zu definieren und den Erfolg der antirheumatischen Therapie zu evaluieren (Brown et al. 2006). Die Diagnostik basiert auf der Darstellung primärer und sekundärer Veränderungen der Gelenkkomponenten, die auf eine Synovialitis zurückzuführen sind. Initiale pathologische Veränderungen, wie die Hyperämie der Synovialmembran, treten in den aktiven Erkrankungsphasen auf und können ohne Residuen abheilen. Bei der Beurteilung der Frühzeichen ist zu beachten, dass die Erkrankung einem linearen Verlauf folgt und die Befunde in einer Remissionsphase unauffällig erscheinen können. Andererseits ist es möglich, in der Spätphase zwischen älteren Läsionen und einer Exazerbation zu unterscheiden. Das Verteilungsmuster der befallenen Gelenke ist bei der Differentialdiagnose hilfreich. Es empfiehlt sich daher, neben den symptomatischen, auch die am häufigsten befallenen Gelenke in die Untersuchung mit einzubeziehen (Sommer et al. 2005).

2.2.6.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Die Bedeutung der CR ist trotz neuer bildgebender Verfahren sehr groß. Seit Etablierung der ACR/EULAR Kriterien im Jahr 2010 sind charakteristische, destruktive Veränderungen im Röntgenbild nicht mehr Bestandteil der Diagnosekriterien (Aletaha et al. 2010). Dennoch ist die CR bisher ein wichtiges Instrument für Verlaufskontrollen, die Erfassung des

Erkrankungsstadiums, sowie der Festlegung prognostischer Faktoren (Rau et al. 2007). Wesentliche Vorteile der CR sind die Abbildung mehrerer Gelenkregionen in einer Untersuchung, die kurze Bildakquisitionszeit, eine weite Verfügbarkeit und die Möglichkeit der Quantifizierung knöcherner Läsionen mittels Zuhilfenahme verschiedener Bewertungskriterien (van der Heijde 2000).

Bei der Beurteilung des Röntgenbildes wird zwischen indirekten und direkten Arthritiszeichen unterschieden. Indirekte arthritische Veränderungen dominieren die Frühphase der Erkrankung (Rau et al. 2007). Die Proliferation der Synovialmembran, ein Gelenkerguss, sowie die entzündliche Begleitreaktion des angrenzenden Gewebes führen zu einer initialen Gelenkspaltverbreiterung. Des Weiteren kommt es durch topische und diszirkulatorische Störungen zu einer gelenknahen Osteoporose, welche im Röntgenbild durch eine erhöhte Knochentransparenz erkennbar wird (Sommer et al. 2005). Die aufgeführten indirekten Arthritiszeichen korrelieren mit dem entzündlichen Aktivitätslevel und sind potentiell als reversibel zu betrachten. Bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität anhand indirekter Zeichen ist zu berücksichtigen, dass die Interpretation der Befunde schwierig ist und sich schlecht in quantitative Beurteilungskriterien integrieren lassen (Rau et al. 2007).

Den indirekten stehen die direkten Arthritiszeichen gegenüber, die durch destruktive Knorpel- und Knochenläsionen definiert sind und, nach einer mittleren Erkrankungsdauer von ein bis zwei Jahren, aus fortbestehenden oder rezidivierenden aktiven Entzündungsphasen resultieren (Rau et al. 2007). Die Destruktion des Gelenkknorpels stellt sich in der CR indirekt durch eine konzentrische Verschmälerung des Gelenkspaltes dar (Sommer et al. 2005). Die entzündlich bedingte Resorption des gelenknahen Knochens wird als Erosion bezeichnet. Dabei handelt es sich definitionsgemäß um eine scharf begrenzte Knochenläsion mit Sichtbarkeit in zwei Ebenen, in der die kortikale Unterbrechung in mindestens einer Ebene dargestellt ist (Hermann 2006). Erosionen manifestieren sich anfänglich im Bereich der „bare areas“, an den weder von Knorpel noch von Kapsel bedeckten Regionen des Knochens (Abb. 1). Mit voranschreitender Erkrankungsdauer werden durch Vergrößerung und Konfluenz der Erosionen immer größere Anteile der knöchernen Gelenkfläche, des angrenzenden Knorpels und der ligamentären Strukturen zerstört. Das Resultat sind Deviationen und Subluxationen der betroffenen Gelenke. Die Folge entzündlicher Knocheninfiltration sind subkortikal gelegene Zysten, welche als Ausdruck reparativer Umbauprozesse häufig von einem sklerotischen Randsaum umgeben sind (Sommer et al. 2005). Aufgrund der direkten Arthritiszeichen kann nicht auf das aktuelle entzündliche Aktivitätslevel geschlossen werden. Sie verdeutlichen lediglich ein bereits fortgeschrittenes Erkrankungsstadium (Rau et al. 2007).

Trotz der weitverbreiteten und häufigen Anwendung der CR zeigen sich Einschränkungen in der Befundinterpretation sowie in technischen Aspekten. Die exakte Positionierung der Hände (dorsovolar und schräg) im Strahlengang ist die Grundvoraussetzung für die Analyse von Untersuchungsserien. Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass durch die Summationsaufnahme, im Gegensatz zu Schnittbildverfahren, zentrale sowie kleine und nicht randständig gelegene Läsionen überlagert werden können. Die Interpretation der Aufnahmen ist ferner von der Qualität der Bilder und der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Durch den Einsatz von Röntgenstrahlen ist der Patient bei jeder Untersuchung einer Strahlenbelastung von etwa 0,05 mSv pro untersuchter Extremität ausgesetzt (Rau et al. 2007). Bei der indirekten Abbildung des Weichteilgewebes, des Gelenkknorpels und der Sehnen-scheiden zeigt die CR deutliche Limitationen in der Diagnostik früher pathologischer Veränderungen (Backhaus et al. 1999).

2.2.6.2 Magnetresonanztomographie

Als nichtinvasive, nichtionisierende Untersuchungsmethode bietet die MRT eine sehr hohe anatomische Detailauflösung und eine gute Differenzierbarkeit des Weichteilgewebes. Aufgrund dieser Tatsachen sind Veränderungen der Synovialmembran, des Gelenkknorpels und des Knochens in einem frühen Erkrankungsstadium zu erkennen. Als Schnittbildverfahren erlaubt die MRT darüber hinaus die dreidimensionale Darstellung der Gelenke. Die Untersuchungsergebnisse sind reproduzierbar und eignen sich für die Anwendung semiquantitativer und quantitativer Bewertungskriterien (Ostendorf et al. 2007). Die MRT gilt daher als Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (McQueen 2009). Die Möglichkeit der Applikation paramagnetischer Kontrastmittel (KM) bietet weitere Vorteile. Da die entzündlich veränderte Synovialmembran in aktiven Schüben eine vermehrte KM-Anreicherung zeigt (Abb. 18, 19, 20), kann durch die Beurteilung der Perfusionseigenschaften eine genaue Aussage über die Aktivität des entzündlich veränderten Gewebes getroffen werden (Cimmino et al. 2003). Ebenfalls ist die Differenzierung zwischen einem Gelenkerguss und einer Synovialitis möglich. Anhand von Protonen gewichteten, fettgesättigten Sequenzen gelingt die Darstellung eines Knochenmarködems (Narváez et al. 2010). Dieser Befund ist hauptsächlich in den subchondralen Bereichen der MCP- und PIP-Gelenke zu finden und stellt einen Prädiktor der radiologischen Progression dar (McQueen et al. 2003). Bei der Detektion von Erosionen zeigt die MRT die höchste Sensitivität, da sich im Gegensatz zur CR nicht nur der Verlust der kortikalen Knochensubstanz nachweisen lässt, sondern zusätzlich eine bessere Beurteilung der trabekulären Strukturen möglich ist. Erosive Veränderungen können somit in Stadien diagnostiziert werden, in denen mittels der CR noch kein pathologischer Befund nachweisbar ist (Østergaard et al. 2003).

Die MRT zeichnet sich durch eine hohe diagnostische Leistungsfähigkeit aus, ist in ihrer Praktikabilität allerdings einigen Restriktionen unterworfen. Dazu zählen die hohen Untersuchungskosten und eine eingeschränkte Geräteverfügbarkeit. Ferner eignen sich geschlossene MR-Tomographen nicht für die Untersuchung von Patienten, die an einer Klaustrophobie leiden. Lange Bildakquisitionszeiten von 30 - 45 Minuten erlauben darüber hinaus eine nur selektive Untersuchung weniger Gelenkregionen zu einem Untersuchungszeitpunkt. Die langen Bildakquisitionszeiten in einer unbequemen Lagerung führen, besonders bei Patienten mit Gelenkschmerzen, zu Bewegungsartefakten, welche zu einer Einschränkung der Bildqualität führen. Vor Durchführung einer MRT-Untersuchung ist auf eine Anzahl von Kontraindikationen wie metallische Fremdkörper, Herzschrittmacher, interne Defibrillatoren, epikardiale Drähte, Neurostimulatoren, bestimmte cochläre oder okuläre Implantate und Herzklappen, implantierte Infusionspumpen, magnetisch aktivierte Gewebsexpander, ferromagnetische Gefäßclips und Stents zu achten. Für die Applikation von KM gilt das Vorliegen einer Schwangerschaft ebenfalls als eine absolute Kontraindikation (Ostendorf et al. 2007).

2.2.6.3 Ultrasonographie

Die Methode der Ultrasonographie (US) bietet viele Vorteile gegenüber der CR und der MRT. Aufgrund einer geringen Untersuchungszeit von etwa 10 - 15 Minuten ist die US mit weniger Unannehmlichkeiten für den Patienten verbunden. Bei immobilen Patienten kann das Verfahren problemlos am Krankenbett durchgeführt werden. Sonographiegeräte sind im Vergleich zur MRT kostengünstig und flächendeckend vorhanden. Die Untersuchung ist risikofrei und kann je nach Notwendigkeit beliebig oft eingesetzt werden. Während der B-Bild-Modus die Abbildung struktureller Veränderungen ermöglicht, lassen sich mit dem Einsatz der PDUS dynamische Veränderungen des Blutflusses visualisieren (Schmidt et al. 2007). Zu den typischen pathologischen Befunden gehört der Nachweis von Gelenkergüssen, die bei unklarer Diagnoselage ultraschallgestützt punktiert werden können. Erosionen können sonographisch, soweit sie zugänglich sind, schon vor röntgenologischen Veränderungen festgestellt werden. Bei den morphologischen Veränderungen ist es ferner möglich mit der PDUS auch funktionelle Parameter, wie eine vermehrte Gewebepfusion zu visualisieren um auf die Entzündungsaktivität zu schließen (Schmidt et al. 2007; Ellegaard et al. 2009). Kamishima et al. konnten einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Abnahme des Power-Doppler-Signals und der Therapie mit einem IL-6-Rezeptorantagonisten nachweisen (Kamishima et al. 2011). Der Einsatz der PDUS erlaubt zusätzlich die Differenzierung zwischen einer Tendinitis, Tendosynovitis, Bursitis, sowie der Synovialitis. Nachteilig ist eine Einschränkung der Durchführungsobjektivität,

die stark von der Ausbildung des Untersuchers abhängt. Der Knochen, ebenso Strukturen, die hinter den Knochen liegen, können ferner nicht visualisiert werden. Messfehler entstehen durch ungenau definierte Messpunkte und Abweichungen in der Inter- und Intrauntersuchervarianz, sowie in Abhängigkeit und der Qualität des Gerätes (Schmidt et al. 2007).

2.3 Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Allgemein wird zwischen einer kurzwirksamen Erstlinien- und einer langwirksamen Basistherapie unterschieden. Zu den Medikamenten der Erstlinientherapie gehören Analgetika, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Kortikosteroide (CS). NSAR führen durch Hemmung der Cyclooxygenase zu einer verminderten Prostaglandinsynthese und wirken in unterschiedlicher Potenz antiphlogistisch, analgetisch und antipyretisch (Breedveld 2004). Ihre Bedeutung liegt in der Therapie der entzündlichen Beschwerden in der Frühphase bei noch unklarer Diagnose, sowie der Verminderung eines entzündlichen Schubes, unterstützend zur Basismedikation (Köller & Nöbauer-Huhmann 2008). Die stark antiphlogistische Wirkung der CS mit einem raschen Wirkbeginn wird in akuten Erkrankungsphasen zum Erreichen einer Remission genutzt. In hochaktiven Phasen, v.a. bei der Beteiligung innerer Organe, kann ein hochdosierter systemischer Einsatz indiziert sein. Auch eine lokale Applikation kann unterstützend angewendet werden. Bei einer Langzeitanwendung von CS ist auf das ungünstige Nebenwirkungsprofil zu achten (Khanna & Paules 2004). In den meisten Fällen reicht die akute entzündliche Therapie allerdings nicht aus, da die Erkrankung nicht in Remission verweilt und entzündliche Schübe wiederkehren. Die Erneuerungen der Therapieoptionen führen in den letzten Jahren von der alleinigen Kontrolle der Symptomatik zu der Kontrolle der Krankheitsaktivität (Finckh et al. 2006). Die Medikamente der Basistherapie (Disease-Modifying-Anti-Rheumatic-Drugs, DMARD) können durch eine immunmodulatorische Wirkung die Remissionsphasen verlängern. Zu den wichtigsten Vertretern zählen Methotrexat, Azathioprin, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid, Cyclophosphamid, D-Penicillamin und Ciclosporin (Saag et al. 2008). Basismedikamente zeichnen sich durch einen langsamen Wirkungsbeginn und eine lang anhaltende Wirkdauer aus. In den letzten Jahren hat eine neue Gruppe an Medikamenten das Therapiespektrum erweitert. Monoklonale Antikörper aus der Gruppe der Biologika, die sich gegen TNF- α (Etanercept, Infliximab, Adalimumab), IL-6 (Tocilizumab) und IL-2 (Anakinra) richten, können durch Neutralisierung dieser Entzündungsmediatoren die inflammatorischen Prozesse eindämmen (Karmakar et al. 2010; Elewaut & Matucci-Cerinic 2009; Vieira-Sousa et al. 2011).

Die frühzeitige Behandlung mit Basismedikamenten sollte direkt nach der Diagnosestellung eingeleitet werden. Das Mittel der Wahl ist Methotrexat (Braun 2011). Bei Kontraindikation, Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit kann beispielsweise auf Leflunomid ausgewichen werden. Bei schwerer Abgrenzbarkeit zu SpA wird die Basistherapie mit Sulfasalazin begonnen (Braun et al. 2011). In Abständen von sechs bis zwölf Wochen sollte der Therapieerfolg evaluiert und die Therapie bei hoher Restaktivität verändert werden. Dies geschieht durch eine Dosissteigerung oder eine Kombinationstherapie mit einem weiteren Basistherapeutikum. Bei hoher Krankheitsaktivität ist der zusätzliche Einsatz von CS (niedrig dosierte Therapie) indiziert (Khanna & Paules 2004). Wird nach sechs Monaten keine Remission erreicht, kann eine Biologikatherapie eingeleitet werden (Saag et al. 2008). Da die Erkrankung schubweise verläuft, ist die Besserung des Gesundheitszustandes nicht zwingend auf die Therapie rückführbar. Bei der Beurteilung des Therapieerfolges steht für den Patienten die Verbesserung der klinischen Symptomatik im Vordergrund. Die Ziele einer effektiven Therapie sind neben der Besserung der klinischen Symptomatik auch die Hemmung der radiologisch feststellbaren Progression (Brown et al. 2006).

2.4 Quantifizierung von MRT-Befunden in der Verlaufsbeobachtung

Die Quantifizierbarkeit der Untersuchungsbefunde ist die Grundvoraussetzung für eine möglichst gute Therapiekontrolle. In diesem Kapitel wird ausschließlich auf die Methoden der MRT eingegangen. Andere bildgebende Verfahren verfügen ebenfalls über spezifische Therapieverlaufskriterien, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen wird.

Das vom OMERACT-Komitee (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) im Jahr 2002 erstellte Beurteilungssystem pathologischer Gelenkveränderungen, das so genannte RAMRIS (RA-MRI-Scoring-System), dient der einheitlichen Definition und Dokumentation MR-tomographisch nachweisbarer Knochenmarködeme, Synovitiden und Erosionen der MCP-Gelenke II-V, sowie des Handgelenks (Østergaard et al. 2005). Der Gelenkknorpel wird nicht in die Auswertung mit einbezogen, da die Abgrenzung in kleinen Gelenken nicht genau möglich ist. Das vom OMERACT-Komitee erstellte semiquantitative Scoring-System soll die standardisierte klinische Anwendung vereinfachen (Haavardsholm et al. 2005), bedarf allerdings kompetenter und erfahrener Untersucher bei der Befunderhebung, um die Intra- und Interuntersuchervarianz zu optimieren. Im Vergleich zur CR lassen sich mit der MRT sehr viel mehr Strukturen und Pathologien voneinander differenzieren. Eine sinnvolle Quantifizierung der Befunde ist dementsprechend wesentlich schwieriger und mit einem größerem Zeitaufwand verbunden (Ostendorf et al. 2007).

Die quantitative Erfassung entzündlicher Gelenkveränderungen kann durch zwei Methoden erfolgen. Entweder mit der manuellen oder computergestützten Berechnung des Synovialvolumens oder der Bestimmung des relativen Signalanstiegs nach Applikation von Gd³⁺-DPTA (Kap. 4.4). Beide Verfahren haben sich bisher als sensitiv und reproduzierbar erwiesen (Ostendorf et al. 2007). So wurde beispielsweise durch Østengaard et al. eine Korrelation ($r_{sp} = 0.73$; $p < 10^{-7}$) der Ergebnisse der DCE-MRT mit dem klinischen Aktivitätsgrad und histopathologischen Anzeichen einer Synovialitis bei Patienten mit Gonarthrit nachgewiesen (Østengaard et al. 1998). Aufgrund der aufwendigen und kostenintensiven Untersuchungsverfahren beschränkt sich die Anwendung der quantitativen Methoden hauptsächlich auf klinische Studien und ist für die Routineuntersuchung nicht geeignet (Ostendorf et al. 2007).

3. Grundlagen - spezieller Teil -

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die physikalischen Grundlagen der in dieser Studie angewandten bildgebenden Verfahren und der verwendeten Kontrastmittel.

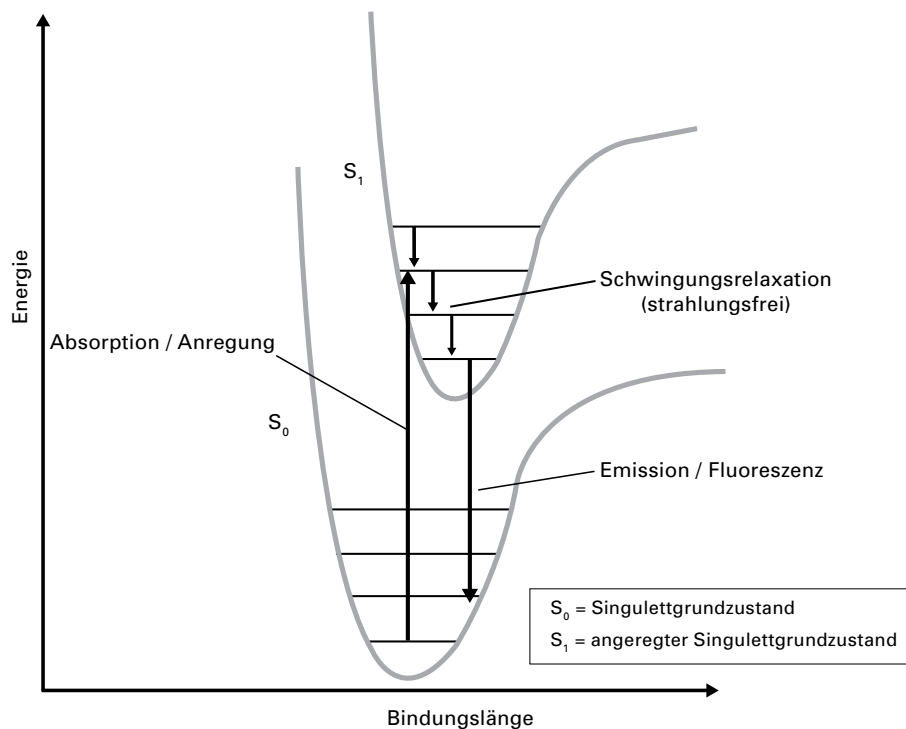
3.1 Optische Fluoreszenzbildgebung

Die Bezeichnung „Fluoreszenz“ ist von dem Mineral Calciumfluorid (CaF_2) abgeleitet und wurde 1852 erstmals von dem Mathematiker und Physiker Sir George Gabriel Stokes beschrieben. Sowohl Fluoreszenz als auch Phosphoreszenz sind Formen der Lumineszenz (kaltes Leuchten), deren Grundprinzip in der optischen Anregung eines Stoffes (Fluorophor) durch Photonen und der nachfolgenden Aussendung emittierter Photonen besteht. Anders als in der Phosphoreszenz beschränkt sich die Emissionsphase des Fluorophors lediglich auf den Zeitraum der Anregungsphase (Volgger 2008). Der Grund liegt in der Tatsache, dass die elektrischen Dipolübergänge in Fluorophoren „spinerlaubt“ sind. Die Multiplizität und damit auch die Spinquantenzahl bleiben erhalten. Der fluoreszierende Stoff befindet sich nach der Anregung mit einer Gesamtspinquantenzahl von $\Delta S = 0$ im Singulett-Zustand (Skrabal 2009).

Nach der optischen Anregung durch die Absorption eines Photons wird der Fluorophor in einen höheren energetischen Zustand (S_1) versetzt (Abb. 2). Die Absorption der elektromagnetischen Strahlung in einem Fluorophor ist von ihrer Frequenz abhängig. Je kleiner der Winkel zwischen dem Übergangsdipolmoment des Fluorophors und der Schwingungsebene der elektrischen Feldkomponente des anregenden Photons ist, desto wahrscheinlicher ist dessen Absorption. Der Zustand S_1 bleibt nach der Anregung nur für sehr kurze Zeit bestehen ($t \approx 10^{-15} \text{s}$). Dieser Zeitraum wird als Fluoreszenzlebensdauer bezeichnet. Nach Beendigung der optischen Anregung wird beim Übergang aus dem angeregten Singulett-Zustand (S_1) in den Singulett-Grundzustand (S_0) die aufgenommene Energie wieder abgegeben (Abb. 2). Die Energieabgabe geschieht auf zwei Wegen. Ein Teil der Energie wird durch Interaktion mit den Nachbarmolekülen in Form von Schwingungsrelaxation abgegeben. Der verbleibende Teil der Anregungsenergie wird in Form von Emission eines Lichtquants freigesetzt (Skrabal 2009). Daraus ergibt sich gemäß des Energieerhaltungssatzes und der Stokes'schen Regel, dass die Energie der emittierten Photonen (λ_{out}) geringer, d.h. die elektromagnetische Strahlung größerer Wellenlänge oder gleich groß der Energie der absorbierten Photonen (λ_{in}) sein muss (Ploem 1999). Die Energiedifferenz (ΔE) zwischen λ_{in} und λ_{out} wird als Stokes'sche Verschiebung bezeichnet und kann anhand folgender Formel beschrieben werden:

$$\Delta E = \left(\frac{1}{\lambda_{\text{in}}} - \frac{1}{\lambda_{\text{out}}} \right)$$

Die Fluoreszenzquantenausbeute beschreibt das Verhältnis zwischen absorbierten und emittierten Photonen.

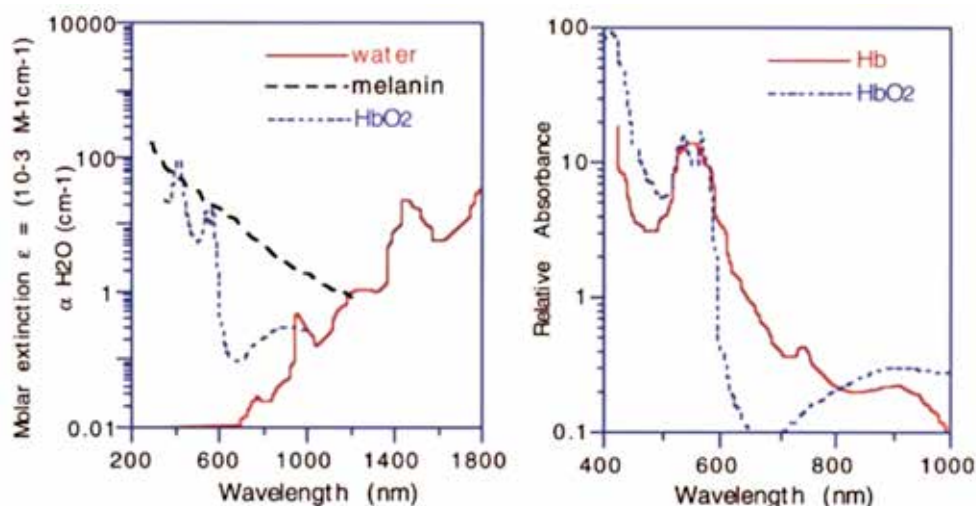
Abbildung 2: Optische Anregung

Schematische Darstellung von zwei energetischen Zuständen am Beispiel eines fluoreszierenden Moleküls. Durch die Absorption eines Photons wird das Molekül in einen hohen energetischen Zustand versetzt (S_1). Die aufgenommene Energie wird beim Übergang von S_1 in S_0 in Form von Schwingersrelaxation und Lichtemission abgegeben (eigene Graphik).

Wird biologisches Gewebe mit Licht aus dem Nahinfrarotbereich (NIR) bestrahlt, kommt es bei der Passage zu Interaktionen zwischen den eindringenden Photonen und dem umgebenden Gewebe. Biologisches Gewebe ist optisch inhomogen. Das Licht wird an einzelnen Strukturen mit unterschiedlichen Brechungsindizes von extra- und intrazellulären Komponenten reflektiert, gebrochen oder gebeugt. Da bei der Erfassung des emittierten Fluoreszenzsignals nicht zu differenzieren ist, durch welchen Mechanismus die Ablenkung der Photonen erfolgt, wird sie allgemein als Streuung definiert. Gestreute Photonen folgen unterschiedlichen räumlichen Ausbreitungsrichtungen, aus denen eine Schwächung des ursprünglichen Fluoreszenzsignals resultiert (Hawrysz & Sevick-Muraca 2000). Das Ausmaß der Streuung ist umgekehrt proportional zur Wellenlänge (Lim et al. 2003) und stark von der Gewebebeschaffenheit abhängig (Frangioni 2003). Neben der Streuung spielen die Absorptionseigenschaften des Gewebes eine wichtige Rolle. Die Absorptionseigenschaften eines Stoffes werden durch den Absorptionskoeffizienten (μ_a) charakterisiert. Dieser beschreibt den Anteil an

Photonen, die innerhalb einer definierten Wegstrecke bei vorgegebener Wellenlänge absorbiert werden. Bei der Betrachtung der Absorptionskoeffizienten eines Stoffes, als Funktion der Wellenlänge in einem definierten Spektralbereich, zeigt sich das Absorptionsspektrum (Abb. 3) (Tromberg et al. 2000).

Abbildung 3: Absorptionsspektrum von Wasser, Melanin und Hämoglobin



Zwischen Wellenlängen von 600-1300 nm ist die Absorption des Körpergewebes am niedrigsten. Besitzt ein Fluorophor ein Emissionsmaximum in diesem Spektralbereich, kann sich das emittierte Signal vom übrigen Gewebe abheben („optisches Fenster“) (links). Das Absorptionsspektrum von Hämoglobin ist abhängig von der Oxygenierung (rechts) (Tromberg et al. 2000).

Bei Wellenlängen unter 600 nm dominiert im menschlichem Gewebe die Lichtabsorption von Hämoglobin (HbO₂) und Melanin. Obwohl μ_a von Melanin höher ist als μ_a von Hämoglobin, hat Hämoglobin aufgrund des größeren Volumenanteils im Spektralbereich unter 600 nm einen größeren Einfluss auf die Gesamtabsorption. Ab einem Spektralbereich von 1300 nm überwiegt die Absorption von Wasser. Aufgrund der unterschiedlichen Absorptionsspektren besteht ein sogenanntes „optisches Fenster“ zwischen Wellenlängen von 600 bis 1300 nm, in dem die Absorption und Streuung des Körpergewebes am niedrigsten ist (Tromberg et al. 2000). Die Stokes'sche Verschiebung und die Kenntnis der optischen Gewebeeigenschaften erlaubt durch die Auswahl geeigneter Anregungswellenlängen (λ_{in}) und Lichtfilter die Trennung von absorbierten und emittierten Photonen (λ_{out}). Das Ziel der OI ist die Anregung möglichst vieler Fluorophore bei gleichzeitig minimaler Gewebestreuung und Absorption. Durch die

Selektion der Beobachtungswellenlänge, die im Vergleich zur Anregung zu längeren Wellenlängen verschoben ist, kann mit Hilfe von Langpassfiltern (LP) das Fluoreszenzsignal selektiert werden. Die OI arbeitet mit Licht im NIR mit Wellenlängen von 700 bis 900 nm (Lim et al. 2003; Gompels et al. 2010). Fluoreszenzfarbstoffe, die im Spektralbereich von 700 bis 900 nm angeregt werden, emittieren Photonen, die das Körpergewebe mit einer Penetrationstiefe von etwa 3-5 cm durchdringen. Die Restabsorption, zusammen mit Streueffekten des Gewebes, sind die wesentlichen limitierenden Faktoren der OI und begrenzt die Anwendung auf kleine Volumina (Ntziachristos et al. 2005).

3.2 Indocyaningrün

Der Fluoreszenzfarbstoff ICG ist eines der am häufigsten angewandten KM in der Fluoreszenzbildgebung. Erstmals wurde die Anwendung 1957 zur Messung des Herz-Zeit-Volumens durch Fox und Brooker beschrieben (Fox & Brooker 1957). Seither ist der Farbstoff als Indikatorsubstanz zur Darstellung der Gewebepfusion als medizinischer Standard etabliert und klinisch zugelassen (Desmettre et al. 2000).

3.2.1 Chemisch-/optische- Eigenschaften

ICG ist ein anionischer, nicht ionisierender Fluoreszenzfarbstoff mit einem Molekulargewicht von 775 Dalton (Desmettre et al. 2000). Der Farbstoff kann mit Wasser, Methanol und Ethanol in Lösung gebracht werden. Nach der intravenösen (i.v.) Applikation bindet ICG zu etwa 98% an Plasmaproteine (v.a. Albumin und α -1-Lipoprotein) und verteilt sich gleichmäßig intravasal im Körper (Cherrick & Stein 1960). Die effektive Halbwertszeit beträgt 2,4 Minuten (Desmettre et al. 2000). Der plasmaproteingebundene Teil des ICG wird über Phagozytose von Hepatozyten aufgenommen und mit der Umgehung des entero-hepatischen Kreislaufs über die Gallenflüssigkeit innerhalb von 3-4 Minuten vollständig hepatisch eliminiert. Durch die fehlende Kumulation ist die wiederholte Applikation in kurzen Zeitabständen möglich (Meijer et al. 1983).

Das Anregungs-, Absorptions- und Emissionsmaximum ist abhängig von der Farbstoffkonzentration, dem Lösungsmittel und dem Messzeitpunkt (Mordon et al. 1998). Das Absorptionsmaximum liegt für ICG-Monomere bei $\lambda=785$ nm. Durch eine Polymerisation der ICG-Moleküle und die Bindung an Plasmaproteine verschiebt sich das Absorptionsmaximum im Vollblut auf eine Wellenlänge von $\lambda=805$ nm. Das Emissionsmaximum liegt im Vollblut bei $\lambda=830$ nm (Desmettre et al. 2000). Die Fluoreszenzquantenausbeute von ICG beträgt 0,04. Um eine vorzeitige Degradation zu verhindern sollte der Farbstoff in konzentrierter Form, gekühlt und lichtgeschützt gelagert werden. Bei der Verdünnung des ICG-Natriumsalz-Pulvers ist darauf zu achten, keine Kochsalz- oder Ringer-Lösung zu verwenden. Anderenfalls kann durch Aggregation des ICG eine Veränderung der optischen Eigenschaften folgen (Herstellerangaben: ICG-Pulsion®, Medical Systems AG, München).

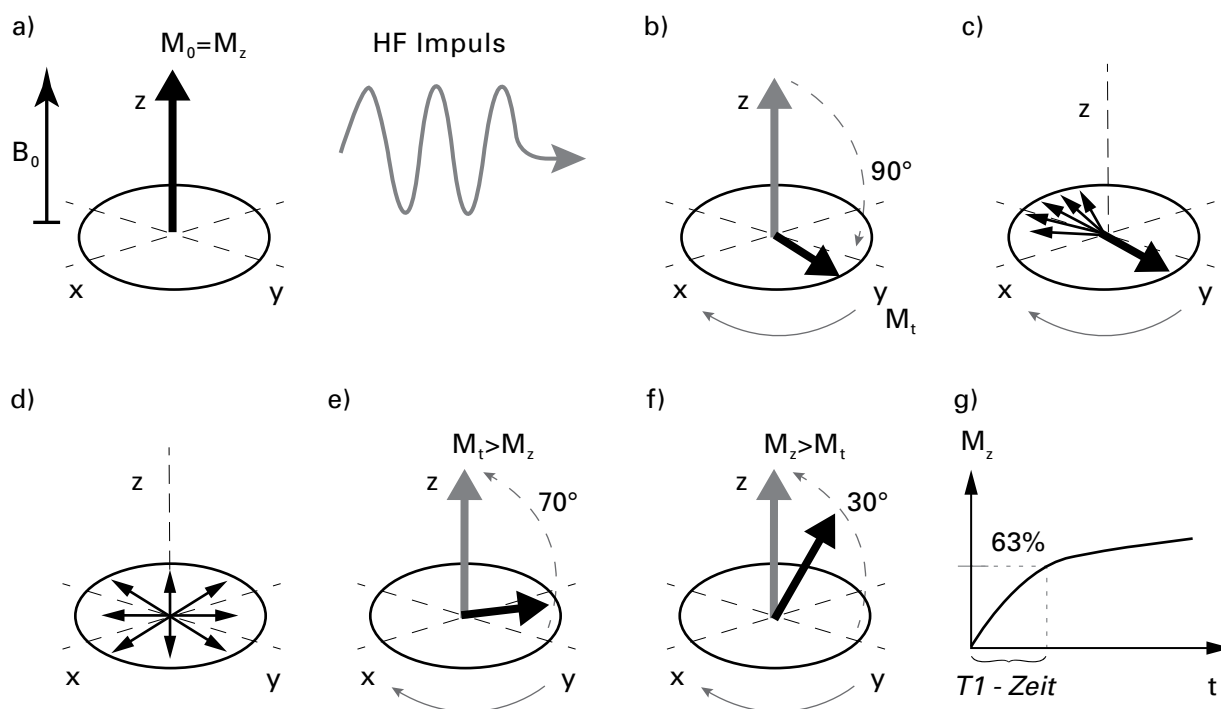
3.2.2 Anwendungsgebiete und Nebenwirkungen

Die Signalverteilung in einem Fluoreszenzbild ist durch die Verteilung des ICG bestimmt. Durch die nahezu vollständige intravasale Verbreitung des Farbstoffes gibt das emittierte Fluoreszenzsignal Auskunft über die Gewebepfusion (Dziekan et al. 2011). Fluoreszenz-optische Bildgebungsverfahren wurden bisher überwiegend in der Ophthalmologie zur Diagnostik retinaler und choroidaler Erkrankungen genutzt (Flower et al. 2008). Weitere Einsatzgebiete sind unter anderem die Darstellung von Blutgefäßen für die Durchgängigkeitsüberprüfung koronarer Bypässe (Hassan et al. 2012), der Perfusionsbeurteilung transplantierte Gewebelappen (Lamby et al. 2008) sowie der Beurteilung des Erfolges beim Clipping von Hirnaneurysmata (Raabe et al. 2005). In der Urologie wird ICG zur intraoperativen Darstellung von Verletzungen des Ureters genutzt (Tanaka et al. 2007). Weitere experimentelle Ansätze untersuchen den Nutzen optischer Bildgebungsverfahren in onkologischen Fragestellungen, wie der Detektion des Wächterlymphknotens bei einem Mammakarzinom (Hirche et al. 2010) und der Darstellung solider Tumore (Hawrysz & Sevick-Muraca 2000).

Nach langjähriger Anwendung sind Nebenwirkungen nach der Applikation von ICG sehr selten beobachtet worden (Frangioni 2003). Hope-Ross et al. haben in einer Studie 1923 Patienten nach i.v. Applikation von ICG beobachtet. Bei drei Patienten (0,15%) wurden milde, bei vier Patienten (0,2%) moderate und bei einem Patienten (0,05%) schwere Nebenwirkungen beobachtet (Hope-Ross et al. 1994). Zu den Nebenwirkungen gehören allergischen Reaktionen wie Hitzewallungen, Juckreiz, Exanthembildung, Übelkeit, Halsschmerzen, Ausbildung von Ödemen und Tachykardie. In schwerwiegenden Fällen sind Hypotonie, schwere Tachykardie, Dyspnoe und Bronchospasmen beschrieben. Das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen steigt für Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion. Es ist zu beachten, dass die ICG Lösung Natriumjodid enthält und bei Jodunverträglichkeit und Schilddrüsenfunktionsstörungen kontraindiziert ist (Benya et al. 1989). Der Reinheitsgrad von ICG beträgt nach Herstellerangaben zwischen 84% und 90%. Der Wert des LD50 von ICG ist bei Mäusen mit 50-80 mg/kg angegeben (Lutty 1978). Die Dosierung von ICG-Pulsion® entspricht laut Herstellerangaben 0,1 bis 0,3 mg/kg Körpergewicht. Dabei sollte die tägliche Gesamtdosis von 5 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten werden. Bei der Anwendung darauf zu achten, dass es zu keiner paravasalen Injektion kommt, da diese mit starken Schmerzen und lokaler Gewebeschädigung einhergeht. Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Betablockern geboten, da sich die Symptome anaphylaktischer Reaktionen verstärken können. Auf sämtliche Medikamente die Bisulfit-Verbindungen enthalten, sollte ebenfalls verzichtet werden (Herstellerangaben: ICG-Pulsion®, Medical Systems AG, München).

3.3 Magnetresonanztomographie

Die MRT ist ein Schnittbildverfahren, welches auf der physikalischen Grundlage der Kernspinresonanz arbeitet. Das Grundprinzip beruht auf der Tatsache, dass Atome mit einer ungeraden Nukleonenzahl, z.B. Wasserstoff (1 Proton, 0 Neutronen), einen Drehimpuls (Spin) um ein magnetisches Dipolmoment besitzen. Wird in longitudinaler Ausrichtung ein statisches Magnetfeld (B_0) angelegt, kommt es zur Ausrichtung des Dipolmomentes in Richtung von B_0 (Abb. 4 a). Gemäß der Boltzmannschen Verteilung handelt es sich um einen geringen Überhang an Protonen, der sich in der Longitudinalachse (z-Achse) parallel anordnet und zu einer messbaren Magnetisierung führt (M_z =Longitudinalmagnetisierung). Durch den Eigendrehimpuls des Atomkerns ist eine vollständige parallele Ausrichtung nicht möglich, wodurch es zu Präzisionsbewegungen der Spins um die Longitudinalachse kommt. Der Summenvektor aller Spins ist parallel zu B_0 ausgerichtet. Wird nun ein zweites hochfrequentes magnetisches Wechselfeld (HF) in transversaler Ausrichtung dazu geschaltet, resultiert die Auslenkung des M_z um maximal 90° von der longitudinalen in die transversale Ebene (X-Y-Ebene) (Abb. 4 b). Dieser Vorgang wird als Quermagnetisierung (M_t) bezeichnet. Unter Verwendung der spezifischen Resonanzfrequenz (Larmorfrequenz) können Atome unterschiedlicher Bindungsverhältnisse getrennt voneinander phasensynchron ausgelenkt werden. Die durch die M_t hervorgerufene Induktionsspannung wird von einer Spule in der Transversalebene gemessen. Das Ziel ist die Erzeugung von Schichtbildern, basierend auf der räumlichen Verteilung von M_t (z, x, y). Die Protonen präzisieren anfangs phasengleich in der Transversalebene, bis sie nach wenigen Millisekunden dephasieren. Dies führt zu einem Rückgang der M_t (Abb. 4 c-d), da sich gegensätzliche Spins neutralisieren. Eine Verringerung der M_t auf 37% des ursprünglichen Wertes wird als Querrelaxation (T2-, oder Spin-Spin-Relaxation) bezeichnet. Bei der Auslenkung des Feldes in die X-Y-Ebene nimmt die z-Komponente den Wert 0 an (M_0). Nach Beendigung des transversalen HF-Signals richten sich die Magnetisierungsvektoren erneut exponentiell entlang des statischen Feldes B_0 aus und kehren somit in die energetisch günstigere Ausgangslage zurück. Dieser Vorgang wird als Longitudinalrelaxation (T1-, oder Spin-Gitter-Relaxation) bezeichnet (Abb. 4 e-f). Die T1-Zeit gibt an, in welcher Zeit die z-Komponente ca. 63% ihres Ausgangswertes wieder erreicht hat (Abb. 4 g). Die T1- und T2- Relaxation ist abhängig von der Feldstärke von B_0 und der Gewebeschaffenheit. Die Repititionszeit (TR) ist die Zeit zwischen zwei Anregungen (Auslenkungen aus der z-Achse). Die Echozeit (TE) beschreibt den Abstand zwischen der Anregung und der Messung des Signals (Abb. 4 a). Durch Auswahl der Sequenzparameter TR und TE lassen sich unterschiedliche Gewebekontraste erzielen (Weishaupt et al. 2006a).

Abbildung 4: Magnetisierungsvektoren

(a) Nettomagnetisierungsvektor (M_z) in Longitudinalrichtung. Durch Einstrahlung eines HF-Impulses kommt es zur Auslenkung um 90° (b) und zum Aufbau der M_t . Querrelaxation (c) - (d): Abnahme der M_t durch Dephasierung der Spins. Rückkehr des Magnetisierungsvektors in longitudinaler Ausrichtung nach Abschalten des HF-Impulses (e) - (f) und erneute Ausrichtung nach B_0 . Die T1-Zeit wird durch das Erreichen von 63% des Ausgangswertes der Longitudinalmagnetisierung definiert (g) (eigene Graphik).

3.3.1 T1 gewichtete Sequenzen

T1 gewichtete (w) Sequenzen werden durch eine kurze TR bestimmt. Die Anzahl der Spins, die sich nach Anregung erneut im relaxierten Zustand befinden ist abhängig von der Fähigkeit zur Longitudinalrelaxation des Gewebes. Bei einer schnellen Longitudinalrelaxation (Gewebe mit hoher Protonendichte, z.B. Fettgewebe) befinden sich pro Zeitintervall mehr Spins in Relaxation als bei einer langsamen. Nur relaxierte Spins können erneut angeregt werden und ein Signal erzeugen. Bei einer schnellen Abfolge der HF-Impulse werden daher nur Gewebe mit einer schnellen Longitudinalrelaxation signalreich dargestellt. Sequenzen mit langer TE sind unabhängig von der Longitudinalrelaxation. Um den Einfluss der Dephasierung durch Spin-Spin-Wechselwirkungen möglichst gering zu halten, muss die TE ebenfalls klein sein. Die TR (300-800 ms) und TE (<30 ms) sind in T1 - Wichtung kurz (Weishaupt et al. 2006b).

3.3.2 Dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie

Die DCE-MRT stellt seit ihrer Entwicklung durch Prince et al. eine Erneuerung gegenüber den bis zu diesem Zeitpunkt verfügbaren MR angiographischen Techniken dar. Mit dem Gebrauch paramagnetischer Kontrastmittel und der Verwendung T1 (w), dreidimensionaler Gradientenechosequenzen (GRE-Sequenzen) bietet die DCE-MRT die Möglichkeit der Erfassung anatomischer und hämodynamischer Informationen in einer Bildakquisitionszeit von wenigen Sekunden (Prince et al. 2003). Die wesentlichen Vorteile dieser Methode sind die vielseitigen Nachbearbeitungsoptionen zur Befundpräsentation und Auswertung mit Erstellung von maximalen Intensitätsprojektionen (MIP) sowie der multiplanaren Reformatierung (MPR).

Die DCE-MRT ermöglicht durch die Erfassung kinetischer Parameter die Darstellung einer inflammatorisch bedingten Hyperämie. Die quantitative Auswertung der Perfusionsdaten mittels der Berechnung der Rate der frühen Kontrastmittelanflutung (REE) ist ein häufig angewandtes Verfahren zur Quantifizierung inflammatorischer Aktivität (Tamai & Yamato 1994; Ostergaard et al. 1996; Cimmino et al. 2005). Das Ergebnis hängt von den veränderten pathophysiologischen Eigenschaften der inflammatorisch veränderten Synovia ab. Die synoviale Vaskularisation korreliert signifikant ($p < 0,001$) mit der Krankheitsaktivität des betroffenen Gelenkes (Lindblad & Hedfors 1985). In zahlreichen Studien zeigt sich eine Korrelation der DCE-MRT-Befunde zu den Ergebnissen klinischer, laborchemischer, histologischer und bildgebender Untersuchungen der inflammatorischen Aktivität (Ostendorf et al. 2007). Des Weiteren sehen Hodgson et al. die Erhöhung der REE als ein prädiktiven Faktor für einen erosiven Verlauf der Arthritis an (Hodgson et al. 2008). In den folgenden Abschnitten werden die Besonderheiten von DCE-MRT-Sequenzen beschrieben.

3.3.2.1 Signal-zu-Rauschverhältnis

In der DCE-MRT ist ein möglichst hohes Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) notwendig um eine gute Bildqualität zu erzielen. Das SNR ist definiert als die Signalintensität innerhalb eines Voxel, geteilt durch die Standardabweichung (SD) der Signalintensität einer Fläche außerhalb des abgebildeten Körperteils (Hintergrundrauschen). Das Signal ist abhängig von der Voxelgröße, welche durch die Parameter Bildbereich (Field Of View, FOV), Akquisitionsmatrix und Schichtdicke bestimmt wird. Je größer das Voxelvolumen und damit die Anzahl der Protonen, die am Anregungsprozess beteiligt sind, desto stärker hebt sich das resultierende Signal vom Hintergrundrauschen ab. Eine in der klinischen Anwendung häufig genutzte Methode zur Verbesserung der SNR ist die Erhöhung der Anzahl an Akquisitionen (Nitz et al. 2007a). In der Darstellung der frühen arteriellen Kontrastmittelphase ist die wiederholte Bildakquisition, wegen des schnellen arteriellen Kontrastmitteltransit und der frühen Kontrastmittelumverteilung (Abb. 7), allerdings nicht möglich. Diese zeitliche Beschränkung stellt einen entscheidenden limitierenden Fak-

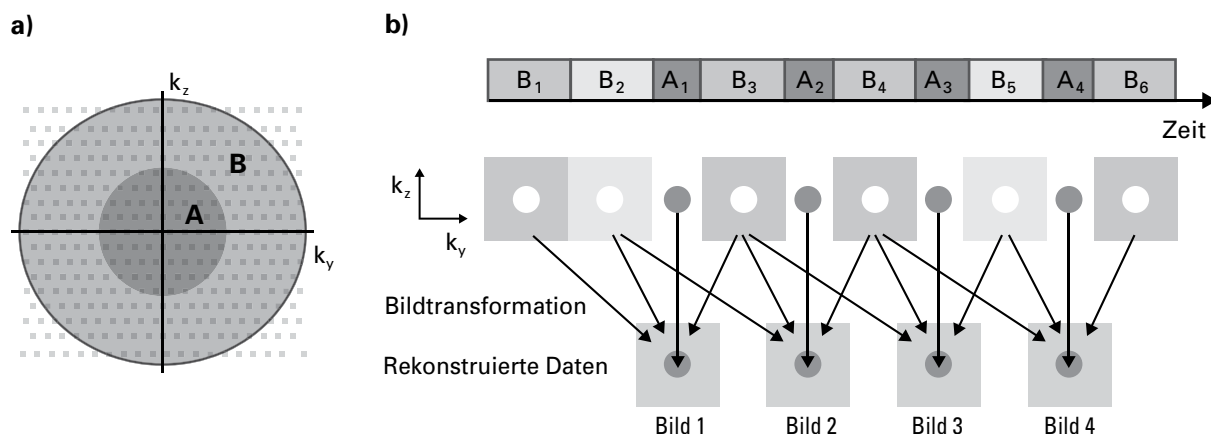
tor der DCE-MRT dar (Laub & Kroeker 2006). Verbesserungen der SNR werden durch Vergrößerung des FOV, der Schichtdicke, sowie Reduktion der Matrix erzielt. Zusätzlich ist die Verwendung von Mehrkanal-Hochfrequenz-Spulen (HF-Spulen) sinnvoll, um die SNR zu optimieren (Nitz et al. 2007a).

3.3.2.2 Ortsauflösung

Die Ortsauflösung wird durch das FOV und die angewandte Matrixgröße bestimmt. Auch hier spielt das Voxelvolumen eine entscheidende Rolle. Je kleiner das Volumen gewählt ist, desto höher ist die Auflösung. Somit steht sie in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis zur SNR. Da die Auflösung in einem direkten Zusammenhang mit der Akquisitionszeit steht, kann für die Optimierung der Auflösungsqualität die Untersuchungszeit verlängert werden (Nitz et al. 2007a). Wie auch bei der wiederholten Akquisition, ist die schnelle arterielle Kontrastmittelpassage der limitierende Faktor dieser Methode (Laub & Kroeker 2006). Wird anderenfalls die Untersuchungsmatrix vergrößert, kommt es zu einer Verminderung des SNR. Die Auswahl der Sequenzparameter ist daher immer ein Kompromiss zwischen einem möglichst hohen SNR und einer guten Ortsauflösung. Das Ziel ist die Erzeugung isotroper Voxel in einer kurzen Untersuchungssequenz. Dies ist bei einer dreidimensionalen Datenakquirierung von großer Bedeutung, da der Informationsgehalt eines Voxels in allen drei Raumachsen von gleichem Betrag ist und der Rohdatensatz für die Anwendung von Rekonstruktionsalgorithmen genutzt werden kann (Weishaupt et al. 2006b).

3.3.2.3 Selektive-k-Raum-Transformation

Um eine hohe zeitliche, bei gleichbleibend hoher räumlicher Bildauflösung zu erreichen, werden DCE-MRT-Sequenzen häufig mit der Technik der selektiven k-Raumauslese kombiniert. Die in dieser Studie angewandte TWIST-Technik (Time-Resolved-Angiography-With-Interleaved-Stochastic-Trajectories) teilt die k_y - k_x Ebene in zwei Regionen (Abb. 5 a): eine innere zentrale Region (A), welche hauptsächlich Kontrastinformationen kodiert und eine äußere periphere Region (B), die vor allem anatomische Strukturen kodiert. Nach einer initialen Auslese des gesamten k-Raumes (Abb. 5 b) werden bei der Transformation der Daten aus dem k-Raum in den Bildraum die Datenpunkte aus Region A vollständig ausgelesen (Abb. 5 b, A_{1-3}), wohingegen in Region B Datenpunkte in unterschiedlichen Trajektionen (Abb. 5 b, B_{1-6}) partiell ausgelesen werden. Der verbleibende Rest des k-Raumes wird in der Rekonstruktion dreidimensionaler Bilder rechnerisch interpoliert (Song et al. 2009; Laub & Kroeker 2006).

Abbildung 5: Selektive-k-Raum-Transformation

a) Regionen A und B werden mit unterschiedlichen Auswahleigenschaften ausgelesen um eine schnellere Bilderzeugung zu erreichen. b) Die zentralen Regionen A_{1-4} werden komplett, die peripheren Regionen B_{1-6} nur partiell ausgelesen. Die Bilder (Bild 1-4) werden in der Bildtransformation errechnet (eigene Graphik).

3.3.2.4 Gradienten-Echo-Sequenzen

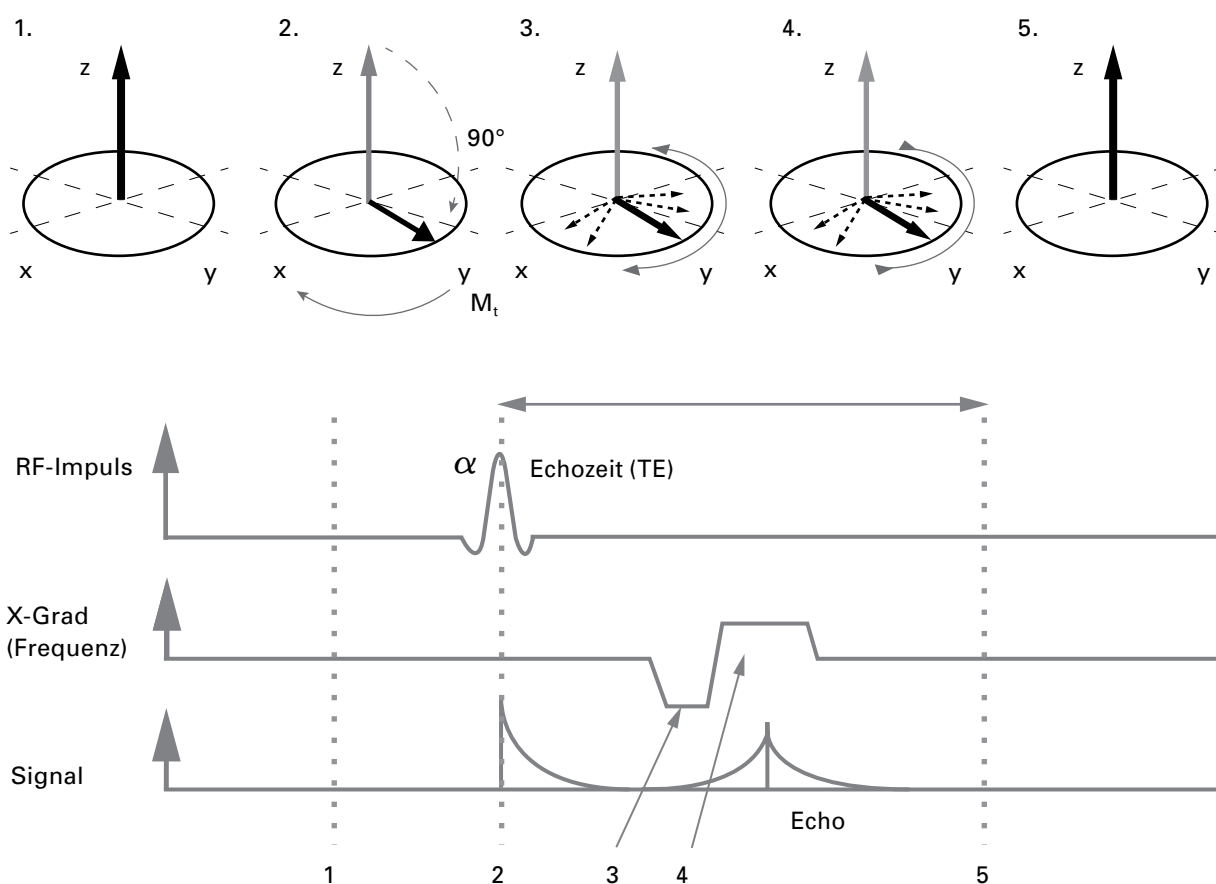
GRE-Sequenzen haben das Ziel, durch den Einsatz von Gradientenspulen, Echosignale zu erzeugen, die durch eine kurze TR charakterisiert sind. Da die TR die Bildaufnahmezeit wesentlich beeinflusst, sind GRE-Sequenzen vorteilhaft wenn kurze Bildaufnahmezeiten erwünscht sind.

Nach der Auslenkung der Spins aus der longitudinalen in die transversale Ebene (X-Y-Ebene) beginnen die Spins zu dephasieren. Um diesem Vorgang entgegen zu wirken werden in Spin-Echo-Sequenzen durch Anlage von 180° -HF-Impulsen die Spins erneut rephasiert. Dieser Vorgang führt zu einem verstärkten Spin-Echo-Signal, verlängert aber auch gleichzeitig die TR. In GRE-Sequenzen werden durch negativ gepolte Frequenzkodiergradienten (GR-Impuls) künstliche Magnetfeldinhomogenitäten erzeugt (Abb. 6). Die künstliche Dephasierung der Spins führt zu einer Suppression des MR-Signals. Nach der Gradientenumkehr in ein positives Feld werden zuvor dephasierte Spins wieder rephasiert, wodurch ein positives GRE entsteht. Zu beachten ist, dass in GRE-Sequenzen nur künstlich erzeugte Magnetfeldinhomogenitäten rephasiert werden. Die $T2^*$ -Relaxationszeit, die von zeitlich unveränderlichen Magnetfeldinhomogenitäten bestimmt ist, kann nicht kompensiert werden, so dass das GRE-Signal von der $T1$ - und der $T2^*$ -Relaxationszeit

abhängt und ein möglichst homogenes Magnetfeld voraussetzt. Der Bildkontrast wird als T_2^* -Kontrast bezeichnet, da das Signal mit der T_2^* -Zeit zerfällt (Nitz et al. 2007b). Um den T_2^* -Kontrast zu minimieren und eine möglichst gute T1 -Wichtung zu erhalten, ist eine niedrige TE zu wählen (Weishaupt et al. 2006c).

Abbildung 6: GRE-Signale

MRT - GRE



(1) Stabiler Zustand ohne Magnetisierung in der X-Y-Ebene. (2) Nach der Anregung präzisiert die gesamte Magnetisierung in der X-Y-Ebene. (3) Dephasierung der Spins durch den Frequenzgradienten. (4) Rephasierung der Spins durch den umgekehrten Frequenzgradienten. (5) Rephasierung der Spins nach vollständiger transversaler Magnetisierung (eigene Graphik).

Um die Messzeit zusätzlich zu verkürzen kann der Anregungswinkel (Flip-Winkel- α) auf etwa 30° verkleinert werden. Dabei handelt es sich um sogenannte FLASH-Sequenzen (Fast-Low-Angle-Shot). Die Spins relaxieren nach Auslenkung schneller in den Ausgangszustand und können dadurch in kürzeren Zeitabständen wieder angeregt werden. Durch die kurzen Akquisitionszeiten sind die Sequenzen weniger anfällig für Bewegungsartefakte und eignen sich zur Erfassung von schnell aufeinander folgenden Bildern. Das generierte FLASH-Signal (S_{FLASH}) hängt von der Ausgangsmagnetisierung, den Relaxationszeiten T1 und T2* des Gewebes, sowie den Sequenzparametern TE, TR und dem Flip-Winkel- α ab und kann wie folgt beschrieben werden (Weishaupt et al. 2006c):

- ▶ die T1-Wichtung nimmt mit abnehmender TR zu
- ▶ die T2*-Wichtung nimmt mit zunehmender TR zu
- ▶ die T1-Wichtung nimmt mit zunehmenden α zu

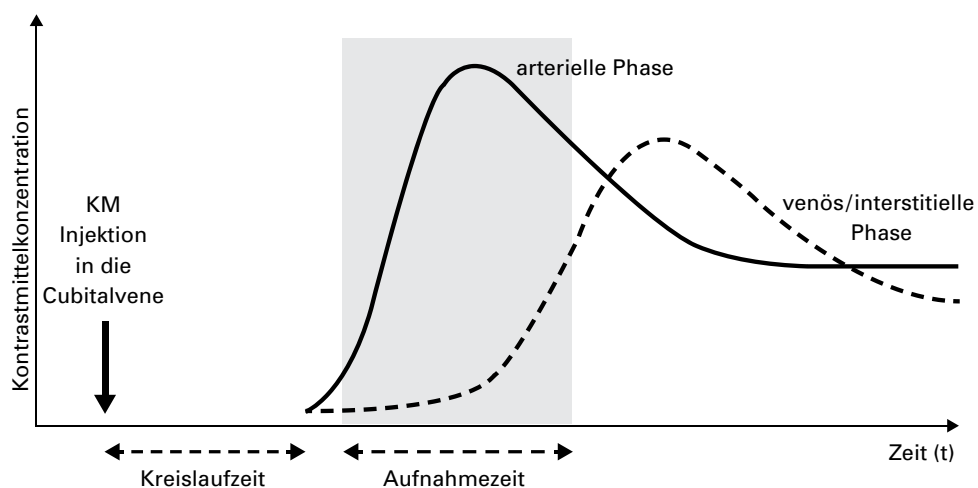
Da das Kontrastmittel Gd³⁺-DTPA eine Verkürzung der Spin-Gitter-Relaxation bedingt, sind besonders T1 (w) Sequenzen von Bedeutung. Durch die schnell aufeinanderfolgenden Anregungen, die in ihrer zeitlichen Größenordnung den Relaxationszeiten entsprechen, können sich die gemessenen Signale überlagern. Für einen T1 (w) Kontrast muss das GRE-Signal der vorherigen Anregung eliminiert werden. Mit dem Einsatz von sogenannten Spoiler-Pulsen werden verbleibende kohärente Magnetisierungen vor der erneuten Anregung supprimiert. Bei der gleichzeitigen Anregung aller Schichten kann eine dreidimensionale Messung vorgenommen werden. Die GRE-Sequenzen ermöglichen somit Aufnahmen ohne Zwischenschichtabstand. Dies ist die Grundlage der Erfassung kinetischer Parameter (Weishaupt et al. 2006c).

3.4 Paramagnetische Kontrastmittel

Die Darstellungsfähigkeit von Gewebekontrasten kann durch paramagnetische Kontrastmittel verstärkt werden. Die Kontrastdarstellung hängt von der T1- und T2-Zeit, der Protonendichte und der Flussgeschwindigkeit ab. Da die Protonendichte und die Flussgeschwindigkeit schwer zu manipulieren sind, kommt der T1- und der T2-Zeit eine große Bedeutung zu. Kontrastmittel, wie die häufig angewandten Gadolinium-Chelatkomplexe (z.B. Gd³⁺-DTPA), können durch Änderung der lokalen magnetischen Umgebung des Gewebes die T1- und T2-Zeit verkürzen (Rummeny et al. 2006). Die T1-Zeit des Blutes wird durch die Anreicherung von Gd³⁺ von ca. 1200 ms auf ca. 100 ms verringert. Bei der Verwendung T1 (w) Pulssequenzen resultiert nach der Applikation paramagnetischer KM eine Signalanhebung der kontrastmittelgefüllten Blutgefäße. Grundvoraussetzung für den Paramagnetismus ist das Vorliegen von ungepaarten Elektronen in einem jeweils separaten Elektronenorbital. Die ungepaarten Elektronen weisen einen parallelen Spin auf.

Dadurch entsteht ein starkes, fluktuierendes magnetisches Wechselfeld, welches die Spin-Gitter-Relaxationszeit benachbarter Protonen reduziert. Zusätzlich wird auch die Spin-Spin-Relaxation verkürzt. Je mehr ungepaarte Elektronen vorliegen, desto größer ist die paramagnetische Eigenschaft (Relaxivität). Gd^{3+} gehört zur Gruppe der Lanthanide und besitzt sieben ungepaarte Elektronen (Rummeny et al. 2006). Da Gd^{3+} alleine eine toxische Wirkung besitzt wird es mit Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) chelatiert. Nach i.v. Applikation steigt der Plasmaspiegel des Gd^{3+} -DTPA schnell an. Die hydrophilen Eigenschaften und das hohe Molekulargewicht des Gd^{3+} -DTPA-Komplexes bedingen die schnelle Verteilung des KM in interstitielle Kompartimente und das venöse Gefäßsystem (Abb. 7). Mit einer Plasmaeliminationshalbwertszeit von ca. 90 Minuten wird Gd^{3+} -DTPA glomerulär filtriert und bei gesunden Personen unverändert renal eliminiert (Grobner 2006).

Abbildung 7: First-Pass-Perfusionsmessung



Mit der Verbesserung der zeitlichen Auflösung kann die Bildakquisition (graue Fläche) selektiv in der frühen arteriellen Kontrastmittelfase stattfinden (eigene Graphik).

Aufgrund der Umverteilung des Gd^{3+} -DTPA von intravasalen in interstitielle Kompartimente stellt die frühe arteriellen Phase den Kernpunkt der Untersuchung dar. Die Bildgebung erfolgt idealerweise zum Zeitpunkt der arteriellen Kontrastmittelpassage (graue Fläche in Abb. 7) ohne Kontrastmittelanreicherung in Venen bzw. im umliegenden Gewebe (First-Pass-Perfusionsmessung). Die Nutzung von Autoinjektoren, die zu einem bestimmten Zeitpunkt eine definierte Menge an KM applizieren, ist hierbei hilfreich (Earls et al. 1996).

Nebenwirkungen werden bei der Anwendung von Gd^{3+} -DTPA selten (0,07%) beobachtet und sind in den meisten Fällen allergischer Genese. Zu den häufigeren milden Reaktionen zählen Übelkeit, Erbrechen, Husten, Wärmegefühl, Schwindel, Kopfschmerz und Juckreiz. In seltenen Fällen (0,005 - 0,03%) kommt es zu schweren Komplikationen, wie einem Larynxödem, Bewusstlosigkeit oder Herz-Kreislaufversagen. Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz ist das vermehrte Auftreten einer Nephrogenen-Systemischen-Fibrose beschrieben (Abujudeh et al. 2010).

4. Materialien und Methoden

4.1 Studienbeschreibung

Diese klinische Studie wurde prospektiv, monozentrisch und vergleichend durchgeführt. Dies geschah in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Rheumatologie, II. Medizinische Klinik und Poliklinik im Klinikum rechts der Isar, der Technischen Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Uwe Heemann). Den Prinzipien der Erklärung von Helsinki wurde nach dem Votum der zuständigen Ethikkommission (Klinikum rechts der Isar) entsprochen. Die ärztliche Schweigepflicht und Datenschutzbestimmungen wurden beachtet.

4.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 28 Patienten [15 Frauen (53,6%) und 13 Männer (46,4%)], in einem durchschnittlichem Alter von $53,3 \pm 13,3$ Jahren in die Studienpopulation einbezogen. Von 28 Patienten konnte bei sechs (11%) eine RF positive RA, bei acht (29%) eine RF negative RA, bei acht (29%) eine UA, bei drei (11%) eine PsA, bei zwei (7,1%) eine AS, bei einem (3,6%) eine undifferenzierte SpA und bei einem Patienten (3,6%) eine aktivierte Finger-Polyarthrose diagnostiziert werden.

4.1.2 Organisation und Ablauf

Alle Probanden erhielten vor der Einwilligung zu Teilnahme an der Studie eine ausführliche Aufklärung über die angewandten Untersuchungsprozeduren. Dabei wurde auf das korrekte Verständnis geachtet und die Einwilligung des Patienten schriftlich dokumentiert. Vor jeder Untersuchung erfolgte zusätzlich eine separate Aufklärung über die spezifischen Risiken des RSC und der MRT.

Um den Therapieerfolg im zeitlichen Verlauf zu dokumentieren durchliefen die Patienten jeweils drei Untersuchungen. Die erste Befunderhebung erfolgte direkt nach Diagnosestellung (V1), die zweite 12 Wochen (V2), die dritte 24 Wochen (V3) nach Beginn der antirheumatischen Therapie. Zu jedem Zeitpunkt erfolgte eine klinische Untersuchung, eine venöse Blutentnahme und die bildgebende Diagnostik.

4.1.3 Teilnahme Kriterien

Die Patienten wurden von Januar 2010 bis Mai 2011 durch die Abteilung für Rheumatologie, II. Medizinischen Klinik und Poliklinik, von Oberarzt Dr. med. Klaus Thürmel und Dr. med. Philipp Moog rekrutiert. Die Verteilung von Alter, Geschlecht und Erkrankung der Untersuchungskohorte entspricht dem Patienten Klientel der Rheumasprechstunde.

4.1.3.1 Einschlusskriterien

- ▶ Patienten mit mehr als einem druckschmerzhaften und/oder geschwollenem Gelenk im Bereich der carpal- (C), MCP-, PIP- oder DIP- Gelenke mit einer bestehenden Symptomatik von mehr als sechs Wochen bis zu einem Jahr ohne bereits indizierte antirheumatische Therapie
- ▶ Zustimmung zur Teilnahme an der Studie nach vorangegangener ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung
- ▶ Ausschluss von Kontraindikationen für die RSC- und MRT Untersuchung

4.1.3.2 Ausschlusskriterien

- ▶ Relative und absolute Kontraindikationen gegen eine MRT Untersuchung (z.B. ferromagnetische Implantate oder Fremdkörper, Herzschrittmacher, Klaustrophobie)
- ▶ Unverträglichkeit von ICG oder Gd³⁺-DTPA oder jodhaltigen Kontrastmitteln
- ▶ Einnahme von Betablockern und Medikamenten mit bisulfithaltigen Verbindungen
- ▶ Vorliegen einer Schwangerschaft
- ▶ Störung der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion
- ▶ allergische Diathesen

4.1.3.3 Abbruchkriterien

- ▶ Rückzug der Einverständniserklärung zu jedem Zeitpunkt der Studie
- ▶ Allergische Reaktionen auf ICG oder Gd³⁺-DTPA
- ▶ Zeitliche Differenz von mehr als fünf Tagen zwischen der klinischen und der radiologischen Befunderhebung
- ▶ Abbruch der medizinischen Versorgung, entgegen ärztlichen Rat und/oder zeitliche Verzögerung der Folgeuntersuchungen V2 und V3 von mehr als einer Woche

4.2 Rheumatologische Untersuchung

Teil der rheumatologischen Untersuchung war die Dokumentation der Patientenparameter Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht. Zur Erfassung der aktuellen Krankheitsaktivität und Beurteilung des Therapieerfolges wurde die klinisch-/serologische-Untersuchung nach folgenden, vom ACR zusammengestellten Kernparametern (Pincus 2005) ausgerichtet:

- ▶ Der Zustand der Finger- und Handgelenke beider Hände wurde mittels Inspektion und bimanueller Palpation auf Schwellung, Bewegungs- und Druckschmerzhaftigkeit überprüft und dokumentiert. Jedem druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenk wurde der Wert 1, jedem nicht druckschmerzhaften oder nicht geschwollenem Gelenk, der Wert 0 zugeordnet.
- ▶ Die Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität aus Sicht des Untersuchers, sowie die vom Patienten subjektiv empfundene Krankheitsaktivität wurde jeweils, anhand einer visuellen Analogskala (VAS, 0-100 mm, „kein Schmerz“ bis „stärkster vorstellbarer Schmerz“) dokumentiert.
- ▶ Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden anhand einer venösen Blutentnahme aus einer Cubitalvene die ESR (mm/h), das CRP (mg/dl), der RF (IU/ml) und die CCP-Ak (U/ml) bestimmt. Die Analyse der Laborparameter erfolgte im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Ruland).

Die klinischen und serologischen Parameter wurden mithilfe einer standardisierten Berechnungsformel quantifiziert. Der SDAI ist ein einfaches Instrument zur Erfassung der aktuellen Krankheitsaktivität und wurde als Indikator für ein Therapieansprechen (Response) verwendet. Zusammengesetzt aus druckschmerzhaften (tender joint, TJ) und geschwollenen (swollen joint, SJ) Finger- und Handgelenken, dem CRP (mg/dl) und der Einschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) ist der SDAI ein in klinischen Studien etablierter Parameter.

$$\text{SDAI} = \text{TJ} (28) + \text{SJ} (28) + \text{VAS}_{\text{Patient}} (0-10 \text{ cm}) + \text{VAS}_{\text{Untersucher}} (0-10 \text{ cm}) + \text{CRP} (\text{mg/dl})$$

Die Remissionsgrenze liegt bei $\leq 3,3$ Punkten. Die Grenze zur moderaten Aktivität < 11 und zur hohen Aktivität > 26 Punkten. Durch die Berechnung des SDAI zum Zeitpunkt V1 und V3 konnte die Untersuchungskohorte in zwei Gruppen unterteilt werden. Entsprechend Aletaha et al. wurde ein Therapieansprechen (Responder) bei einer Verringerung des SDAI um ≥ 7 Punkte definiert (V1 - V3). Eine geringere Abnahme des SDAI wurde als Therapieversagen (Non-Responder) gewertet (Aletaha et al. 2009).

4.3 Bildgebende Verfahren

Den Untersuchungsgegenstand der Studie stellt der Vergleich der OI mittels des Xiralite® X4 RSC-Verfahrens mit der DCE-MRT dar. Die Untersuchungsabläufe und die technischen Hintergründe werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

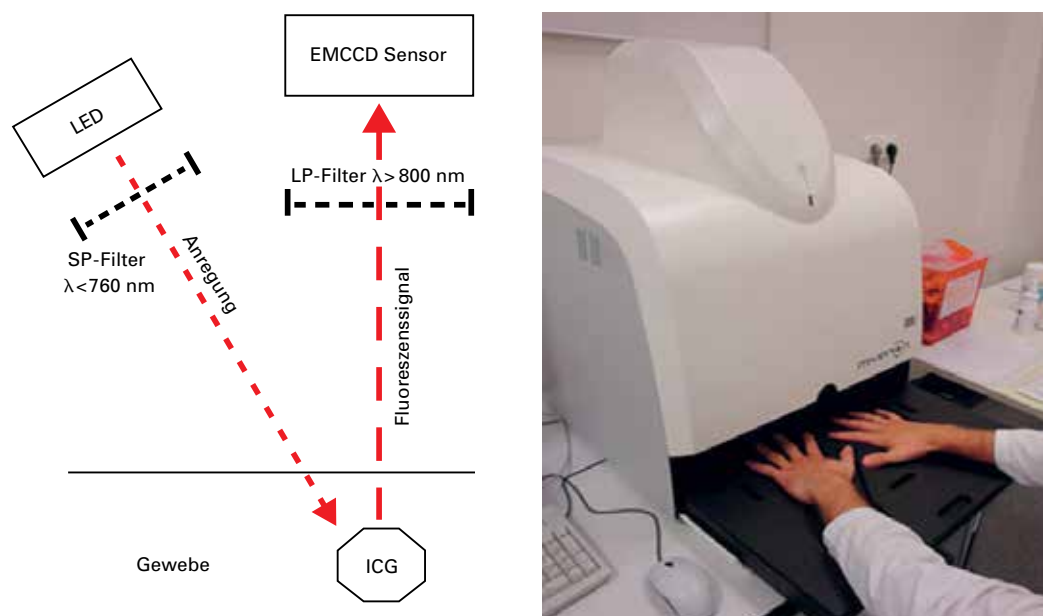
4.3.1 Rheumascan

Gegenstand der Evaluation ist das Xiralite® X4 RSC-System der Mivenion GmbH (Berlin, Deutschland). Das Gerät wurde in Zusammenarbeit mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin entwickelt. Zusammen mit der Software XiraView® (Version 3.6) ist es seit dem Jahr 2009 als erstes Gerät, welches die OI zur Detektion der Gewebedurchblutung der Hände nutzt, in klinischer Anwendung. Es handelt sich um ein CE Klasse I zertifiziertes Produkt (Zulassung innerhalb der EU, April 2009), welches sich durch keinerlei methodische Risiken (ausgenommen der Reaktionen auf das verwendete ICG) und einem geringen Invasivitätsgrad auszeichnet.

Das Gerät arbeitet mit lichtemittierenden Dioden (LED), die das Untersuchungsfeld mit Licht einer Wellenlänge von $\lambda=740$ nm beleuchten. Wellenlängen von $\lambda>760$ nm werden durch einen Kurzpassfilter (SP) eliminiert. Die passierenden Photonen durchdringen das Körpergewebe und aktivieren die Moleküle des Farbstoffes ICG (Absorptionsmaximum von $\lambda=805$ nm). Der aktivierte Fluoreszenzfarbstoff emittiert Photonen mit einem Emissionsmaximum von $\lambda=830$ nm. Diese werden von einem ladungsgekoppeltem Detektor (Electron-Multiplying-Charge-Coupled-Device, EMCCD) einer hochauflösenden Kamera aufgezeichnet. Der EMCCD-Sensor sendet proportional zur eingestrahnten Lichtmenge ein elektrisches Signal aus. Ein Langpassfilter (LP) vor dem EMCCD-Sensor sorgt für die ausschließliche Detektion von Photonen mit einer Wellenlänge von $\lambda>800$ nm und kann so eine Überstrahlung des Fluoreszenzsignals verhindern. Während der standardisierten Untersuchungszeit von sechs Minuten werden mit Hilfe der Software XiraView® 360 elektronisch generierte Bilder beider Hände erstellt (1 Bild/s). Die relativen Signalintensitäten sind in unterschiedlichen Zahlenwerten kodiert, die mit der Konzentration des ICG korrelieren und anhand einer Farbskala (grün = gering, rot = hoch) auf einem Bildschirm visualisiert werden. Da jeder Bildpixel immer an der gleichen Stelle und bei gleichen Einstellungen in einem bestimmten Intervall erfasst wird, kann die dynamische Verteilung des ICG verfolgt werden.

Während der Untersuchung befindet sich der Patient in sitzender Position. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, werden beide Hände mit der Handinnenfläche nach unten gerichtet, nebeneinander auf einer Schablone positioniert. Diese wird wie eine Schublade in das Gerät hineingeschoben. Die korrekte Lage der Hände kann vor Aufzeichnung der Bildsequenz mit einer Untersuchungsvorschau kontrolliert werden. Alle Komponenten befinden sich somit in einem vom Umgebungslicht abgeschirmten Gehäuse (Abb. 8). Um störende äußere Strahlung zu vermeiden und eine Rauschunterdrückung zu erzielen, sollte das Raumlicht für die Zeitdauer der Untersuchung ausgeschaltet werden.

Abbildung 8: Rheumascan, Xiralite® X4

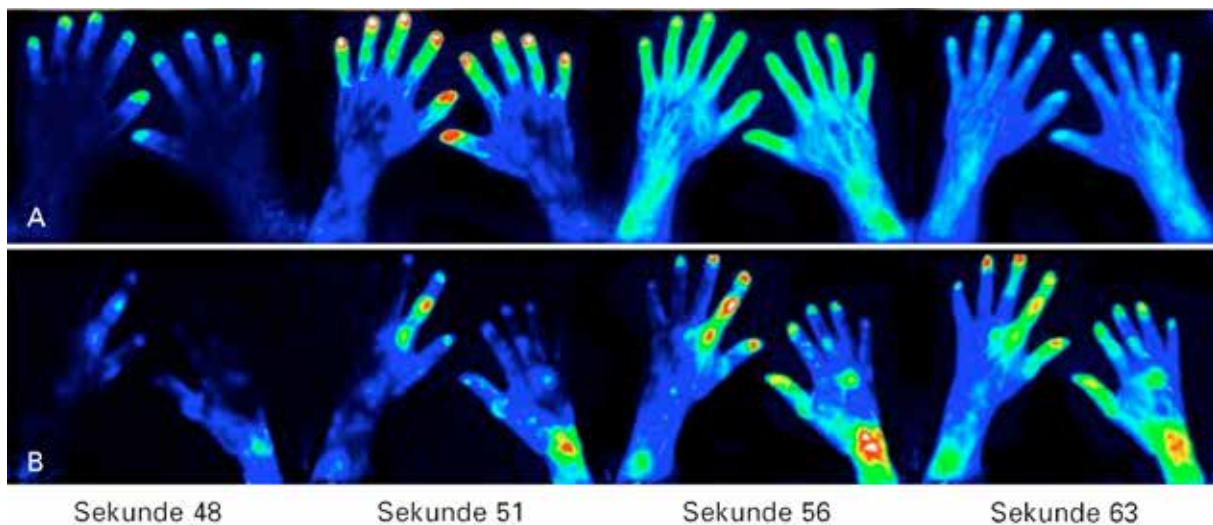


Arbeitsprinzip: Eine LED beleuchtet das Untersuchungsfeld mit Licht einer Wellenlänge von maximal 760 nm. ICG emittiert ein Fluoreszenzsignal mit Wellenlängen geringer Energie. Die emittierten Photonen mit einer Wellenlänge von über 800 nm werden von einem EMCCD-Sensor registriert. Das rechte Bild zeigt die Positionierung der Hände auf einer Schablone. Für die Untersuchung wird die Schablone in das Gerät geschoben (eigene Graphik).

Die Bildakquisition beginnt mit der Erfassung von zehn nativen Bildern vor Applikation des ICG. Diese Leeraufnahmen dienen der Korrektur des Hintergrundes, um potentielle Störfaktoren zu eliminieren. Nach der i.v. Applikation von ICG wird mit einer Latenz von wenigen Sekunden der Anstieg des Fluoreszenzsignals beobachtbar. Dieser beginnt, sofern kein entzündlicher Fokus vorhanden ist, initial im Bereich der Fingerkuppen (Abb. 9, A).

Dies ist durch das subungale Kapillarnetz zu erklären und nicht als pathologisch zu bewerten. Eine Synovialitis stellt sich als rundlich bis flächige, erhöhte Signalintensität in Projektion über einer Gelenkregion dar (Abb. 9, B). Vor der Untersuchung ist darauf zu achten, dass der Patient die Hände säubert und auf Kosmetika verzichtet, da diese das emittierte Signal abschwächen.

Abbildung 9: Bildsequenz einer Rheumascan Untersuchung



Fluoreszenzoptische Bildsequenz nach i.v. Applikation von ICG. A: Typischer Befund einer gesunden Person mit initialem Signalanstieg im Bereich der Fingerkuppen, homogener Kontrastmittelverteilung von distal nach proximal und einer schnellen Ausschwemmung des ICG. Es zeigen sich keine fokalen, pathologischen Signalintensitäten. B: Bei dem Patienten mit einer RA zeigt sich eine fokale Hyperämie im Bereich des PIP-II und MCP-II der linken Hand sowie des Carpus der rechten Hand mit starker Kontrastmittelanreicherung (eigene Graphik).

In dieser Studie wurde die Injektionslösung ICG-Pulsion® (Medical Systems AG, München, Deutschland) eingesetzt. Dafür wurden in einer Durchstechflasche 25 mg ICG-Mononatriumsalz mit 5 ml destilliertem Wasser in Lösung gebracht und für die Applikation in einer 5 ml Spritze aufgezogen. Um die Degradation durch das Raumlicht zu vermeiden, wurde der Farbstoff erst unmittelbar vor der Applikation in Lösung gebracht. Exakt 10 Sekunden nach Aufzeichnungsbeginn der Bildsequenz, wurden 0,1 mg pro kg Körpergewicht, als Bolus über eine 20-Gauge-Venenverweilkanüle (Braunüle®, blau) in die Cubitalvene injiziert (totales Volumen 1-2 ml, Injektionsgeschwindigkeit ca. 3 s). Bei der Anwendung konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden.

4.3.2 Dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanz-Angiographie

Die Untersuchungen der DCE-MRT wurden an einem Ultrahochfeld 3 Tesla Tomographen (MAGNETOM® Verio, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Lagerung der Patienten erfolgte mit dem Kopf voran in Bauchlage, mit nach vorn gestreckten Armen. Die Hände befanden sich in einer flexiblen 4-Kanal-Radiofrequenzspule (Flex-large®, Siemens, Erlangen, Deutschland) symmetrisch auf einer Schaumstoffplatte positioniert. Die Finger wurden gering abgespreizt und locker mit Leukosilk®-Klebeband fixiert. Die Planung der Untersuchungssequenzen konnte anhand von 2D-FLASH-Lokisierungssequenzen in koronarer, sagittaler und axialer Orientierung durchgeführt werden. Die Größe des FOV wurde individuell an die Anatomie der Hände angepasst und reichte vom Radiocarpalgelenk bis zu den Fingerspitzen. Für die Verlaufsuntersuchungen wurde die Hand mit der zum Untersuchungszeitpunkt V1 subjektiv als am stärksten bewerteten Symptomatik ausgewählt. Nach abgeschlossener Sequenzplanung erfolgte die DCE-MRT mit der fortlaufend dynamischen Akquisition von 139 Bildern einer T1 (w) 3D-GRE-FLASH-Sequenz mit Radiofrequenzspule in koronarer Schichtung. Die Sequenzparameter wurden wie folgt gewählt:

TR/TE: 3,83/1,34; Flip-Winkel- α : 25°; FOV: 185 x 220 x 45 mm³; Auflösung: 1.0 x 0.86 x 2.5 mm³; durchschnittliche Akquisitionszeit: 5:39 Minuten.

Um die zeitliche Auflösung zu verbessern (2,4 s) wurde die Sequenz mit einer TWIST-Technik kombiniert (vollständige Auslesung der zentralen Region: 33%, Auslesung der peripheren Region: 50%). Die Datenauslese erfolgte mit einem Protokoll für parallele Bildgebung: GRAPPA (Generalized-Autocalibrating-Partially-Parallel-Acquisitions) mit einem Beschleunigungsfaktor von 2. Nach der Bilderfassung von 3 Sekunden folgte die automatische Injektion von 0,02 ml/kg Gd³⁺-DTPA (Injektionsrate: 2 ml/s) mit einem programmierbaren Injektor (Spectris Solaris®, Medrad, Philadelphia, USA). Die Applikation erfolgte über eine cubital gelegene 20-Gauge-Venenverweilkanüle (Braunüle®, blau). Anschließend folgte die Spülung mit 20 ml Natriumchlorid Lösung (Injektionsrate: 2 ml/s).

4.4 Quantitative Perfusionsanalyse

Das Ziel der quantitativen Perfusionsanalyse war die Erstellung von Perfusions-Zeit-Kurven mit der Berechnung der Parameter REE und AUC. Da jeder Bildpunkt in einem Zahlenwert kodiert ist, war die Berechnung der Perfusionsparameter in der Datennachverarbeitung möglich.

Der Anstieg der relativen Signalintensität (SI) eines Bildpixels korreliert mit der Konzentration des applizierten KM (ICG bzw. Gd³⁺-DTPA). Pathologisch verändertes Gewebe, in dem es zu einer beschleunigten Kontrastmittelanflutung und einer verstärkten Kontrastmittelanreicherung kommt, wird signalreich dargestellt. Die gemessene Signalintensität kann als Maß für die entzündliche Aktivität gewertet werden. Das Kontrastmittelsignal beruht primär auf der erhöhten Dichte an Kapillaren, einer gesteigerten Perfusion und einer verstärkten Extravasation von Blutbestandteilen. Es ist daher nicht gewebe- bzw. entzündungsspezifisch (Østergaard et al. 1996).

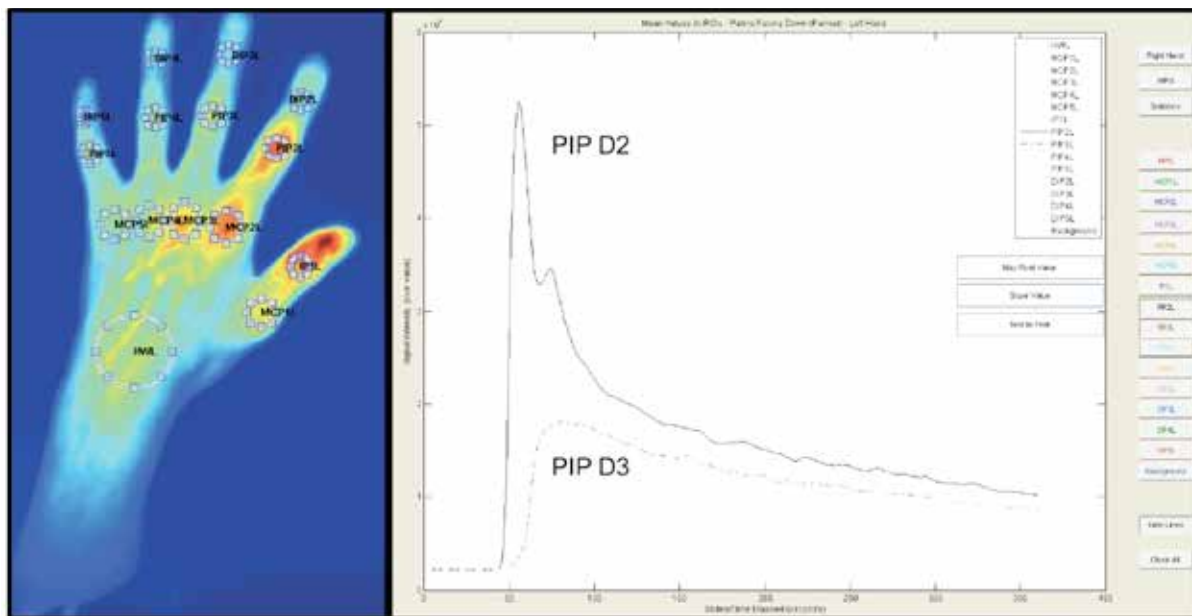
Grundlage der quantitativen Perfusionsanalyse stellte das hausintern entwickelte Computerprogramm (radanalyser) dar, das basierend auf dem Programmiersystem MATLAB® (Mathworks, Massachusetts, USA) von Dr. Peter Noël und Dipl. Ing. Radin Nasirudin (Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar) programmiert wurde. Hintergrund dieser Entwicklung war die Intention, ein Programm zu schaffen, welches die Integration der Daten beider bildgebender Verfahren ermöglicht. Hierdurch konnten vergleichbare Ergebnisse erlangt werden.

4.4.1 Datenanalyse und Perfusionsparameter

Nach Beendigung der Bildakquisition wurden die Rohdaten der RSC-Untersuchung (360 Aufnahmen/Sequenz) und der DCE-MRT (139 Aufnahmen/Sequenz) im DCM-Format automatisch in das Analyseprogramm übertragen und zusammen mit den Patientendaten in einem DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) Ordner gespeichert. Im Analysemodus wurde ein Bild in einer Maximumintensitätsprojektion (MIP) angezeigt. Die MIP entsteht aus der Umrechnung dreidimensionaler Bilddatensätze in zweidimensionale Projektionsbilder, indem entlang der Projektionsrichtung jeweils der Datenpunkt mit der maximalen Intensität abgebildet wird. Das in allen Pixeln enthaltene Intensitätsmaximum führt zur Visualisierung beider Hände des Patienten. In einem zweiten Schritt konnte der Untersucher manuell 30 Bildauslesefelder (Region Of Interests, ROI) auf dem Analysefenster positionieren und in ihrer Größe und Form der jeweiligen Gelenkregion anpassen (Abb. 10). Für jede Hand standen 14 ROIs für die Fingergelenke und eine ROI für das Handgelenk zu Verfügung (durchschnittliche Fläche: C: 300mm², MCP: 30mm², PIP, IP und DIP: 15-20mm²). Zusätzlich wurde eine ROI neben den Händen positioniert, um das Hintergrundrauschen zu erfassen. Während der Datenanalyse wurde für die einzelnen ROIs ein Mittelwert der relativen Signalintensität (SI) für jedes Bild ermittelt.

Mit der Angabe der Messwerte als zeitliche Funktion konnte das KM-Signal einer ROI, welches mit der Kontrastmittelkonzentration korreliert und somit ein Indikator der Gewebepfusion darstellt, als Perfusions-Zeit-Kurve ausgedrückt werden (Abb. 10, 11, 16, 17).

Abbildung 10: Positionierung der ROIs



Links: Analysefenster der optischen Perfusionsmessung. Position der ROI in einer MIP-Darstellung. Die 30 Markierungen können der jeweiligen Gelenkregion in Größe und Form jeweils angepasst werden. Das Programm erlaubt es die Position der zu speichern. Rechts: Perfusions-Zeit-Kurve mit Darstellung der ROI PIP D2 und DIP D3 (eigene Graphik).

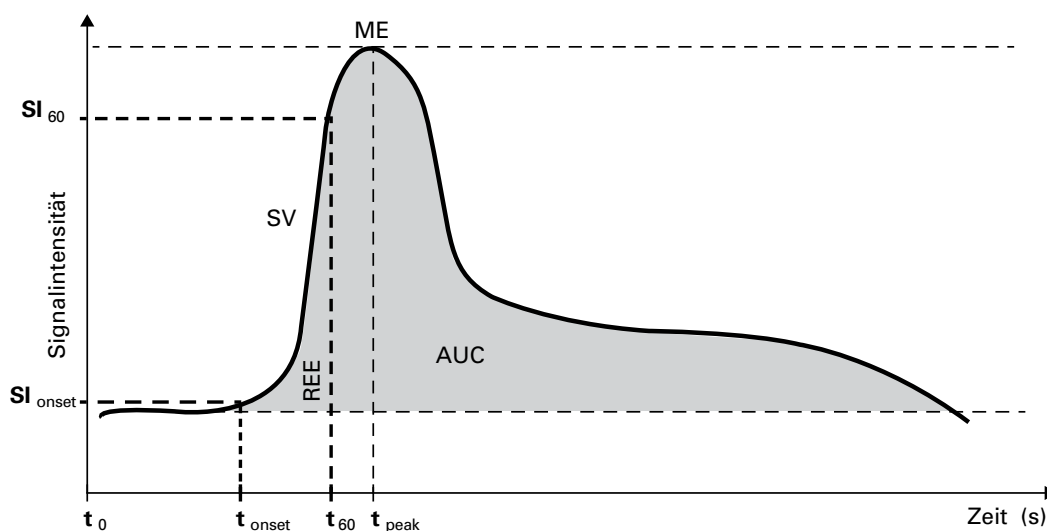
Den Referenzwert für die Bestimmung einer relativen Änderung der Signalintensität bildet der Basiswert (B). Dieser wird aus einer Anzahl (n_{onset}) von nativen Aufnahmen (SI_0) vor dem initialen Signalanstieg (SI_{onset}) im Zeitraum von t_0 bis t_{onset} wie folgt berechnet:

$$B = \frac{SI_0 + SI_x + \dots + SI_{\text{onset}}}{n_{\text{onset}}}$$

In Folge des ersten arteriellen Kontrastmitteltransit kommt es wenige Sekunden (t_{onset}) nach Applikation zum Ansteigen der Perfusionskurve bis ein Maximum (Maximum Enhancement, ME) der Signalintensität erreicht ist (t_{peak}). Die Zeitspanne bis zum Erreichen von t_{onset} , die ME und die Steigung (Slope Value, SV) sind abhängig von den Verteilungseigenschaften

des KM und den individuellen Kreislaufparametern des Patienten (Abb. 11). Sie eignen sich daher vorwiegend für den intraindividuellen Vergleich. Der Kurvenverlauf unterscheidet sich in der OI von der DCE-MRT. Das gemessene Signal setzt sich aus der arteriellen Anflutung, dem Übertritt in das perivaskuläre, interstitielle Gewebe und der venösen Ausschwemmung des KM zusammen (Abb. 7). Zusätzlich spielt die Art der Elimination in der späten Phase nach Applikation eine Rolle. Da es sich bei ICG um ein rein intravasales KM handelt ist eine Plateauphase lediglich in entzündlich veränderten Gelenken nachweisbar. Gd^{3+} -DTPA hingegen reichert sich nach wenigen Sekunden im extravasalen Gewebe an und bildet ein Plateau in der Kurve. Im Vergleich mit der OI nimmt das Signal langsamer wieder ab (Abb. 17).

Abbildung 11: Signalintensität-Zeit-Kurve



Beispiel einer Signalintensität-Zeit-Kurve. Die Definition der Parameter AUC (graue Fläche), ME, REE und SV sind graphisch im Diagramm dargestellt. Zwischen t_0 und t_{onset} wird das Hintergrundrauschen ermittelt. SI_{onset} ist das initial gemessene Signal zum Zeitpunkt t_{onset} . 60 Sekunden nach t_{onset} wird SI_{60} gemessen (eigene Graphik).

Um die Ergebnisse der Perfusionsmessung beider Bildgebungsverfahren besser miteinander vergleichen zu können, wurde die Rate der frühen Kontrastmittelanflutung nach 60 Sekunden (REE) errechnet (Formel). Der Wert SI_{60} entspricht der Signalintensität, exakt 60 Sekunden (t_{60}) nach einem initialen Signalanstieg (Abb. 11).

$$REE = \frac{(SI_{60} - SI_0)}{(SI_{60} \times 60)} \times 100\%$$

Mit Berechnung der REE konnte eine Beschränkung auf die frühe Phase der Kontrastmittelverteilung vorgenommen werden. Die methodischen und patientenspezifischen Unterschiede der Zeitspanne $t_0 - t_{\text{onset}}$ und das ME wurden nicht berücksichtigt. Anhand einer Integralfunktion wurde die Fläche unterhalb der Perfusionskurve (Area Under the Curve, AUC) bestimmt (Abb. 11).

4.4.2 Intra- und Interuntersucher-Reliabilität

Um optische Irritationen zu vermeiden und anatomische Verhältnisse genauer erkennen zu können, bestand die Möglichkeit, die ROIs in einem Schwarz-Weiß-Bild zu positionieren. Zur Dokumentation des Therapieverlaufs wurde die genaue Position und das Volumen der ROI gemeinsam mit den Patientendaten gespeichert. Dies ermöglichte die exakt identische Positionierung der ROIs in der Untersuchungsserie. Anhand der Auswertung von 10 Datensätzen (300 Gelenke) fluoreszenzoptischer Bilder durch zwei Untersucher mit vergleichbarer Erfahrung, wurde die Inter- und Intrauntersuchervariation der REE-Werte bestimmt (unveröffentlichte Daten). Mit einer Übereinstimmung der Ergebnisse von 93,0% in der Intra-, und 91,0% ($p < 0.005$) der Interuntersucheranalyse kann von einer respektablen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden (Nasirudin 2011).

4.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit freundlicher Unterstützung durch das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, des Klinikums rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. Klaus A. Kuhn) und wurde von Bernhard Haller mit dem Programm R Version 2.14 durchgeführt.

Die Auflistung der Patienten- und Untersuchungsparameter, die zu Beginn der Untersuchungen erhoben wurden (V_1), beschreibt die quantitativen Daten mit dem Mittelwert (MW) \pm der Standardabweichung (SD) und die qualitativen Daten mit der absoluten und relativen Häufigkeit (Tab. 2). Der p-Wert wurde anhand des exakten Fisher-Test berechnet (Sachs & Hedderich 2006b). Die relativen Änderungen des SDAI und der Bildgebungsparameter (REE und AUC der OI und MRT) zum Zeitpunkt x wurden wie folgt berechnet:

$$1 - \frac{V_x}{V_1}$$

Die Daten sind mit dem $MW \pm SD$ angegeben. Die Signifikanz (p-Wert) wurde für den Vergleich der relativen Änderung innerhalb einer Gruppe (Responder oder Non-Responder) mit einem Einstichproben-t-Test ermittelt. Der Wert $p_{\text{mean}\Delta}$ bezeichnet den Vergleich der relativen Änderung zwischen den beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) und wurde mit einem Zweistichproben-t-Test ermittelt (Tab. 3).

Um den statistischen Zusammenhang der relativen Reduktion der Parameter REE und AUC beider Bildgebungsverfahren untereinander, sowie im Vergleich zum SDAI aufzuzeigen (Tab. 4, 5), wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_{Sp}) wie folgt errechnet:

$$r_{\text{Sp}} = 1 - \frac{6 \sum D_i^2}{n^3 - n}$$

Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman eignet sich besonders zur Erfassung bivariant verteilter Merkmale ohne Intervallskalierung, Normalverteilung und linearer Zusammenhänge. Hierbei wird mit n die Anzahl der Wertepaare angegeben. D_i stellt die Rangdifferenz des einzelnen Wertepaares dar. Die Werte sind wie folgt zu interpretieren: $0 < r_{\text{Sp}} \leq 0.2$ entspricht keiner, $0.2 < r_{\text{Sp}} \leq 0.4$ entspricht einer schwachen bis mäßigen, $0.4 < r_{\text{Sp}} \leq 0.8$ entspricht einer deutlichen und $0.8 < r_{\text{Sp}} \leq 1$ entspricht einer hohen Korrelation (Fowler et al. 1998; Sachs & Hedderich 2006a).

Die Nullhypothese wurde durch die Abwesenheit eines statistischen Zusammenhanges der Rangkorrelation zwischen der relativen Veränderung (V1-V3) der REE und AUC (ermittelt aus OI und MRT) sowie des SADI definiert. Das zweiseitige Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ wurde für alle Tests herangezogen.

5. Ergebnisse

Insgesamt bildeten 28 Patienten [15 Frauen (53,6%), 13 Männer (46,4%)], mit einem Alter von $53,3 \pm 13,3$ Jahren die Studienpopulation. Davon wurden 23 Patienten zu drei verschiedenen Zeitpunkten (V1-V3) einer klinischen Untersuchung, der RSC und der MRT, unterzogen. Fünf Patienten waren aus mangelnder Compliance bei der letzten Untersuchung nicht anwesend. Insgesamt wurden 2.370 Gelenke für das jeweilige Bildgebungsverfahren in die Datenauswertung einbezogen. Der zeitliche Abstand zwischen der klinischen Datenerhebung und der Bildakquisition betrug durchschnittlich 0,95 Tage. Die patientenbezogenen Daten und Krankheitscharakteristika, sowie die Perfusionsparameter REE und AUC vor Therapiebeginn werden in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Patienten-Charakteristik zum Zeitpunkt V1

	Responder	Non-Responder	p
Patienten, n (%)	18/28 (64,3%)	10/28 (35,7%)	
Frauen, n (%)	10/18 (55,6%)	5/10 (50%)	
Alter (Jahre)	$51,1 \pm 14,3$	$57,2 \pm 10,8$	0,217
Erkrankungsdauer (Monate)	$4,2 \pm 1,9$	$5,4 \pm 2,1$	0,487
Geschwollene Gelenke (0-28)	$6,4 \pm 5,6$	$4,9 \pm 3,1$	0,374
Druckschmerzhafte Gelenke (0-28)	$6,8 \pm 6,0$	$6,9 \pm 3,0$	0,969
Globale Krankheitsaktivität (0-10 cm)			
• Patient	$8,3 \pm 1,0$	$7,8 \pm 1,2$	0,276
• Untersucher	$7,7 \pm 0,9$	$7,0 \pm 1,1$	0,085
CRP (mg/dl)	$1,3 \pm 0,9$	$1,6 \pm 1,2$	0,647
ESR (mm/Stunde) 1. Stunde	$22,5 \pm 7,2$	$19,5 \pm 4,8$	0,201
ESR (mm/Stunde) 2. Stunde	$34,5 \pm 9,6$	$29,2 \pm 3,9$	0,051
SDAI	$30,5 \pm 12,1$	$28,2 \pm 7,0$	0,535
OI (REE)	$14,0 \pm 2,4$	$11,9 \pm 1,3$	0,006
MRT (REE)	$8,0 \pm 2,0$	$7,9 \pm 2,3$	0,879
OI (AUC)	$4572052,4 \pm 703425,1$	$3719011,6 \pm 554394,2$	0,002
MRT (AUC)	$20354,0 \pm 6075,7$	$19851,6 \pm 4067,2$	0,796

Die Daten sind in n (in %), oder mit dem $MW \pm SD$ angegeben. Der p-Wert wurde mit dem exakten Fisher-Test ermittelt.

Die antirheumatische Therapie bestand aus einer individuellen Kombination aus NSAID (Ibuprofen 400 mg/Tag, Celecoxib 200 mg/Tag, Etoricoxib 60 mg/Tag), CS (Prednisolon 5-10 mg/Tag), DMARDs (Methotrexat 10-15 mg/Woche, Azathioprin 100 mg/Woche, Leflunomid 10-20 mg/Tag, Sulfasalazin 2 mg/Tag), TNF- α -Inhibitoren (Certolizumab 200 mg/Tag, Adalimumab 40 mg/2 Wochen, Etanercept 25 mg/Woche) oder humanisierte monoklonale Ak gegen den IL-6-Rezeptor (Tocilizumab 8 mg/kg Körpergewicht/Monat).

5.1 Klassifikation der Krankheitsbilder

Anhand des SDAI wurde die Studienpopulation in zwei Gruppen unterteilt (Tab. 2). Insgesamt konnten 18 Patienten als Responder klassifiziert werden (55,6% Frauen, durchschnittliches Alter: $51,1 \pm 14,3$ Jahre). In dieser Gruppe wurden folgende Diagnosen gestellt: RF positive RA (n = 5; 28%), der RF negative RA (n = 4; 22%), UA (n = 4; 22%), PSA (n = 3; 17%), SpA (n = 2; 11%). Die Gruppe der Non-Responder umschließt 10 Patienten (50% Frauen, durchschnittliches Alter: $57,2 \pm 10,8$ Jahre) mit den Diagnosen: RF negative RA (n = 4; 40%), UA (n = 3; 30%), RF positive RA (n = 2; 20%), AS (n = 1; 10%).

5.2 Beobachtung der Ausgangswerte im zeitlichen Verlauf

Die Veränderungen des SDAI und der Perfusionsparameter REE und AUC der OI und MRT, in der Zeitspanne von der ersten Untersuchung (V1) bis zur Woche 12 (V2) und Woche 24 (V3) sind in Tabelle 3 und Abbildung 12 zusammengefasst.

Der SDAI zeigt signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern in Woche 12 und Woche 24 ($p < 0,001$). Die Werte der Responder-Gruppe zeigen eine signifikante Reduktion von 40,7% zum Untersuchungszeitpunkt V2 und 56,4% zum Untersuchungszeitpunkt V3. In der Gruppe der Non-Responder sind mit einer relativen Reduktion des SDAI von 2,9% zum Zeitpunkt V2 und 3,9% zum Zeitpunkt V3 deutlich geringere Veränderungen festzustellen (Tab. 3).

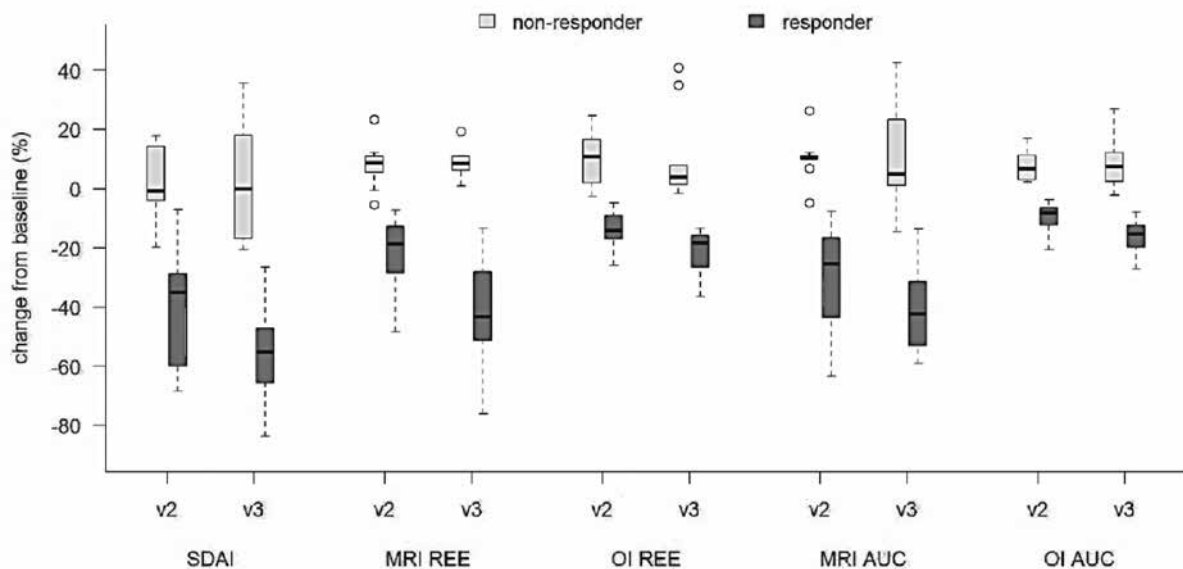
Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich ebenfalls in den Perfusionsparametern REE und AUC der OI und der MRT. Die Differenz zwischen den Perfusionsparametern der Responder und Non-Responder in Woche 12 und Woche 24 ist signifikant ($p < 0,001$). Mit einer Reduktion der REE von 21,5% und AUC von 30,5% zum Zeitpunkt V2, sowie einer Reduktion der REE von 41,0% und AUC von 41,3% zum Zeitpunkt V3, ist die MRT der OI in der Darstellung der relativen Signalreduktion überlegen. Die OI kann in dieser Gruppe eine Reduktion der REE von 13,6%, der AUC von 9,9% zum Zeitpunkt V2, sowie einer Reduktion der REE

von 21,5% und der AUC von 16,5% vorweisen ($p < 0,001$). Im Gegensatz zur Gruppe der Responder zeigen sich zum Zeitpunkt V3 in der Gruppe der Non-Responder die Ergebnisse weniger signifikant (Tab. 3).

Tabelle 3: Beobachtung der Ausgangswerte im zeitlichen Verlauf

	Responder	p	Non-Responder	p	p_{meanΔ}
% Veränderung der Zeitspanne V1 bis V2 (12 Wochen)					
SDAI	- 40,7 ± 18,0	< 0,001	2,9 ± 12,0	0,441	< 0,001
OI (REE)	- 13,6 ± 6,2	< 0,001	11,0 ± 9,1	0,004	< 0,001
MRT (REE)	- 21,5 ± 11,0	< 0,001	8,1 ± 7,6	0,012	< 0,001
OI (AUC)	- 9,9 ± 4,7	< 0,001	7,7 ± 5,0	< 0,001	< 0,001
MRT (AUC)	- 30,5 ± 17,4	< 0,001	10,3 ± 7,5	0,005	< 0,001
% Veränderung der Zeitspanne V1 bis V3 (24 Wochen)					
SDAI	- 56,4 ± 15,7	< 0,001	3,9 ± 11,3	0,759	< 0,001
OI (REE)	- 21,5 ± 7,2	< 0,001	10,8 ± 15,7	0,075	< 0,001
MRT (REE)	- 41,0 ± 17,8	< 0,001	8,7 ± 5,2	0,003	< 0,001
OI (AUC)	- 16,5 ± 6,1	< 0,001	8,3 ± 8,6	0,017	< 0,001
MRT (AUC)	- 41,3 ± 14,3	< 0,001	11,4 ± 17,2	0,081	< 0,001

Veränderung der Perfusionsparameter im Beobachtungszeitraum V1-V3. Die Daten sind mit dem MW ± SD angegeben. Der p-Wert gibt die Signifikanz für den Vergleich der Veränderungen (V1-V3) innerhalb jeder Gruppe (Responder/Non-Responder) an (Einstichproben-t-Test). Der Wert p_{meanΔ} steht für den Vergleich der Parameter zwischen den beiden Gruppen (Responder/Non-Responder) (Zweistichproben-t-Test).

Abbildung 12: Veränderungen der Ausgangswerte nach 12 und 24 Wochen

Die Boxplots dienen dem Vergleich von Respondern und Non-Respondern (nach SDAI) hinsichtlich der Bildgebungsparameter REE und AUC. Sie zeigen die Veränderungen (in %) der Ausgangswerte nach 12 (V2) und 24 Wochen (V3). Die Boxplots repräsentieren den Interquartilsabstand der 25% und 75% Perzentile. Die dicke schwarze Linie steht für den Median (50% Perzentile). Innerhalb der Whiskergrenzen (Antennen) liegen 95% aller beobachteten Werte. Die Punkte stehen für einzelne Ausreißer (Haller).

5.3 Korrelation der REE und AUC mit dem SDAI

Die Berechnung der Rangkorrelation nach Spearman (r_{sp}) als Maß einer bestehenden Assoziation der relativen Veränderungen zwischen dem SDAI und den bildgebenden Parametern REE und AUC ergab $r_{sp}=0.61$ [OI (REE)], $r_{sp}=0.60$ [MRT (REE)], $r_{sp}=0.59$ [OI (AUC)] und $r_{sp}=0.61$ [MRT (AUC)], 12 Wochen nach Therapiebeginn ($p<0,001$) (Tab. 4).

Tabelle 4: Korrelation REE, AUC und SDAI nach 12 Wochen

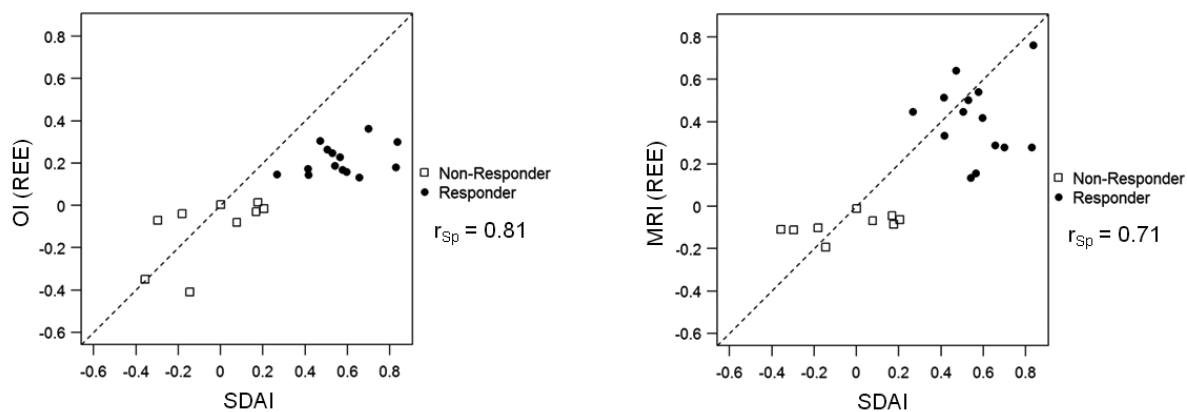
	SDAI	OI (REE)	MRT (REE)	OI (AUC)	MRT (AUC)
r_{sp} der Zeitspanne V1 bis V2 (12 Wochen)					
SDAI	1.00	0.61	0.60	0.59	0.61
OI (REE)	0.61	1.00	0.71	0.81	0.71
MRT (REE)	0.60	0.71	1.00	0.84	0.82
OI (AUC)	0.59	0.81	0.84	1.00	0.74
MRT (AUC)	0.61	0.71	0.82	0.74	1.00

Nach 24 Wochen ergab sich unter Betrachtung der REE im Vergleich der Bildgebenden Verfahren mit dem SDAI eine moderate bis strenge Rangkorrelation von $r_{Sp} = 0.81$ [OI (REE)], $r_{Sp} = 0.71$ [MRT (REE)] (Abb. 13), $r_{Sp} = 0.68$ [OI (AUC)], $r_{Sp} = 0.76$ [MRT (AUC)] ($p < 0,001$) (Abb. 14, Tab. 5).

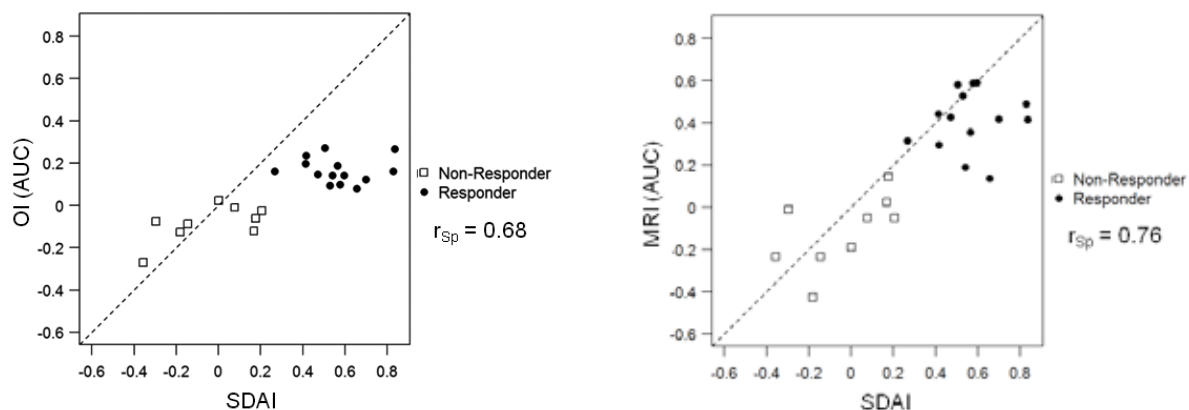
Tabelle 5: Korrelation REE, AUC und SDAI nach 24 Wochen

	SDAI	OI (REE)	MRT (REE)	OI (AUC)	MRT (AUC)
r_{Sp} der Zeitspanne V1 bis V2 (12 Wochen)					
SDAI	1.00	0.81	0.71	0.68	0.76
OI (REE)	0.81	1.00	0.80	0.78	0.80
MRT (REE)	0.71	0.80	1.00	0.78	0.82
OI (AUC)	0.68	0.78	0.78	1.00	0.72
MRT (AUC)	0.76	0.80	0.82	0.72	1.00

Abbildung 13: Korrelation der REE mit dem SDAI



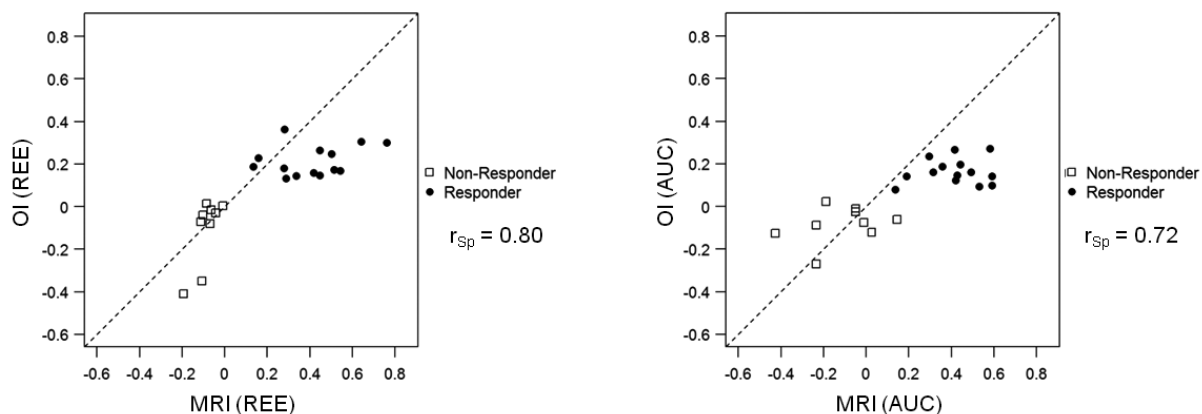
Streuungsdiagramm: Die Punkte verdeutlichen die Assoziation der relativen Veränderung der Ausgangswerte zu der Reevaluation nach 24 Wochen für Responder (ausgefüllte Kreise) und Non-Responder (nicht ausgefüllte Kästchen). Die Rangkorrelation nach Spearman ist angegeben ($p < 0,001$) (Haller).

Abbildung 14: Korrelation der AUC mit dem SDAI

Streudiagramm: Die Punkte verdeutlichen die Assoziation der relativen Veränderung der Ausgangswerte zu der Reevaluation nach 24 Wochen für Responder (ausgefüllte Kreise) und Non-Responder (nicht ausgefüllte Kästchen). Die Rangkorrelation nach Spearman ist angegeben ($p < 0,001$) (Haller).

5.4 Korrelation der OI und MRT

Die Veränderungen der Perfusionsparameter REE und AUC, der OI korrelieren gut mit denen der MRT. Die Korrelation beträgt $r_{Sp} = 0.71$ (REE) und $r_{Sp} = 0.74$ (AUC) zum Zeitpunkt V2 (Tab. 4), sowie $r_{Sp} = 0.80$ (REE) und $r_{Sp} = 0.72$ (AUC) zum Zeitpunkt V3 ($p < 0,001$) (Abb. 15, Tab. 5).

Abbildung 15: Korrelation der OI mit der MRT

Streudiagramm: Die Punkte verdeutlichen die Assoziation der relativen Veränderung der Ausgangswerte zu der Reevaluation nach 24 Wochen für Responder (ausgefüllte Kreise) und Non-Responder (nicht ausgefüllte Kästchen). Die Rangkorrelation nach Spearman ist angegeben ($p < 0,001$) (Haller).

6. Diskussion

Die vorliegende Arbeit erbringt den Nachweis, dass anhand OI und der DCE-MRT eine Therapieverlaufskontrolle von Synovialitis in Finger- und Handgelenken bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen durchgeführt werden kann. Unter Verwendung der quantitativen Perfusionsanalyse mit Berechnung der Perfusionsparameter REE und AUC, wurden sowohl in der OI als auch in der MRT Responder und Non-Responder einer rheumatischen Therapie identifiziert. Die Definition der Responder bzw. Non-Responder erfolgte mit dem klinischen Krankheitsaktivitätsindex SDAI als Referenzstandard.

In der Gruppe der Responder ist in beiden Bildgebungsmethoden sowohl 12 als auch 24 Wochen nach Therapiebeginn eine signifikante Reduktion der REE zu verzeichnen ($p < 0,001$). Diese Beobachtung wird als Zeichen einer Reduktion der synovialen Hyperperfusion gedeutet und ist - unter Berücksichtigung der pathophysiologischen Vorgänge im entzündlich veränderten Pannusgewebe - als Ausdruck einer erfolgreichen anti-rheumatischen Therapie zu interpretieren. Des Weiteren stellt sich die Berechnung der AUC bei beiden Bildgebungsmethoden ebenfalls als Differenzierungsmöglichkeit zwischen Respondern und Non-Respondern dar. So ist auch dieser Parameter in der Gruppe der Responder deutlich verringert (Abb. 15; Tab. 5). Die mit Hilfe der Radialyser-Software gewonnenen Perfusions-Zeit-Kurven zeigen in beiden Bildgebungsverfahren klare Unterschiede in den Kurvenverläufen entzündlich und nicht entzündlich veränderter Gelenke (Abb. 16, 17). Der Bezug der Perfusionsparameter zu der klinischen Symptomatik und dem Entzündungsparameter CRP wird durch eine enge Korrelation mit dem SDAI wiedergegeben (Abb. 14; Tab. 5). Dieses Ergebnis lässt auf einen Zusammenhang mit der inflammatorischen Aktivität einer bereits klinisch manifesten Arthritis schließen.

6.1 Interpretation der Ergebnisse

Die OI mit dem Xiralite® X4 RSC ist eine neue Technologie zur Darstellung von Arthritiden von Finger- und Handgelenken. Die Methode beruht auf dem Prinzip der Erfassung einer synovialen Hypervaskularisation als Korrelat einer Synovialitis. Bei der inflammatorischen Arthritis wird die Hypervaskularisation der Synovialmembran als primärer Pathomechanismus angesehen und steht mit der Krankheitsaktivität und der Gelenkdestruktion in Verbindung (Pap & Distler, 2005; Sommer et al. 2005). Nach dem jetzigen Wissensstand handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um die erste Studie, die Veränderungen im Signalverhalten fluoreszenzoptischer Aufnahmen im Therapieverlauf einer Arthritis untersucht und denen der DCE-MRT und dem SDAI gegenüberstellt.

Die DCE-MRT stellt ein in zahlreichen Studien angewandtes Verfahren zur Detektion einer aktiven Synovialitis dar (Tamai & Yamato 1994; Østergaard et al. 1996; Cimmino et al. 2005). Reiser et al. konnten beispielsweise signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) im Signalverhalten des Pannus, des Muskel- und Fettgewebes, sowie des Knochenmarks in Handgelenken ($n=15$) und Knien ($n=19$) von Patienten mit RA feststellen (Reiser et al. 1989). In einer vergleichenden histologischen Untersuchung ($n=21$) wiesen Gaffney et al. eine Korrelation von $r=0.63$ ($p < 0,01$) zwischen der Gd^{3+} -DTPA-Anreicherung in der entzündeten Synovia und der synovialen Gefäßdilatation und -proliferation, der Invasion von Leukozyten, sowie dem Grad der Fibrinablagerungen nach (Gaffney et al. 1995).

Unter allen Parametern der quantitativen Perfusionsanalyse hat sich die REE als geeigneter Indikator synovialer Vaskularität erwiesen (Hodgson et al. 2008). In verschiedenen Arbeiten konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der REE, globalen klinischen Bewertungssystemen und radiologischen Messungen von Synovialvolumen, Knochenmarködemen, Erosionen, Hypervaskularisation und der Kapillarpermeabilität festgestellt werden (Boesen et al. 2011; Hodgson & O'Connor 2008; Palosaari et al. 2004; Østergaard et al. 1998). Darüberhinaus wurde gezeigt, dass eine Differenzierung zwischen aktiven und inaktiven Entzündungsphasen möglich ist. In einer Untersuchung von Cimmino et al. ($n=41$) korreliert die REE signifikant mit der Anzahl an geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken ($p < 0,00001$), dem Grad der Morgensteifigkeit ($p < 0,001$), dem DAS-28 ($p < 0,0004$), sowie dem CRP ($p < 0,015$) (Cimmino et al. 2003). Erkenntnisse wie diese haben dazu geführt, dass die DCE-MRT mit Bestimmung der REE eine in Studien verbreitete Methode zur Beurteilung der Wirksamkeit verschiedener Therapieansätze geworden ist (Østergaard et al. 1996; Reece et al. 2002). Neben der REE hat sich auch die MRT (AUC) in vorangegangenen Untersuchungen ebenfalls als Detektionsparameter der Synovialitis erwiesen (Fischer et al. 2006; Schraml et al. 2011).

Die in der vorliegenden Arbeit festgestellte signifikante Korrelation der OI (REE) mit der MRT (REE) von $r_{sp}=0.80$ ($p < 0,001$) sowie der OI (AUC) mit der MRT (AUC) von $r_{sp}=0.72$ ($p < 0,001$) zeigt, dass beide Bildgebungsverfahren unter Verwendung der quantitativen Perfusionsanalyse als gleichwertig zu betrachten sind (Abb. 15; Tab. 5). Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen die Möglichkeit mittels fluoreszenzoptischer Aufnahmen in analoger Weise zur DCE-MRT das Ausmaß der synovialen Hyperperfusion quantitativ zu erfassen. Während sich die MRT mit einer wesentlich höheren Detailauflösung und der Erzeugung von Schichtbildern in der semiquantitativen Befunderhebung der OI deutlich überlegen zeigt, kann unter alleiniger Betrachtung der REE und der AUC in beiden Bildgebungsmethoden gleichermaßen eine Aussage über die inflammatorische Aktivität getroffen werden. Der Untersucher hat mit der quantitativen Auswertung die Möglichkeit im zeitlichen Verlauf zu erkennen ob die aktuelle antirheumatische Therapie wirksam ist

bzw. es sich empfiehlt auf ein alternatives Therapieregime auszuweichen. Die Beurteilung des Therapieerfolges ist deutlich vom Untersuchungszeitpunkt abhängig. So zeigt sich mit zunehmendem Beobachtungszeitraum (12 vs. 24 Wochen) stärkere Korrelationen der Perfusionsparameter beider Bildgebungsverfahren untereinander und in Bezug auf den SDAI (Tab.4, 5).

6.2 Vergleich der fluoreszenzoptischen Bildgebung in anderen Studien

Die Eignung der ICG gestützten OI zur Detektion inflammatorisch veränderter Gelenke wurde bereits in früheren Studien evaluiert. Es zeigte sich das konsistente Bild, dass dieses Verfahren eine Detektion von entzündlichem Gewebe im Tiermodell sowie im Menschen erlaubt und die Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Arthritis in-vivo liefern kann (Dziekan et al. 2011; Werner et al. 2012).

Meier et al. haben in einer vorangestellten Studie das Ausmaß der Synovialitis anhand von OI- und 3T MRT-Datensätzen semiquantitativ (Grad 0-3) erhoben, und miteinander verglichen. Das Ziel war es, die frühdiagnostische Leistung des Xiralite® X4 RSC in der untersucherabhängigen Bildinterpretation zu evaluieren. Dabei wurde mit einer Sensitivität von 67% (95% CI: 25,1-92,5%) und einer Spezifität von 95% (95% CI: 93,8-97,7%), eine gute diagnostische Leistung der OI bei hohen Entzündungsgraden gezeigt. Geringgradig entzündete Gelenke waren mit einer Sensitivität von 39,6% (95% CI: 31,1-48,7%) und einer Spezifität von 85,2% (95% CI: 79,5-89,5%) nicht zuverlässig zu diagnostizieren (Meier et al. 2012).

Im Kontrast dazu stehen die Ergebnisse einer Publikation von Werner et al., die den RSC mit Ergebnissen der klinische Untersuchung, der US, sowie der 1,5 T MRT vergleicht. Werner et al. konnten eine Sensitivität von 76% (95% CI: 67-85%) und einer Spezifität von 54% (95% CI: 43-65%) aufzeigen (Werner et al. 2012). Die unterschiedlichen Ergebnisse beider Studien könnten auf der genaueren Darstellung von nur diskreten synovialen Veränderungen mittels der 3T MRT beruhen (Meier et al. 2012). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass für eine valide Therapieverlaufskontrolle die Detektion selbst kleinster, residualer inflammatorischer Aktivität von Bedeutung ist, kann hier die klare Limitation der semiquantitativen Befunderhebung gesehen werden.

Die quantitative Auswertung des Signalverhaltens mittels Berechnung der REE und der AUC ist eine Möglichkeit die diagnostische Leistungsfähigkeit des RSC zu verbessern. Die Differenzierung anhand der normalisierten Abweichungen von Signalintensitäts-Zeit-Korrelationsfunktionen fluoreszenzoptischer Aufnahmen zwischen Gelenken gesunder Probanden und Patienten mit einer RA, wurde von Dziekan et al. erprobt (n=28). Die Berechnung der normalisierten Abweichung unter Einbeziehung der Signalintensität in

den Fingerkuppen als Referenzgröße verbesserte die Differenzierungsleistung gegenüber der alleinigen Berechnung von REE und AUC um ca. 10% und unterschied zuverlässig zwischen Gelenken von Patienten mit RA und gesunden Probanden. Die Unterteilung in entzündete und nichtentzündete Gelenke bei Patienten mit einer RA war allerdings nicht sicher zu erreichen (Dziekan et al. 2011). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurden ferner die Untersuchungen von Dziekan et al. nicht repetitiv im Krankheitsverlauf durchgeführt. Ein Ziel zukünftiger Forschungsaktivitäten sollte daher sein, die quantitative Perfusionsanalyse zur Detektion von entzündeten Gelenken und Differenzierung von gesunden Gelenken genauer zu evaluieren.

6.3 Stellenwert der optischen Bildgebung

In der Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen bestätigt sich nach dem aktuellen Wissensstand, dass eine früh einsetzende und aggressive Therapie der Synovialitis die Prognose des Patienten günstig beeinflusst (Finckh et al. 2006). Um den Erfolg eines Therapieregimes zu überprüfen und den Krankheitsverlauf zu dokumentieren, benutzen viele Rheumatologen klinische Beurteilungssysteme wie den SDAI oder den DAS-28 (Mierau et al. 2007; Farheen & Agarwal 2011; van Tuyl et al. 2009). Diese Systeme haben in der alltäglichen Anwendung den Vorteil, wesentliche Untersuchungsparameter wie die Anzahl an symptomatischen Gelenken, den Entzündungsparametern und die semi-quantitative Einschätzung der Krankheitsaktivität in ein Punktsystem zu integrieren. Sie können innerhalb kurzer Zeit und ohne großen Aufwand erhoben werden. Beurteilungssysteme wie der SDAI und der DAS-28 reagieren ferner sensitiv auf eine Veränderung der Krankheitsaktivität (Mierau et al. 2007). Da sich die Arthritis auf unterschiedlichste Weise präsentieren kann ist es nicht immer möglich, die Krankheitsaktivität mit einem einzelnen klinischen Bewertungssystem zu evaluieren.

Brown et al. konnten in einer Studie (n=107) beobachten, dass klinisch unauffällige Patienten mit normalen Entzündungsparametern und folglich unauffälligen klinischen Bewertungssystemen, eine sowohl in der MRT (in 96,1%; $p=0,156$) als auch in der PDUS (in 55,2%; $p=0,285$) feststellbare Synovialitis aufweisen (Brown et al. 2006). Die Erkenntnis über das Vorliegen einer radiologisch sichtbaren, aber klinisch inapparenten Entzündung, wird durch eine Reihe weiterer Studien gestützt (Backhaus et al. 1999; Szkudlarek et al. 2006). Mit Hilfe bildgebender Verfahren können antirheumatische Therapien genauer evaluiert und entzündliche Gelenkveränderungen früher, bzw. exakter identifiziert werden. Folglich bedeutet vor allem der unterstützende Einsatz einen qualitativen Zugewinn in der Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (Brown et al. 2006).

Die MRT ermöglicht die Darstellung anatomischer Strukturen in einer detaillierten und hohen Auflösung, ist jedoch sehr kosten- und zeitintensiv. Aufgrund der limitierten Anzahl an MR-Tomographen ist die breite Patientenversorgung in engmaschigen Zeitabständen schwierig. Die lange Untersuchungsdauer und eine unbequeme Lagerung kann, besonders bei Patienten mit Gelenkbeschwerden, eine MRT Untersuchung erheblich erschweren. Patienten mit absoluten Kontraindikationen sind der MRT-Untersuchung ebenfalls nicht zugänglich (Ostendorf et al. 2007).

Die OI zeigt sich in den genannten Punkten vorteilhaft. Sie ermöglicht mit dem RSC-System eine schnelle Bildakquisition in komfortabler, sitzender Untersuchungsposition. Im Gegensatz zu MR-Tomographen ist das RSC-Gerät von geringer Größe und kann problemlos in einer Praxis oder einem medizinischen Versorgungszentren untergebracht werden (Abb. 8). Die Kosten einer RSC-Untersuchung sind mit denen einer US-Untersuchung vergleichbar (Meier et al. 2012). Durch die Positionierung der Hände auf einer Schablone ist das Ergebnis bei der repetitiven Anwendung reproduzierbar. Mit der Möglichkeit, die Bilder zusammen mit den Patientendaten und dem Untersuchungsbefund in einem DICOM Format zu speichern, ist eine gute Dokumentation der Untersuchungsergebnisse gegeben. Die Betrachtung der Untersuchungsrisiken zeigt, dass es sich um ein nicht-invasives, nicht-ionisierendes Verfahren handelt, das mit der Applikation von ICG ein KM verwendet, welches seit vielen Jahren bekannt ist (Meier et al. 2010) und sich durch eine niedrige Komplikationsrate auszeichnet (Desmettre et al. 2000).

Im Gegensatz zu den Röntgenverfahren und der MRT ist der RSC für die Darstellung knöcherner Läsionen ungeeignet, und beschränkt sich auf die Darstellung der aktiven Synovitis und Tendosynovitis (Meier et al. 2012). Die genaue Klassifizierung des Erkrankungsstadiums ist wegen der fehlenden morphologischen Beurteilbarkeit ossärer Strukturen nicht möglich.

6.4 Limitation der Studie

Die vorliegende Untersuchung spiegelt bezüglich der Auswahl und Heterogenität eine realistische Patientenpopulation der rheumatologischen Routineversorgung wieder. Die kleine Kohorte von 28 Patienten führt allerdings zu einer limitierten Aussagekraft über die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Durch eine Abweichung des Zeitpunktes der klinischen Untersuchung und der bildgebenden Diagnostik von mehr als fünf Tagen und der zeitlichen Verzögerung der Verlaufsuntersuchungen von mehr als einer Woche, mussten von 51 primär einbezogenen, 23 Patienten für die Datenauswertung ausgeschlossen werden. Der Einfluss verschiedener anti-rheumatischer Therapeutika auf das Signalverhalten ist nicht berücksichtigt worden.

Die Ergebnisse der Perfusionsmessung entstammen aus der Erfassung des Fluoreszenzsignals aller Gelenke einer Hand. Da die gemessene Signalintensität in nicht unerheblichem Maße vom Volumen des zu untersuchenden Gewebes abhängt, sind Unterschiede in der Qualität und Quantität des gemessenen Fluoreszenzsignals zwischen MCP-, PIP-, und DIP-Gelenken zu erwarten (Ntziachristos et al. 2005). Eine selektive Betrachtung einzelner Gelenke, bzw. Gelenkgruppen (z.B. PIP- vs. DIP-Gelenke) wurde in der Berechnung der Rangkorrelation allerdings nicht berücksichtigt.

Weitere Limitationen bestehen in der quantitativen Auswertung der Gewebepерfusion. Die Ergebnisse der Perfusionsparameter REE und AUC hängen von der genauen Positionierung der ROIs ab. Aufgrund der mangelnden Erfassung knöcherner Strukturen war die Identifikation der zu beurteilenden Gelenke in einer MIP-Darstellung erschwert (Abb. 10). Die ROIs wurden auf die komplette Gelenkregion projiziert. Daher konnte die Synovia nicht selektiv in die Datenberechnung einbezogen werden. Erhöhte Signalintensitäten im periartikulären Bereich, die z.B. durch psoriatische Plaques, Hautabschürfungen und kleine Wunden entstehen, können prinzipiell als Synovialitis oder Tendosynovitis fehlgedeutet werden und zu einem falsch positiven Untersuchungsbefund führen (Werner et al. 2012). Körperpartien, die sich bei der Bilderfassung in einem geringeren Abstand zum EMCCD-Element befinden, stellen sich ebenfalls signalreicher dar. Dieses Phänomen wurde regelmäßig bei der Untersuchung des Daumens beobachtet. Aufgrund der zweidimensionalen Projektion des emittierten Fluoreszenzsignales ist nicht erkenntlich in welcher Gewebetiefe sich die vermehrte ICG-Anreicherung befindet (Dziekan et al. 2011). Bei einer Illumination nur von dorsal kann eine palmar lokalisierte Hyperämie, wie sie bei einer Tendosynovitis der Beugesehnen (Abb. 20) auftritt kaum detektiert werden, da der Fingerknochen eine Penetration der Photonen sehr erschwert. Obgleich die MRT aufgrund der hohen anatomischen Auflösung eine genaue Platzierung der ROIs im Synovialgewebe prinzipiell ermöglicht, wurden die ROIs bei der Auswertung der Bilddaten beider Untersuchungsverfahren in gleicher Weise in einer MIP positioniert, um einen objektiven Vergleich zu erzielen.

Bei Betrachtung der kinetischen Verteilung von ICG ist zu berücksichtigen, dass die Dynamik der ICG-Konzentration zum Zeitpunkt der Messung in großem Maße von den individuellen Eigenschaften der Blutzirkulation des Patienten abhängt (Dziekan et al. 2011). Es handelt sich daher um relative Ergebnisse, die sich nicht für den Vergleich zweier Patienten eignen.

6.5 Ausblick

Die Weiterentwicklung und Verbesserung der OI bietet eine Reihe interessanter und lohnenswerter Ansätze, um das diagnostische Spektrum entzündlich-rheumatischer Erkrankungen zu erweitern. Meier et al. beschreiben den Ansatz, die fluoreszenzoptischen Aufnahmen mit konventionellen Röntgenbildern zu kombinieren. Neben der funktionellen Bildinterpretation könnten dadurch auch die morphologischen Komponenten beurteilt werden. In Tierversuchen zeigten die Untersuchungen von Meier et al. ($n = 9$), dass die Fusion beider Bildgebungsverfahren die Zuordnung der Befunde zu anatomischen Strukturen erleichtert ($p < 0,05$) (Meier et al. 2010). Die genauere Lokalisierung der Hyperämie kann die Sensitivität der RSC-Untersuchung, in Hinblick auf die quantitative und semiquantitative Datenanalyse, zusätzlich verbessern.

Die Erfassung tomographischer Bilder durch mehrere EMCCD-Module oder einzelne rotierende EMCCD-Systeme ermöglicht eine dreidimensionale Darstellung des Fluoreszenzsignals (Gompels et al. 2010). Mit zusätzlichem Einsatz einer palmar installierten EMCCD-Kamera wird die Erfassung tiefer gelegener Gewebeschichten möglich.

Ein weiterer interessanter Ansatz für die Nutzung fluoreszenzoptischer Verfahren ist die Darstellung nahinfraroter Agenzien zur spezifischen Detektion von Enzymaktivitäten und Stoffwechselfvorgängen, um die differentialtherapeutische Wirksamkeit unterschiedlicher Pharmaka zu gewährleisten. Peterson et al. konnten im Tierversuch zeigen, dass die fluoreszenzoptische Bildgebung unter Anwendung von spezifischen Kontrastmitteln zur Markierung von entzündungstypischen Cathepsinen (ProSense750) und Metalloproteasen (MMPsense680) ebenso, wie der histopathologische Befund, eine klare Differenzierung zwischen der Wirksamkeit eines p38 MAPK-Inhibitor und Celecoxib ermöglicht (Peterson et al. 2010). Um eine Verbesserung der diagnostischen Leistungsfähigkeit in der Detektion der Synovialitis zu erzielen, können fluoreszierende Antikörper für die zielgerichtete Markierung von Leukozyten (Simon et al. 2006) oder Stoffwechselprodukten von Makrophagen (Chen et al. 2005) eingesetzt werden.

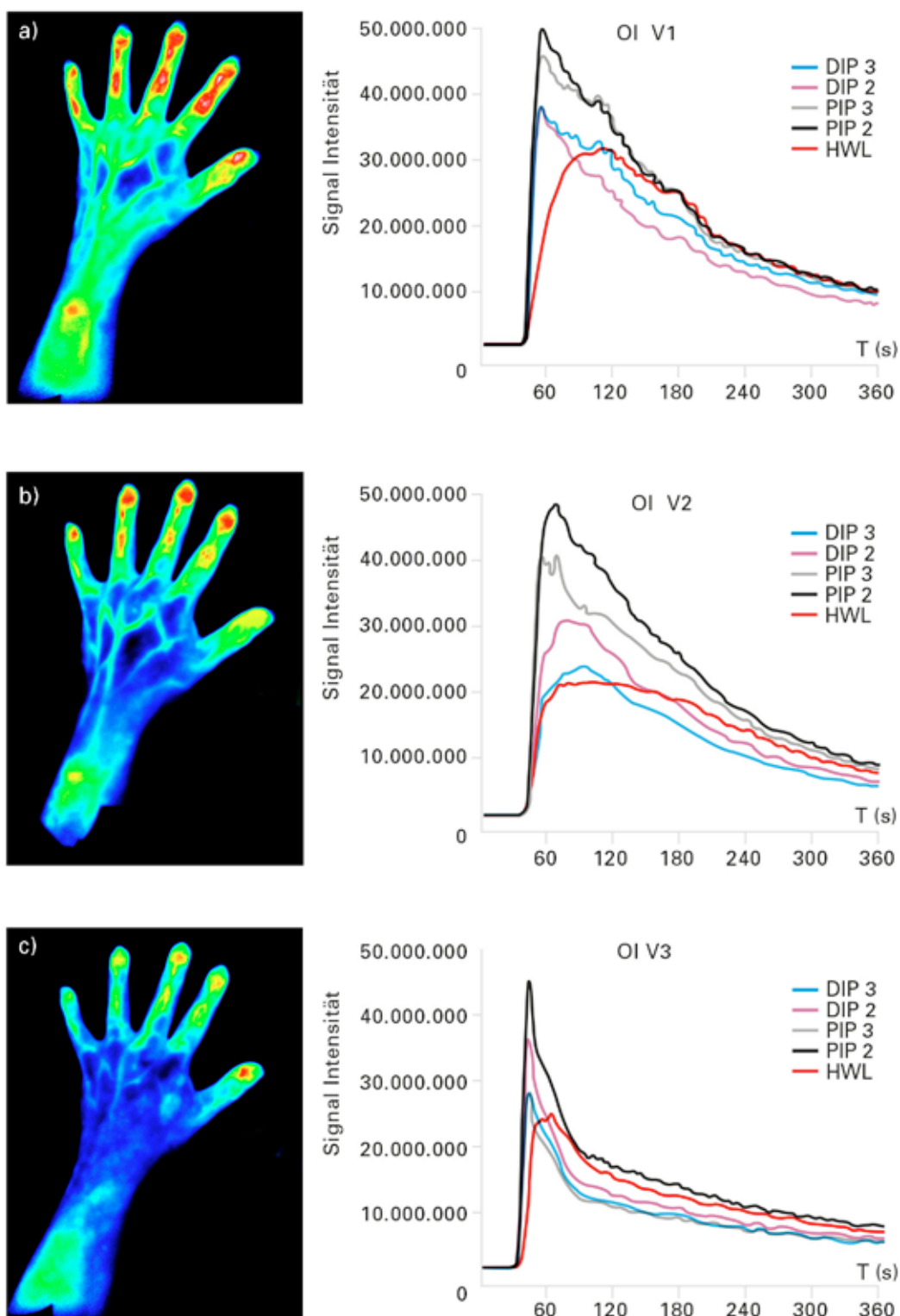
Die Etablierung eines quantifizierbaren, reproduzierbaren Auswertungsverfahrens, welches die Analyse und Interpretation fluoreszenzoptischer Befunde vereinfacht und standardisiert, wirkt der geringen Sensitivität und Spezifität in der semiquantitativen Befunderhebung entgegen. Besonders im Hinblick auf eine sequentielle Anwendung des Verfahrens im intraindividuellen Vergleich, ist eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit der Befunde erstrebenswert. Die Weiterentwicklung standardisierter, normierbarer semiquantitativer und quantitativer Auswertungskriterien können neben der intra-, auch die interindividuellen Differenzierungsmöglichkeiten verbessern. So kann es von großem Vorteil sein, nicht nur das Signalverhalten der Synovialitis eines Patienten im zeitlichen Verlauf beurteilen zu können, sondern darüberhinaus, universell anwendbare, absolute Grenzwerte zu definieren.

7. Zusammenfassung

Der Xiralite® X4 RSC ist ein neues Bildgebungsverfahren, welches basierend auf der Erstellung fluoreszenzoptischer Bilder die Darstellung der synovialen Perfusion in den Finger- und Handgelenken ermöglicht. Die synoviale Vaskularisation korreliert mit der Krankheitsaktivität (Lindblad & Hedfors 1985), der radiologischen Progression und dem Ansprechen auf eine antirheumatische Therapie (Hodgson et al. 2008). Kombiniert mit einem Computerprogramm (radanalyser), das in der nachgestellten Bildverarbeitung die Erstellung von Perfusions-Zeit-Kurven und Berechnung der Perfusionsparameter REE und AUC ermöglicht, ist eine Quantifizierung der entzündlichen Aktivität einer Arthritis zu erreichen. Die Ergebnisse der Perfusionsanalyse wurden in der vorliegenden Arbeit über einen Zeitraum von 24 Wochen mit den klinischen Verlaufsparemtern (Klinik des Patienten, Laborparameter), sowie den Ergebnissen der MRT korreliert. Die Klassifizierung der Studienpopulation (n=28) in Responder und Non-Responder konnte mit der OI in analoger Weise zu dem in vielen Studien angewendeten SDAI und der DCE-MRT, durchgeführt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass das neue Verfahren der OI prinzipiell für die Detektion entzündlich rheumatischer Gelenkerkrankungen geeignet ist. Die begrenzte Gewebepenetration dieser Bildgebungstechnik hat keinen Einfluss auf die Evaluation der kleinen Gelenke der Hand, die bei einer RA typischerweise befallen sind. Die zuverlässige Differenzierung zwischen Respondern bzw. Non-Respondern, ermöglicht eine engmaschige, zuverlässige Therapieverlaufskontrolle. Hiermit ist die Voraussetzung für einen sinnvollen, effizienten und ökonomischen Einsatz der individuellen antirheumatischen Therapie gegeben. In Anbetracht des immensen Wachstums der antirheumatischen Therapiemöglichkeiten und der zunehmenden Orientierung zu zielgerichteten Therapiestrategien mit kostenintensiven und zum Teil nebenwirkungsreichen Medikamenten, kommt der Therapieevaluation eine zunehmende Bedeutung zu. Die optische Bildgebung ist ein zeitsparendes, kostengünstiges und risikoarmes Verfahren, welches schnell und ohne Verwendung von Röntgenstrahlung die akute entzündliche Aktivität quantifizieren kann. Aufgrund der aufgeführten Vor- und Nachteile, ist das RSC-Verfahren gegenüber den herkömmlichen Bildgebungsmethoden als ein zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel zu betrachten, dessen Etablierung in der Diagnostik entzündlicher Gelenkerkrankungen grundsätzlich eine vielversprechende Methode zu sein scheint. Dabei ist nach dem aktuellem Wissensstand zu betonen, dass dieses neuartige Verfahren keinesfalls eine der herkömmlichen bildgebenden Untersuchungsmethoden ersetzen kann. Um die Sicherheit der Untersuchung, die Wertigkeit der quantitativen Datenanalyse, die Sensitivität und Spezifität des Verfahrens, sowie die klinische Relevanz und den prädiktiven Wert der Befunde genauer einschätzen zu können, sind weitere Evaluationen dieser Technik mit einem wesentlich größeren, homogenen und randomisierten Studienkollektiv notwendig.

8. Bildbeispiele

Abbildung 16: Therapieverlaufskontrolle mit dem RSC



Therapieverlauf einer 35-jährigen Patientin mit einer RA und systemischen Lupus erythematodes. Untypisch für eine RA ist die Beteiligung der DIP-Gelenke. Im Verlauf von 24 Wochen ist durch eine Therapie mit Prednisolon (5 mg/Tag) und Leflunomid (20 mg/Tag) ein Rückgang der entzündlichen Aktivität zu verzeichnen (ESR: V1: 11 mm/1.h; V2: 10 mm/1.h; V3: 6 mm/1.h) (eigene Graphik).

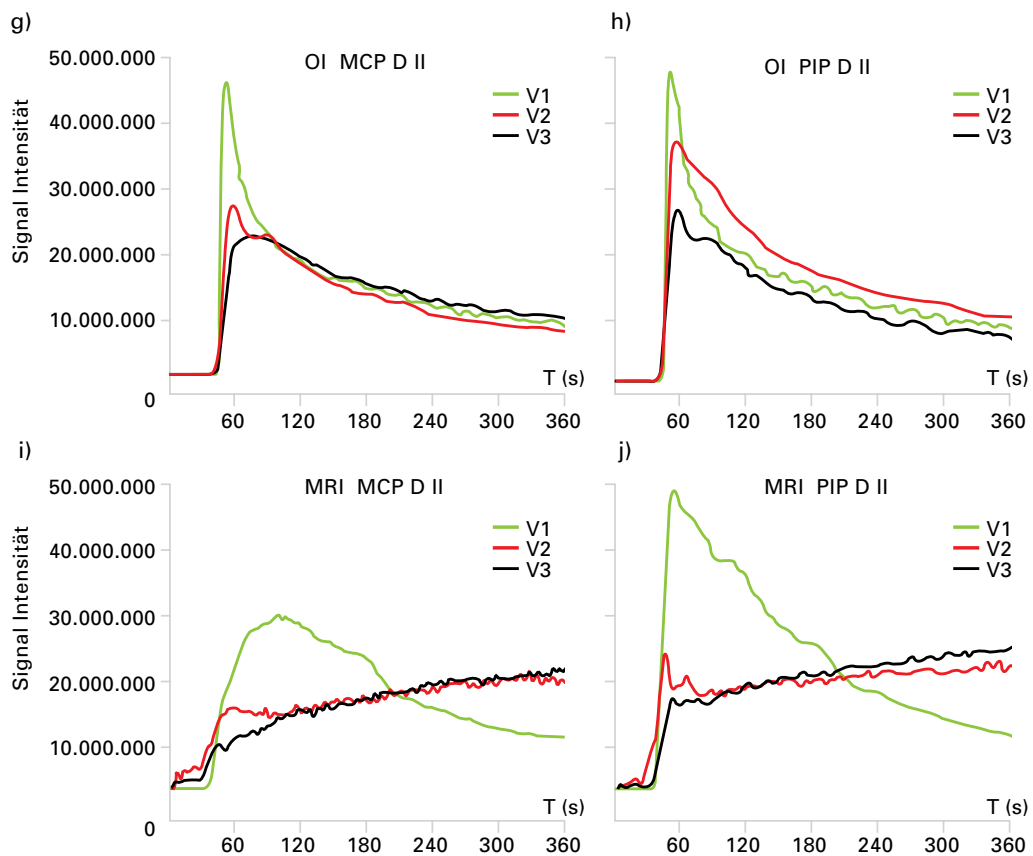
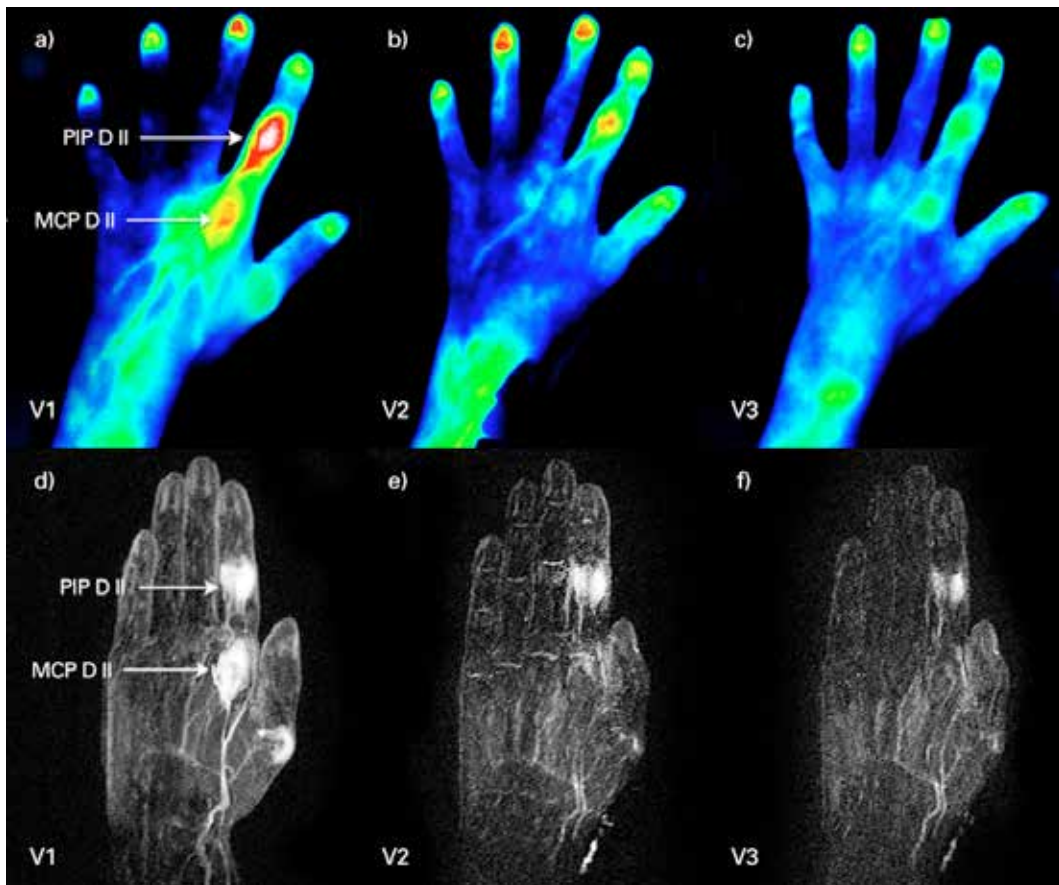
Abbildung 17: Therapieverlaufskontrolle mit dem RSC und der DCE-MRT

Abbildung 17 zeigt exemplarisch Aufnahmen des RSC (a-c) und der DCE-MRT (T1 (w) GRE-FLASH) (d-f) der linken Hand einer 62-jährigen Patientin die an einer seropositiven RA leidet (RF: 748 IU/ml, Anti-CCP: 1011 U/ml). Die Aufnahmen entstanden vor (a, d), 12 Wochen (b, e) und 24 Wochen (c, f) nach dem Einleiten einer antirheumatischen Therapie. Zu Therapiebeginn klassifizierte ein SDAI von 37,2 Punkten eine hohe Krankheitsaktivität. Die ESR betrug zu diesem Zeitpunkt 35 mm/1.Stunde und 54 mm/2.Stunde. Nach einer 24 wöchigen Therapie mit Methotrexat (15 mg pro Woche), Etanercept (25 mg pro Woche) und Tocilizumab (8 mg/kg Körpergewicht/ alle vier Wochen) konnte durch einen SDAI von 6,1 Punkten auf ein gutes Ansprechen auf die Therapie geschlossen werden. Die Aufnahmen zeigen vor allem in der OI eine deutliche Verringerung des Fluoreszenzsignals im MCP- und DIP-Gelenk D II der linken Hand (d-f). Quantifiziert wurde der Rückgang des Kontrastmittelsignals mit der Erstellung von Perfusions-Zeit-Kurven der OI (g, h) und der DCE-MRT (i, j). Die Signalintensität der markierten Gelenke nimmt im zeitlichen Verlauf bei beiden Methoden ab. Dies wird anhand der unterschiedlichen Kurvenverläufe mit einer Verringerung der relativen Signalintensität 12 Wochen und 24 Wochen nach Therapiebeginn verdeutlicht. Die ESR zeigt eine Verringerung auf 5 mm/1.Stunde und 15 mm/2.Stunde zum Zeitpunkt V3 (eigene Graphik).

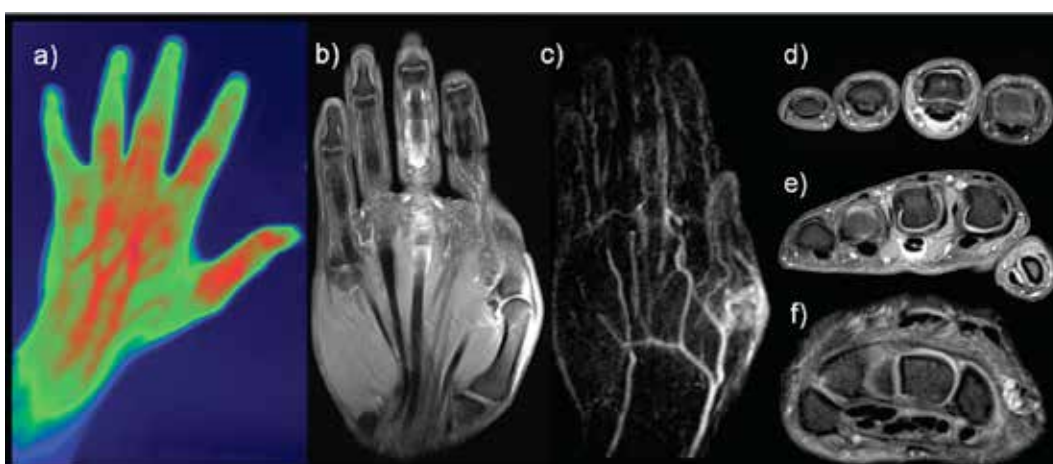
Abbildung 18: Patientenbeispiel 1



46-jährige Patientin mit Schwellung der MCP-Gelenke. Im RSC (a) und der MRT (b-f) zeigt sich eine Hyperperfusion im MCP-Gelenk D III als Zeichen einer Synovialitis (CRP 0,2 mg/dl, ESR 11/30, Diagnose: seronegative RA). T1 (w), Fett gesättigte Turbo-Spin-Echo-Sequenz in coronarer (b) und transversaler Schichtung (d-f). T1 (w) GRE-FLASH-Sequenz (c) (Meier et al. 2012).

Abbildung 19: Patientenbeispiel 2

34-jährige Patientin mit Schwellung der MCP- und PIP-Gelenke. Im RSC (a) zeigt sich eine fokale Hyperperfusion im Bereich des MCP-Gelenkes D III, dem IP-Gelenk, sowie den PIP- und DIP- Gelenken D II-V. In der MRT (b-f) lassen sich entzündliche Veränderungen an den IP-, MCP-, PIP-, DIP- Gelenken, sowie dem Handgelenk, von moderater bis schwerer Intensität feststellen (CRP 7,3 mg/dl, ESR 51/91, Diagnose: RA. RSC (a). T1 (w), Fett gesättigte Turbo-Spin-Echo-Sequenz in coronarer (b) und transversaler Schichtung (d-f). T1 (w) GRE-FLASH-Sequenz (c) (Meier et al. 2012).

Abbildung 20: Patientenbeispiel 3

29-jähriger Patient mit Schwellung der MCP- und PIP-Gelenke. Der RSC (a) zeigt fokale Hyperperfusionen in den MCP-Gelenken D II-IV, dem IP-Gelenk D I, sowie den PIP-Gelenken D II-IV. Die MRT (b-f) bestätigt die Synovialitis der MCP- D I-IV und IP/DIP- Gelenke D I-III, sowie eine Tendosynovitis der Beugesehnen D III (CRP 5,4 mg/dl, ESR 3/5, Diagnose: UA) (Meier et al. 2012).

9. Anhang

Literaturverzeichnis

- Abujudeh**, H. H., Kosaraju, V. K. und Kaewlai, R. "Acute adverse reactions to gadopentetate dimeglumine and gadobenate dimeglumine: experience with 32,659 injections." *American journal of roentgenology*. 194 (2010) Seite 430–434
- Alamanos**, Y., Voulgari, P. V. und Drosos, A. A. "Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review." *Semin Arthritis Rheum*. 36 (2006) Seite 182–188
- Aletaha**, D., Funovits, J., Ward, M. M., Smolen, J. S. und Kvien, T. K. "Perception of improvement in patients with rheumatoid arthritis varies with disease activity levels at baseline." *Arthritis and rheumatism*. 61 (2009) Seite 313–320
- Aletaha**, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T. K., Laing, T., Mease, P., Ménard, H., Moreland, L. W., Naden, R. L., Pincus, T., Smolen, J. S., Stanislawski-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P. P., Upchurch, K. S., Vencovský, J., Wolfe, F. und Hawker, G. "2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative." *Arthritis and rheumatism*. 62 (2010) Seite 2569–2581
- Arnett**, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., Healey, L. A., Kaplan, S. R., Liang, M. H. und Luthra, H. S. "The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis." *Arthritis and rheumatism*. 31 (1988) Seite 315–324
- Backhaus**, M., Kamradt, T., Sandrock, D., Loreck, D., Fritz, J., Wolf, K.J., Raber, H., Hamm, B., Burmester, G.-R. und Bollow, M. "Arthritis of the finger joints" *Arthritis & Rheumatism*. 42 (1999) Seite 1232–1245
- Benya**, R., Quintana, J. und Brundage, B. "Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature." *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 17 (1989) Seite 231–233
- Boesen**, M., Kubassova, O., Parodi, M., Bliddal, H., Innocenti, S., Garlaschi, G. und Cimmino, M. A. "Comparison of the manual and computer-aided techniques for evaluation of wrist synovitis using dynamic contrast-enhanced MRI on a dedicated scanner." *European journal of radiology*. 77 (2011) Seite 202–206
- Braun**, J. „Methotrexate: optimizing the efficacy in rheumatoid arthritis.“ *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 3 (2011) Seite 151-158

- Braun, J., van den Berg, R., Baraliakos, X., Boehm, H., Burgos-Vargas, R., Collantes-Estevez, E., Dagfinrud, H., Dijkmans, B., Dougados, M., Emery, P., Geher, P., Hammoudeh, M., Inman, R. D., Jongkees, M., Khan, M. A., Kiltz, U., Kvien, T. K., Leirisalo-Repo, M., Maksymowych, W. P., Olivieri, I., Pavelka, K., Sieper, J., Stanislawska-Biernat, E., Wendling, D., Ozgocmen, S., van Drogen, C., van Royen, B. J. und van der Heijde, D.** “2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis.” *Annals of the rheumatic diseases*. 70 (2011) Seite 896–904
- Breedveld, F. C.** “Kapitel 36: Treatment of Early Disease.” In *Rheumatoid Arthritis*, Clair, E. W. S., Pisetsky, D. S. und Haynes, B. F. (Hrsg.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, 1. Auflage, Seite 409–415
- Brezinschek, H. P. und Brickmann, K.** “Kapitel 16: Labordiagnostik bei immunologischen Erkrankungen aus dem rheumatologischen Bereich.” In *Labormedizin Klinik – Praxis – Fallbeispiele*, Halwachs-Baumann, G. (Hrsg.), Springer Verlag, Wien, New York, 2011, 2. Auflage, Seite 469–488
- Brown, A. K.** “Using ultrasonography to facilitate best practice in diagnosis and management of RA.” *Nature Reviews Rheumatology*. 5 (2009) Seite 698–706
- Brown, A. K., Quinn, M. A., Karim, Z., Conaghan, P. G., Peterfy, C. G., Hensor, E., Wakefield, R. J., O’Connor, P. J. und Emery, P.** “Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression.” *Arthritis and rheumatism*. 54 (2006) Seite 3761–3773
- Chamberland, D., Y. Jiang, und Wang X. 2010.** “Optical imaging: new tools for arthritis.” *Integrative Biology* 2(10): Seite 496–509.
- Chen, W. T., Mahmood, U., Weissleder, R. und Tung, C. H.** “Arthritis imaging using a near-infrared fluorescence folate-targeted probe.” *Arthritis research & therapy*. 7 (2005) Seite 310–317
- Cherrick, G. R., Stein, S. W., Leevy, C. M., Davidson, C. S.** „Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction.“ *Journal of Clinical Investigations*. 39 (1960) Seite 592–600
- Cimmino, M. A., Innocenti, S., Livrone, F., Magnaguagno, F., Silvestri, E. und Garlaschi, G.** “Dynamic Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Wrist in Patients With Rheumatoid Arthritis Can Discriminate Active From Inactive Disease.” *Arthritis & Rheumatism*. 48 (2003) Seite 1207–1213
- Cimmino, M. A., Parodi, M., Innocenti, S., Succio, G., Banderali, S., Silvestri, E. und Garlaschi, G.** “Research article Dynamic magnetic resonance of the wrist in psoriatic arthritis reveals imaging patterns similar to those of rheumatoid arthritis.” *Arthritis Research & Therapy*. 7 (2005) Seite 725–731
- Cush, J. J., Weinblatt, M. E. und A. Kavanaugh, A.** “Kapitel 1: Rheumatoid Arthritis: Overview, Etiology, Pathology.” In *Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment*, Professional Communications, Incorporated, West Islip, 2010, 3. Auflage, Seite 15–28

- Delle Sedie, A., Riente, L., Bombardieri, S.** "Limits and perspectives of ultrasound in the diagnosis and management of rheumatic diseases." *Mod Rheumatol.* 18 (2008) Seite 125–131
- Desmettre, T., Devoisselle, J. M. und Mordon, S.** "Fluorescence Properties and Metabolic Features of Indocyanine Green (ICG) as Related to Angiography." *Survey of ophthalmology.* 45 (2000) Seite 15–27
- Dziekan, T., Weissbach, C., Voigt, J., Ebert, B., Macdonald, R., Bahner, M. L., Mahler, M., Schirner, M., Berliner, M., Berliner, B., Osel, J. und Osel, I.** "Detection of rheumatoid arthritis by evaluation of normalized variances of fluorescence time correlation functions." *Journal of Biomedical Optics.* 16 (2011) 076015-5. ([http://biomedicaloptics.spiedigitallibrary.org/article.aspx?articleid=1166956.](http://biomedicaloptics.spiedigitallibrary.org/article.aspx?articleid=1166956)) Stand: 04.03.2014
- Earls, J. P., Rofsky, N. M., De Corato, D. R. und Krinsky, G. A., Weinreb, J.C.** "Breath-hold single-dose gadolinium-enhanced three-dimensional MR aortography: usefulness of a timing examination and MR power injector." *Radiology.* 201 (1996) Seite 705–710
- Elewaut, D. und Matucci-Cerinic, M.** "Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice." *Rheumatology (Oxford, England).* 48 (2009) Seite 1029–1035
- Ellegaard, K., Torp-Pedersen, S., Terslev, L., Danneskiold-Samsøe, B., Henriksen, M. und Bliddal, M.** "Ultrasound colour Doppler measurements in a single joint as measure of disease activity in patients with rheumatoid arthritis-assessment of concurrent validity." *Rheumatology (Oxford, England).* 48 (2009) Seite 254–257
- Farheen, K. und Agarwal, S. K.** "Assessment of Disease Activity and Treatment Outcomes in Rheumatoid Arthritis." *Journal of Managed Care Pharmacy.* 17 (2011) Seite 9–13
- Feldmann, M., Brennan, F. M. und Maini, R. N.** "Rheumatoid Arthritis." *Cell Press.* 85 (1996) Seite 307–310
- Felson, D. T., Anderson, J. J., Boers, M., Bombardier, C., Chernoff, M., Fried, B., Furst, D., Goldsmith, C., Kieszak, S., Lightfoot, R., Paulus, H., Tugwell, P., Weinblatt, M., Widmark, R., Williams, H J. und Wolfe, F.** "The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials." *Arthritis & Rheumatism.* 36 (1993) Seite 729–40
- Finckh, A., Liang, M. H., van Herckenrode, C. M. und de Pablo, P.** "Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis." *Arthritis and rheumatism.* 55 (2006) Seite 864–872
- Fischer, T., Gemeinhardt, I., Wagner, S., Stieglitz, D. V., Schnorr, J., Hermann, K. G., Ebert, B., Petzelt, D., Macdonald, R., Licha, K., Schirner, M., Krenn, V., Kamradt, T. und Taupitz, M.** "Assessment of Unspecific Near-Infrared Dyes in Laser-Induced Fluorescence Imaging of Experimental Arthritis." *Acad Radiol.* 13 (2006) Seite 4–13

- Flower, R., Peiretti, E., Magnani, M., Rossi, L., Serafini, S., Gryczynski, Z. und Gryczynski, I.** "Observation of erythrocyte dynamics in the retinal capillaries and choriocapillaris using ICG-loaded erythrocyte ghost cells." *Investigative ophthalmology & visual science*. 49 (2008) Seite 5510–5516
- Fowler, J., Cohen, L. und Jarvis, P.** *Practical statistics for field biology*. 2. Auflage, John Wiley & Sons, New York, 2. Auflage, 1998
- Fox, I. J., Brooker, L. G., Heseltine, D.W., Essex, H.E., Wood, E.H.** "A tricarbocyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation." *Proceedings of the Mayo Clinic*. 32 (1957) Seite 478–484
- Frangioni, J. V.** "In vivo near-infrared fluorescence imaging." *Current Opinion in Chemical Biology*. 7 (2003) Seite 626–634
- Gabriel, S. E., Crowson, C. S., Kremers, H. M., Doran, M. F., Turesson, C., O'Fallon, W. M. und Matteson, E. L.** "Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years." *Arthritis and rheumatism*. 48 (2003) Seite 54–58
- Gaffney, K., Cookson, J., Blake, D., Coumbe, A. und Blades, S.** "Quantification of rheumatoid synovitis by magnetic resonance imaging." *Arthritis and rheumatism*. 38 (1995) Seite 1610–1617
- Gompels, L. L., Lim, N. H., Vincent, T. und Paleolog, E. M.** "In vivo optical imaging in arthritis- an enlightening future?" *Rheumatology (Oxford, England)*. 49 (2010) Seite 1436–1446
- Gouveia, E. B., Elmann, D. und de Avila Morales, M. S.** "Ankylosing spondylitis and uveitis: overview." *Revista brasileira de reumatologia*. 52 (2012) Seite 742–756
- Grobner, T.** "Gadolinium- a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?" *Nephrol Dial Transplant*. 21 (2006) Seite 1104–1108
- Haavardsholm, E., Østergaard, M., Ejbjerg, B. J., Kvan, N. P., Uhlig, T. A., Lilleås, F. G. und Kvien, T. K.** "Reliability and sensitivity to change of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score in a multireader, longitudinal setting." *Arthritis and rheumatism*. 52 (2005) Seite 3860–3867
- Hassan, M., Kerdok, A., Engel, A., Gersch, K. und Smith, J. M.** "Near infrared fluorescence imaging with ICG in TECAB surgery using the da Vinci Si surgical system in a canine model." *Journal of cardiac surgery*. 27 (2012) Seite 158–162
- Hawrysz, D. J., und Sevick-Muraca, E. M.** "Developments toward diagnostic breast cancer imaging using near-infrared optical measurements and fluorescent contrast agents." *Neoplasia (New York)*. 2 (2000) Seite 388–417
- Hermann, K. G.** "Magnetic resonance imaging of the hand in rheumatoid arthritis. New scientific insights and practical application." *Der Radiologe*. 46 (2006) Seite 384–393
- Herold, G.** "Kapitel 7: Rheumatologie. In „Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung“, Beckers, H. (Hrsg.), Verlag Arzt + Information, Köln, 2011, Auflage 2011, Seite 637–672

- Hirche, C., Murawa, D., Mohr, Z., Kneif, S. und Hünenbein, M.** "ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer." *Breast cancer research and treatment* 121 (2010) Seite 373–378
- Hodgson, R. J., O'Connor, P. und Moots, R.** "MRI of rheumatoid arthritis - image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy." *Rheumatology (Oxford, England)*. 47 (2008) Seite 13–21
- Hoffmann, J. A., Kafatos, F. C., Janeway, C. A. und Ezekowitz, R. A.** "Phylogenetic perspectives in innate immunity." *Science (New York)*. 284 (1999) Seite 1313–1318
- Hope-Ross, M., Yannuzzi, L. A., Gragoudas, E. S., Guyer, D. R., Slakter, J. S., Sorenson, J. A., Krupsky, S., Orlock, D. A. und Puliafito, C. A.** "Adverse reactions due to indocyanine green." *Ophthalmology*. 101 (1994) Seite 529–533
- Huang, J., Stewart, N., Crabbe, J., Robinson, E., McLean, L., Yeoman, S., Tan, P. L. und M. McQueen, F.** "A 1-year follow-up study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year." *Rheumatology (Oxford, England)*. 39 (2000) Seite 407–416
- Ibrahim, G., Waxman, R. und Helliwell P. S.** The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis." *Arthritis and rheumatism*. 61 (2009) Seite 1373–1378
- Johnsson, P. M. und Eberhardt, K. .** Hand deformities are important signs of disease severity in patients with early rheumatoid arthritis." *Rheumatology*. 48 (2009) Seite 1398–1401
- Kamishima, T., Tanimura, K., Shimizu, M. und Matsushashi, M., Fukae, J., Kon, Y., Hagiwara, H., Narita, A., Aoki, Y., Kosaka, N., Atsumi, T., Shirato, H., Terae, S.** "Monitoring anti-interleukin 6 receptor antibody treatment for rheumatoid arthritis by quantitative magnetic resonance imaging of the hand and power Doppler ultrasonography of the finger." *Skeletal Radiology*. 40 (2011) Seite 745–755
- Karmakar, S., Kay, J. und Gravalles, E. M.** "Bone Damage in Rheumatoid Arthritis – Mechanistic Insights and Approaches to Prevention." *Rheum Dis Clin North Am*. 36 (2010) Seite 385–404
- Kennedy, A., Ng, C. T., Biniacka, M., Saber, T., Taylor, C., O'Sullivan, J., Veale, D. J. und Fearon, U.** "Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis." *Arthritis and rheumatism*. 62 (2010) Seite 711–721
- Khanna, D. und Paules, H. E.** "Kapitel 24: Corticosteroids." In *Rheumatoid Arthritis*, Clair, E. W. S., Pisetsky, D. S. und Haynes, B. F. (Hrsg.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, Seite 283–302
- Kim, J. M. und Weisman, M. H.** "When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know?" *Arthritis & Rheumatism*. 43 (2000) Seite 473–484
- Koivula, M. K., Heliövaara, M., Ramberg, J., Knekt, P., Rissanen, H., Palosuo, T. und Risteli, J.** "Autoantibodies binding to citrullinated telopeptide of type II collagen and to cyclic citrullinated peptides predict synergistically the development of seropositive rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases*. 66 (2007) Seite 1450–1455

- Köller, M., und Nöbauer-Huhmann, I.** "Früharthritis – früh erkennen, früh behandeln." *Journal für Mineralstoffwechsel.* 15 (2008) Seite 119–122
- Lamby, P., Prantl, L., Gais, S., Walter, M., Bachthaler, M., Nerlich, M., Feuerbach, S. und Jung, E.M.** "Evaluation of the vascular integrity of free flaps based on microcirculation imaging techniques." *Clin Hemorheol Microcirc.* 39 (2008) Seite 253–263
- Laub, G. und Kroeker, R.** "syngo TWIST for Dynamic Time-Resolved MR Angiography." *Magnetom Flash.* 3 (2006) Seite 92–95 (http://www.medical.siemens.com/siemens/en_INT/rg_marcom_FBAs/files/brochures/MAGNETOM_Flash_Reprint_-_syngo_TWIST.pdf)
Stand: 13.04.2013
- Lee, H. S., Kim, T. H., Yun, H. R., Park, Y. W., Jung, S. S., Bae, S. C., Joo, K. B. und Kim, S. Y.** "Radiologic changes of cervical spine in ankylosing spondylitis." *Clinical rheumatology.* 20 (2001) Seite 262–266
- Lim, Y. T., Kim, S., Nakayama, A., Stott, N. E., Bawendi, M. G. und Frangioni, J. V.** "Selection of quantum dot wavelengths for biomedical assays and imaging." *Molecular imaging.* 2 (2003) Seite 50–64
- Lindblad, S. und Hedfors, E.** "Intraarticular variation in synovitis. Local macroscopic and microscopic signs of inflammatory activity are significantly correlated." *Arthritis and rheumatism.* 28 (1985) Seite 977–986
- Lopez-Ferrer, A., Torrente-Segarra, V. und Puig, L.** "ACTAS Dermo-Sifiliográficas Psoriatic Arthritis : What the Dermatologist Needs to Know , Part 1." *Actas Dermosifiliogr.* 101 (2010) Seite 578–584
- Lutty, G. A.** "The acute intravenous toxicity of biological stains, dyes, and other fluorescent substances." *Toxicol Appl Pharmacol.* 44 (1978) Seite 225–249
- Mc Queen, F. M.** "The MRI view of synovitis and tenosynovitis in inflammatory arthritis: implications for diagnosis and management." *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1154 (2009) Seite 21–34
- Mc Queen, F. M., Benton, N., Perry, D., Crabbe, J., Robinson, E., Yeoman, S., McLean, L. und Stewart, N.** "Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis." *Arthritis and rheumatism.* 48 (2003) Seite 1814–1827
- Meier, R., Krug, C., Golovko, D., Boddington, S., Piontek, G., Rudelius, M., Sutton, E. J., Baur-Melnyk, A., Jones, E. F. und Daldrup-Link, H. E.** "Indocyanine green-enhanced imaging of antigen-induced arthritis with an integrated optical imaging/radiography system." *Arthritis and rheumatism.* 62 (2010) Seite 2322–2327
- Meier, R., Thürmel, K., Moog, P., Noël, P. B., Ahari, C., Sievert, M., Dorn, F., Waldt, S., Schaeffeler, C., Golovko, D., Haller, B., Ganter, C., Weckbach, S., Woertler, K. und Rummeny, E. J.** "Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging." *Arthritis and rheumatism.* 64 (2012) Seite 2489–2498

- Meijer, D. K., Weer, B. und Vermeer, G. A.** "Pharmacokinetics of biliary excretion in man. VI. Indocyanine green." *European Journal of Clinical Pharmacology*. 53 (1983) Seite 331–556
- Mierau, M., Schoels, M., Gonda, G., Fuchs, J., Aletaha, D. und Smolen, J. S.** "Assessing remission in clinical practice." *Rheumatology (Oxford, England)*. 46 (2007) Seite 975–979
- Mordon, S., Devoisselle, J. M., Soulie-Begu, S. und Desmettre, T.** "Indocyanine green: physicochemical factors affecting its fluorescence in vivo." *Microvascular research*. 55 (1998) Seite 146–152
- Narváez, J. A., Narváez, J., De Lama, E. und De Albert, M.** "MR imaging of early rheumatoid arthritis." *Radiographics*. 30 (2010) Seite 143–163
- Nasirudin, R. A. A. B. R.** "Intra- and Inter-user Variation." In *Diplomarbeit im Studiengang Medizintechnik (Fachhochschule Gießen-Friedberg): Initial Characterization of a 2D Optical Imaging System*, 2011, Seite 33–36
- Nitz, W. R., Runge, V. M., Schmeets, S. H., Faulkner, W. H. und Desai, N. K.**
a. "Kapitel 11: Bildauflösung." In *Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT Physik über klinische Bildbeispiele*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007, Seite 30–31
b. "Kapitel 26: FLASH-Sequenzen." In *Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT Physik über klinische Bildbeispiele*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007, Seite 58–59
- Ntziachristos, V., Ripoll, J., Wang, L. V. und Weissleder, R.** "Looking and listening to light: the evolution of whole-body photonic imaging." *Nature biotechnology*. 23 (2005) Seite 313–320
- Ostendorf, B., Scherer, A., Backhaus, M., Edelmann, E., Kellner, H., Schalm, J. und Rau, R.** "Kapitel 3: Magnetresonanztomographie." In *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie*, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg.), Kommission für Bildgebende Verfahren, Steinkopff Verlag Darmstadt, 2007, Seite 47–96
- Østergaard, M., Edmonds, J., McQueen, F., Peterfy, C., Lassere, M., Ejbjerg, B., Bird, P., Emery, P., Genant, H. und Conaghan, P.** "An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas." *Annals of the rheumatic diseases*. 64 (2005) Seite 3–7
- Østergaard, M., Hansen, M., Stoltenberg, M., Jensen, K. E., Szkudlarek, M., Pedersen-Zbinden, B. und Lorenzen, I.** "New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier." *Arthritis and rheumatism*. 48 (2003) Seite 2128–2131.
- Østergaard, M., Stoltenberg, M., Henriksen, O. und Lorenzen, I.** "Quantitative assessment of synovial inflammation by dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. A study of the effect of intra-articular methylprednisolone on the rate of early synovial enhancement." *British journal of rheumatology*. 35 (1996) Seite 50–59
- Østergaard, M., Stoltenber, M., Lovgreen-Nielsen, P., Volck, B., Sonne-Holm, S. und Lorenzen, I.** "Quantification of synovitis by MRI: correlation between dynamic and static gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and microscopic and macroscopic signs of synovial inflammation." *Magnetic Resonance Imaging*. 16 (1998) Seite 743–754

- Palosaari, K., Vuotila, J., Takalo, R., Jartti, A., Niemelä, R., Haapea, M., Soini, I., Tervonen, O. und Hakala, M.** "Contrast-enhanced dynamic and static MRI correlates with quantitative ⁹⁹Tcm-labelled nanocolloid scintigraphy. Study of early rheumatoid arthritis patients." *Rheumatology (Oxford, England)*. 43 (2004) Seite 1364–1373
- Pap, T. und Distler, O.** "Linking angiogenesis to bone destruction in arthritis." *Arthritis and rheumatism*. 52 (2005) Seite 1346–1348
- Peterson, J. D., Labranche, T. P., Vasquez, K. O., Kossodo, S., Melton, M., Rader, R., Listello, J. T., Abrams, M. A. und Misko, T. P.** "Optical tomographic imaging discriminates between disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) and non-DMARD efficacy in collagen antibody-induced arthritis." *Arthritis research & therapy*. 12 (2010) R 105
- Pincus, T.** "The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative 'patient only' indices to assess rheumatoid arthritis." *Clinical and experimental rheumatology*. 23 (2005) Seite 109–113
- Ploem, J. S.** "Fluorescence Microscopy." In *Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity - A Practical Guide to Technology for Quantitative Real-Time Analysis*, Mason, W.T. (Hrsg.), Cambridge, 1999, Seite 3–13
- Prince, M.R., Grist, T.M. und Debatin, J.F.** "3D Contrast MR Angiography" Springer-Verlag, New York, 2003, (<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/doi/10.1148/radiol.2341042553>.) Stand: 09.04.2013
- Raabe, A., Nakaji, P., Beck, J., Kim, L. J., Hsu, F. P. K., Kamerman, J. D., Seifert, V. und Spetzler, R. F.** "Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery." *Journal of neurosurgery*. 103 (2005) Seite 982–989
- Rau, R., Lingg, G., Wassenberg, S., Schorn, C. und Scherer, A.** "Kapitel 1: Konventionelle Röntgendiagnostik bei der Rheumatoiden Arthritis." In *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie, Kommission für Bildgebende Verfahren (Hrsg.), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Steinkopff Verlag Darmstadt, 2007, Seite 1–25*
- Reece, R. J., Kraan, M. C., Radjenovic, A., Veale, D. J., Connor, P. J. O., Ridgway, J. P., Gibbon, W. W., Breedveld, F. C., Tak, P. P. und Emery, P.** "Comparative Assessment of Leflunomide and Methotrexate for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, by Dynamic Enhanced Magnetic Resonance Imaging." *Arthritis & Rheumatism*. 46 (2002) Seite 366–372
- Reiser, M. F., Bongartz, G. P. und Erlemann, R.** "Gadolinium-DTPA in rheumatoid arthritis and related diseases: first results with dynamic magnetic resonance imaging." *Skeletal radiology*. 18 (1989) Seite 591
- Saag, K. G., Teng, G. G., Patkar, N. M., Anuntiyo, J., Finney, C., Curtis, J. R., Paulus, H. E., Mudano, A., Pisu, M., Elkins-Melton, M., Outman, R., Allison, J. J., Almazor, S. M., Bridges, S. L., Chatham, W. W., Hochberg, M., Mac Lean, C., Mikuls, T., Moreland, L. W., O'Dell, J., Turkiewicz, A. M. und Furst, D. E.** "American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis." *Arthritis and rheumatism*. 59 (2008) Seite 762–784

Sachs, L. und Hedderich. J

- a. "Kapitel 3.6. : Maßzahlen für den Zusammenhang metrischer Daten." In *Angewandte Statistik*, 12. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006, Seite 88–90
- b. "Kapitel 7.1. : Der statistische Test." In *Angewandte Statistik*, 12. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006, Seite 305–327

Schellekens, G. A., de Jong, B. A., van den Hoogen, F. H., van de Putte, L. B. und van Venrooij, W. J. "Citruiline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies." *The Journal of clinical investigation*. 101 (1998) Seite 273–281

Schirmer, A. "Spondyloarthritis oder Morbus Bechterew: Neue Klassifikation der axialen Spondyloarthritis mit Morbus Bechterew als Endstadium." *Journal für Mineralstoffwechsel*. 18 (2011) Seite 77–80

Schmidt, W. A., Backhaus, M., Sattler, H. und Kellner, H. "Kapitel 4: Sonographie." In *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie*, ed. Kommission für Bildgebende Verfahren. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg.), Steinkopff Verlag Darmstadt, 2007, Seite 71–87

Schraml, C., Schwenzer, N. F., Martirosian, P., Koetter, I., Henes, J. C., Geiger, K., Claussen, C. D. und Horger, M. "Assessment of synovitis in erosive osteoarthritis of the hand using DCE-MRI and comparison with that in its major mimic, the psoriatic arthritis." *Academic radiology*. 18 (2011) Seite 804–809

Silman, A. J. und Pearson, J. E. "Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis." *Arthritis research & therapy*. 4 (2002) Seite 265–272

Simon, G. H., Daldrup-Link, H. E. und Kau, J. "Optical imaging of experimental arthritis using allogeneic leukocytes labeled with a near-infrared fluorescent probe." *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 33 (2006) Seite 998–1006

Skrabal, P. M. "Kapitel 3: Absorption." In *Spektroskopie: Eine Methodenübergreifende Darstellung vom UV- bis zum NMR-Bereich*, Skrabal, P. (Hrsg.), Hochschulverlag AG, Stuttgart, 2009, Seite 31–86

Sommer, O. J., Kladosek, A., Czembirek, H., Boeck, M., Weiler, V. und Stiskal, M. "Rheumatoid Arthritis: A Practical Guide to State-of-the-Art Imaging, Image Interpretation, and Clinical Implications." *Radiographics*. 25 (2005) Seite 381–398

Song, T., Laine, A. F., Chen, Q., Rusinek, H., Bokacheva, L., Ruth, P., Laub, G., Kroeker, R. und Lee, V. S. "Optimal k-space sampling for dynamic contrast-enhanced MRI with an application to MR renography." *Magn Reson Med*. 61 (2009) Seite 1242–1248

Szkudlarek, M., Klarlund, M., Narvestad, E., Court-Payen, M., Strandberg, C., Jensen, K. E., Thomsen, H. S. und Østergaard, M. "Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination." *Arthritis research & therapy*. 8 (2006): R52 (<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1526591&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.) Stand: 25.11.2013

- Tamai, K.**, Yamato, M., Yamaguchi T., Ohno W. "Dynamic magnetic resonance imaging for the evaluation of synovitis in patients with rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism*. 37 (1994) Seite 1151–1157
- Tanaka, E.**, Ohnishi, S., Laurence, R. G., Choi, H. S., Humblet, V. und Frangioni, J. V. "Real-time intraoperative ureteral guidance using invisible near-infrared fluorescence." *The Journal of Urology*. 178 (2007) Seite 2197–2202
- Tombach, B.** "MR-Kontrastmittel." In *Ganzkörper-MR-Tomographie*, Rummeny, E. J., Reimer, P. und Heindel, W. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, 2. Auflage, Seite 24–31
- Tromberg, B. J.**, Shah, N., Lanning, R., Cerussi, A., Espinoza, J., Pham, T., Svaasand, L., Butler, J. "Non-Invasive In Vivo Characterization of Breast Tumors Using Photon Migration Spectroscopy." *Neoplasia*. 2 (2000) Seite 26–40
- Van der Heijde, D. M.** "Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis." *Rheumatology (Oxford, England)*. 39 (2000) Seite 9–16
- Van Riel, P. L.**, und van Gestel, A. M. "Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases*. 59 (2000) Seite 28–31
- Van Tuyl, L. H. D.**, Vlad, S. C., Felson, D. T., Wells, G. und Boers, M. "Defining remission in rheumatoid arthritis: results of an initial American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism consensus conference." *Arthritis and rheumatism*. 61 (2009) Seite 704–710
- Vieira-Sousa, E.**, Gerlag, D. M. und Tak, P. P. "Synovial tissue response to treatment in rheumatoid arthritis." *The open rheumatology journal*. 5 (2011) Seite 115–122
- Volgger, M.** "Kapitel 3: Fluoreszenz." In *Lichtmikroskopie-Theorie und Anwendung, Arbeitsgruppe Zellphysiologie und wissenschaftlicher Film. Universität Wien (Hrsg.)*, 2008, Seite 163–220 ([http://www.univie.ac.at/mikroskopie/.](http://www.univie.ac.at/mikroskopie/)) Stand: 15.10.2013
- Weishaupt, D.**, Köchli, V. D. und Marincek, B.
- a. "Kapitel 2: Relaxation." In *Wie funktioniert MRT?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland, 2006, 5. Auflage, Seite 5–9
 - b. "Kapitel 3: Bildkontrast." In *Wie funktioniert MRT?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland, 2006, 5. Auflage, Seite 9–15
 - c. "Kapitel 7: Basis-Puls-Sequenzen." In *Wie funktioniert MRT?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Deutschland, 2006, 5. Auflage, Seite 39–47
- Werner, S. G.**, Langer, H. E., Ohrndorf, S., Bahner, M., Schott, P., Schwenke, C., Schirner, M., Bastian, H., Lind-Albrecht, G., Kurtz, B., Burmester, G. R. und Backhaus, M. "Inflammation assessment in patients with arthritis using a novel in vivo fluorescence optical imaging technology." *Annals of the Rheumatic Diseases*. 71 (2012) Seite 504–510
- Weyand, C. M.**, Fulbright, J. W. und Goronzy, J. J. "Immunosenescence, autoimmunity, and rheumatoid arthritis." *Exp Gerontol*. 38 (2003) Seite 833–841

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Pathologische Gelenkveränderungen bei einer Arthritis**, aus Cush, J. J., Weinblatt, M. E. und Kavanaugh, A. "Kapitel 1: Rheumatoid Arthritis: Overview, Etiology, Pathology." In Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment, Professional Communications, Incorporated, West Islip, 2010, 3. Auflage, Seite 15–28 **Seite 5**
- Abbildung 2: Optische Anregung** (selbsterstellte Grafik) **Seite 20**
- Abbildung 3: Absorptionsspektrum von Wasser, Melanin und Hämoglobin**, aus B. J. Tromberg, Shah, N., Lanning, R., Cerussi, A., Espinoza, J. und Pham, T. "Non-Invasive In Vivo Characterization of Breast Tumors Using Photon Migration Spectroscopy." Neoplasia. 2 (2000) Seite 26–40 **Seite 21**
- Abbildung 4: Magnetisierungsvektoren** (selbsterstellte Grafik) **Seite 25**
- Abbildung 5: Selektive-k-Raum-Transformation** (selbsterstellte Grafik), nach Vorlage von T. Song, Laine, A. F., Chen, Q., Rusinek, H., Bokacheva, L., Ruth, P., Laub, G., Kroeker, R. und Lee, V. S. "Optimal k-space sampling for dynamic contrast-enhanced MRT with an application to MR renography." Magn Reson Med. 61 (2009) Seite 1242–1248 **Seite 28**
- Abbildung 6: GRE-Signale** (selbsterstellte Grafik), nach Vorlage von Weishaupt, D., Köchli, V. D. und Marincek, B. "Kapitel 7: Basis-Puls-Sequenzen." In Wie funktioniert MRT?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, 5. Auflage, Seite 39–47 **Seite 29**
- Abbildung 7: First-Pass-Perfusionsmessung** (selbsterstellte Grafik), Vorlage aus Laub, G., und Kroeker, R. 2006. "syngo TWIST for Dynamic Time-Resolved MR Angiography." Magnetom Flash 3: Seite 92–95 **Seite 31**
- Abbildung 8: Rheumascan, Xiralite® X4** (selbsterstellte Grafik) **Seite 37**
- Abbildung 9: Bildsequenz einer Rheumascan Untersuchung** (selbsterstellte Grafik) **Seite 38**
- Abbildung 10: Positionierung der ROIs**, aus Nasirudin, R. A. A. B. R. 2011. Diplomarbeit im Studiengang Medizintechnik (Fachhochschule Gießen-Friedberg): Initial Characterization of a 2D Optical Imaging System **Seite 41**
- Abbildung 11: Signalintensität-Zeit-Kurve** (selbsterstellte Grafik) **Seite 42**
- Abbildung 12: Veränderungen der Ausgangswerte nach 12 und 24 Wochen** (Haller, B., Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar) **Seite 48**
- Abbildung 13: Korrelation der REE mit dem SDAI** (Haller, B., Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar) **Seite 49**
- Abbildung 14: Korrelation der AUC mit dem SDAI** (Haller, B., Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar) **Seite 50**

Abbildung 15: Korrelation der OI mit der MRT (Haller, B., Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar)	Seite 50
Abbildung 16: Therapieverlaufskontrolle mit dem RSC (selbsterstellte Grafik)	Seite 59
Abbildung 17: Therapieverlaufskontrolle mit dem RSC und der DCE-MRT (selbsterstellte Grafik)	Seite 60
Abbildung 18: Patientenbeispiel 1 , aus Meier, R., Thürmel, K., Moog, P., Noël, P. B., Ahari, C., Sievert, M., Dorn, F., Waldt, S., Schaeffeler, C., Golovko, D., Haller, B., Ganter, C., Weckbach, S., Woertler, K. und Rummeny, E. J. "Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging." <i>Arthritis and rheumatism</i> . 64 (2012) Seite 2489–98	Seite 61
Abbildung 19: Patientenbeispiel 2 , aus Meier, R., Thürmel, K., Moog, P., Noël, P. B., Ahari, C., Sievert, M., Dorn, F., Waldt, S., Schaeffeler, C., Golovko, D., Haller, B., Ganter, C., Weckbach, S., Woertler, K. und Rummeny, E. J. "Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging." <i>Arthritis and rheumatism</i> . 64 (2012) Seite 2489–98	Seite 62
Abbildung 20: Patientenbeispiel 3 , aus Meier, R., Thürmel, K., Moog, P., Noël, P. B., Ahari, C., Sievert, M., Dorn, F., Waldt, S., Schaeffeler, C., Golovko, D., Haller, B., Ganter, C., Weckbach, S., Woertler, K. und Rummeny, E. J. "Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging." <i>Arthritis and rheumatism</i> . 64 (2012) Seite 2489–98	Seite 62
 Tabellenverzeichnis	
Tabelle 1: ACR/EULAR Rheumatoid- Arthritis- Classification- Criteria (RACC) , aus Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T. K., Laing, T., Mease, P., Ménard, H., Moreland, L. W., Naden, R. L., Pincus, T., Smolen, J. S., Stanislawski-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P. P., Upchurch, K. S., Vencovský, J., Wolfe, F. und Hawker, G. "2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative." <i>Arthritis and rheumatism</i> . 62 (2010) Seite 2569–81	Seite 9
Tabelle 2: Patienten-Charakteristik zum Zeitpunkt V1 (Haller B., Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar)	Seite 45
Tabelle 3: Beobachtung der Ausgangswerte im zeitlichen Verlauf (Haller B., Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar)	Seite 47
Tabelle 4: Korrelation REE, AUC und SDAI nach 12 Wochen (Haller B., Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar)	Seite 48
Tabelle 5: Korrelation REE, AUC und SDAI nach 24 Wochen (Haller B., Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar)	Seite 49

Erklärung

Ich, Matti Sievert, versichere hiermit, dass ich meine Doktorarbeit „**Therapiekontrolle von inflammatorischen Arthritiden der Finger- und Handgelenke mittels quantitativer Perfusionsanalyse von fluoreszenz-optischer Bildgebung und kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie**“ selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe, und dass ich alle von anderen Autoren wörtlich übernommenen Stellen wie auch die sich an die Gedankengänge anderer Autoren enganlegenden Ausführungen meiner Arbeit besonders gekennzeichnet und die Quellen zitiert habe. Die bildgebenden Untersuchungen dieser Studie und deren Auswertung wurden von mir eigenständig durchgeführt.

München, den

(Unterschrift)

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Ernst J. Rummeny, dem Direktor des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums der Technischen Universität München, bedanken, der mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Ein besonderer Dank für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit und die fortwährende Unterstützung und sehr gute Betreuung geht an meinen Doktorvater und Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Reinhard Meier.

Für die stetige gute Zusammenarbeit bedanke ich mich herzlich bei Dr. med. Klaus Thürmel und Dr. med. Philipp Moog aus der Abteilung für Rheumatologie, II. Medizinische Klinik und Poliklinik.

Meinen Kollegen Dipl. Ing. Radin Adi Aizudin Bin Radin Nasirudin und Carmen Ahari danke ich für die gute Kooperation bei der Datenerhebung und Durchführung der Auswertungen.

Für die technische Hilfe bei der Erstellung der Abbildungen und Graphiken bedanke ich mich sehr herzlich bei Michael Pfister.

Abschließend danke ich meinen Eltern Heike und Holger Sievert, meiner Schwester Wienke Sievert und meinen Großeltern, von denen ich jederzeit große Unterstützung und liebevollen Rückhalt erfahren habe.

Lebenslauf

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Publikationen:

Meier R, Thürmel K, Moog P, Noël PB, Ahari C, **Sievert M**, Dorn F, Waldt S, Schaeffeler C, Golovko D, Haller B, Ganter C, Weckbach S, Woertler K, Rummeny EJ.:

Detection of synovitis in the hands of patients with rheumatologic disorders: diagnostic performance of optical imaging in comparison with magnetic resonance imaging.

Arthritis & Rheumatism, 2012 Aug;64(8), Seite: 2489-98.

Meier R, Thuermel K, Noël PB, Moog P, **Sievert M**, Ahari C, Nasirudin RA, Golovko D, Haller B, Ganter C, Wildgruber M, Schaeffeler C, Waldt S, Rummeny EJ.:

synovitis in Patients with Early Inflammatory Arthritis Monitored with Quantitative Analysis of Dynamic Contrast-enhanced Optical Imaging and MR Imaging. Radiology,

2014 Jan;270(1), Seite:176-85.