

Aus der Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie
& Hiller Forschungszentrum Rheumatologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schneider

**Evaluierung der Niederfeld-
Magnetresonanztomographie beim Therapiemonitoring
von Patienten mit Rheumatoider Arthritis
im Rahmen des Pilotprojekts REMISSION^{PLUS}**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Sabine Klein

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Benedikt Ostendorf

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Thilo Patzer

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Sewerin P, Buchbender C, Vordenbäumen S, Scherer A, Miese F, Brinks R, Wittsack HJ, **Klein S**, Schneider M, Antoch G, Ostendorf B (2014) Advantages of a combined rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score (RAMRIS) for hand and feet: does the RAMRIS of the hand alone underestimate disease activity and progression?
BMC Musculoskelet Disord. 2014 Mar 26; 15:104.

Sewerin P, **Klein S**, Brinks R, Hoyer A, Schleich C, Miese F, Blaschke S, Edelmann E, Gao I, Georgi J, Kellner H, Keyßer G, Lorenz HM, Müller-Ladner U, Pott HG, Schulze-Koops H, Walther M, Schmidt WA, Schneider M, Ostendorf B (2016) REMISSION^{PLUS}: Eine Initiative zur Integration moderner Bildgebung in die rheumatologische Versorgung Rückblick, Einblick, Ausblick: Auswertung der Niederfeld-MRT Daten.
Akt Rheumatol 2016 42:1-10

Sewerin P, Vordenbäumen S, Hoyer A, Brinks R, Buchbender C, Miese F, Schleich C, **Klein S**, Schneider M, Ostendorf B (2017) Silent progression in patients with rheumatoid arthritis: Is DAS28 Remission an insufficient goal in RA? Results from the German REMISSION^{PLUS} cohort
BMC Musculoskelet Disord. 2017 Apr 19;18(1):163.

Zusammenfassung

Ziel dieser Dissertationsschrift ist die Evaluation der Niederfeld-Magnetresonanztomographie (NF-MRT) als Instrument für Frühdiagnostik und Therapiemonitoring bei Rheumatoider Arthritis (RA) im Rahmen des Projektes „REMISSION^{PLUS}“. Die NF-MRT ist eine strahlungsfreie Schnittbildtechnik und ermöglicht eine dreidimensionale Abbildung einzelner Gelenkregionen. Insbesondere bei Patienten mit RA hat dieses Verfahren Vorteile, da sowohl entzündliche Veränderungen der Weichteile als auch frühe erosive Knochendestruktionen abgebildet werden können.

In der prospektiven REMISSION^{PLUS}-Kohorten-Studie („real-life-Studie“) wurden Datensätze zu Klinik, Labor und NF-MRT von initial 251 Patienten an bundesweit ausgewählten Exzellenzzentren erhoben. Nach Datenbereinigung wurden 146 RA-Patientendaten ausgewertet. Die NF-MRT-Untersuchungen wurden an den jeweils stärker betroffenen Händen und gegebenenfalls Füßen durchgeführt und mit dem MRT-Score RAMRIS analysiert und graduiert. Einschlusskriterien waren neben der Diagnose RA auch Therapieneueinstellung bzw. -umstellung. Der Beobachtungszeitraum war auf ein Jahr angelegt und Folgeuntersuchungen erfolgten ggf. nach 3, 6, 9 und/oder 12 Monaten.

Es zeigte sich, dass die mittels NF-MRT zu erhebenden und durch RAMRIS bewerteten Pathologien Synovialitis, Knochenmarködem und Erosionen an den jeweiligen betroffenen Gelenken sensitiv und sicher detektierbar waren. Veränderungen vor und nach Therapieänderung konnten strukturmorphologisch exakt dargestellt werden. Wir konnten hierbei erkennen, dass der Rückgang der Laborparameter und des *Disease Activity Score 28* (DAS28) nicht grundsätzlich mit dem Abfall des MRT-Scores korrelierte und dass auch gegenläufige Entwicklungen wie die subklinische Inflammation oder die *silent progression* (fortschreitende radiologische Progression trotz klinischer Remission) zu beobachten sind. Mit Hilfe der NF-MRT konnten typische Gelenkbefallsmuster identifiziert und die am häufigsten betroffenen Surrogat-Gelenke benannt werden. Diese Informationen führten zur Entwicklung des „RAMRIS-5“, einem aus nur 5 statt ursprünglich 23 Gelenken bestehenden MRT-Score. Dieser korrelierte signifikant mit dem traditionellen RAMRIS. Der modifizierte Score ermöglichte zudem die Bewertung von Fuß-MRT-Befunden und in Folge dessen konnte auch ein kombinierter Hand- und Fußscore entwickelt werden, welcher in dieser Form bisher nicht existierte.

Zusammenfassend konnte diese Dissertation aufzeigen, dass die NF-MRT sowohl zur Frühdiagnostik (z.B. subklinische Entzündung, Prä-Erosion), als auch zur Verlaufskontrolle und zur individuellen Prognoseabschätzung bei Patienten mit RA geeignet ist und im klinischen Alltag genutzt werden kann. Durch die hohe Sensitivität und Spezifität in der Erfassung struktureller Veränderungen bei RA ergibt sich ein deutlicher Mehrwert für das diagnostische, respektive therapeutische Management der RA.

Summary

The aim of this dissertation was to evaluate low-field magnetic resonance imaging (MRI) as a tool for early diagnosis and therapy monitoring of rheumatoid arthritis (RA) in the project “REMISSION^{PLUS}”. Low-field MRI is a radiation-free cross-sectional imaging technique and it allows a three-dimensional imaging of individual joint regions. The method has advantages especially for rheumatism patients since it allows to display both soft tissue inflammations as well as early erosive bone destructions.

In the prospective REMISSION^{PLUS} cohort study ("real-life study"), data from initially 251 patients was collected at nationwide selected centers of excellence. After data cleansing, 146 RA patient records with clinical, laboratory and MRI values could be evaluated. The MRI examinations were carried out on the more heavily affected hands and – where relevant – feet and evaluated with the MRI score RAMRIS. In addition to the diagnosis RA, further inclusion criteria were “initial therapy setting” or “change of therapy”. The observation period was set to one year, follow-up studies were carried out after 3, 6, 9 and / or 12 months.

It could be shown that the pathologies synovitis, bone marrow edema and bone erosion, analyzed with MRI and evaluated by RAMRIS, were sensitive and safe to detect at the respective affected joints. Changes before and after therapy change could be represented precisely in terms of structure morphology. We were able to see that the decrease in the laboratory parameters and the DAS28 did not correlate strictly with the drop in the MRI score, and that also opposing developments such as subclinical inflammation or “silent progression” (progressive radiological progression despite clinical remission) can be observed. By means of the MRI typical joint involvement patterns were identified and the most frequently affected surrogate joints could be listed. This information also led to the development of the "RAMRIS-5", a reduced MRI score consisting of only 5 instead of the original 23 joints. It correlated significantly with the traditional RAMRIS. This modified score also allowed the evaluation of foot MRI findings and consequently, a combined hand and foot score could be developed, which in this form previously did not exist.

In summary, this thesis shows that low-field MRI is suitable for early diagnosis (e.g., subclinical inflammation, pre-erosion) as well as for monitoring and for individual prognosis estimation for patients with RA; it can be used in everyday clinical practice. Due to the high sensitivity and specificity in the detection of structural changes in RA, there is a clear added value for the diagnostic and therapeutic management of the RA.

Abkürzungsverzeichnis

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANA	antinukleäre Antikörper
BME	<i>Bone Marrow Edema</i>
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP	cyclisches citrulliniertes Protein
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	<i>Disease Activity Score</i> bei 28 Gelenken
DIP	distales Interphalangealgelenk
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FoV	<i>Field of View</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	humanes Leukozytenantigen
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
MCP	Metacarpophalangeal
MRT	Magnetresonanztomographie -/tomograph
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
n	Anzahl / Stichprobengröße
NF-MRT	Niederfeld-Magnetresonanztomographie
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OMREACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
p	Wahrscheinlichkeit / Signifikanzniveau
PIP	proximales Interphalangealgelenk
RA	rheumatoide Arthritis
r	Korrelationskoeffizient
RAMRIS	<i>Rheumatoid Arthritis- MRI- Score</i>
RF	Rheumafaktor
STIR	<i>Short Tau Inversion Recovery</i>
T	Tesla
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Rheumatoide Arthritis.....	1
1.1.1	Verlauf.....	1
1.1.2	Mortalität	1
1.1.3	Ätiologie	1
1.1.4	Pathologie der RA	2
1.1.5	Therapie	3
1.1.6	Klassifikation und Klinik der RA.....	5
1.1.7	Neuere Klassifikationskriterien	6
1.1.8	Labor.....	7
1.1.9	DAS28	8
1.2	Bildgebende Diagnostik in der Rheumatologie	9
1.2.1	Röntgen.....	9
1.2.2	Sonographie	10
1.2.3	Szintigraphie.....	11
1.2.4	Magnetresonanztomographie (MRT)	12
1.3	Das Projekt REMISSION ^{PLUS}	19
1.3.1	Das Konzept	19
1.3.2	MRT-Scoring im Projekt REMISSION ^{PLUS}	20
2.	Material und Methoden	21
2.1	Ziel der Studie REMISSION ^{PLUS}	21
2.2	Patienten und Ambulanzen	21
2.3	Studiendesign.....	23
2.4	Limitationen.....	24
2.5	Klinische Untersuchung und Dokumentation	26
2.6	MRT-Messung, Scoring und Dokumentation.....	28
2.6.1	Gerät und Sequenzen	28
2.6.2	Untersuchungsablauf	29
2.6.3	Scoring und Pathologien.....	30
2.7	Datenverarbeitung und Statistik.....	35
3.	Fragestellungen und Zielsetzungen	36
4.	Ergebnisse.....	37

4.1	Überblick	37
4.1.1	Datenerhebung: Zeitpunkte, Struktur und Datenaufbereitung	37
4.1.2	Demographische Daten Gesamtkollektiv (n=146)	38
4.1.3	Deskription der Therapien	39
4.2	Deskription klinischer/laborchemischer Daten (BSG, CRP, DAS28).....	40
4.2.1	Veränderung im Studienjahr T0 bis T4	40
4.2.2	Unterjährige Entwicklung der Parameter (T0, T1, T4)	42
4.3	Deskription MRT-Scores (RAMRIS und Einzelscores).....	43
4.3.1	Synovialitis-Scoring im Studienjahr (T0 bis T4)	43
4.3.2	Unterjährige Entwicklung der Synovialitis (T0, T1, T4)	45
4.3.3	Ödem-Score im Studienjahr (T0 bis T4)	46
4.3.4	Unterjährige Entwicklung der Ödeme (T0, T1, T4).....	48
4.3.5	Erosion im Studienjahr (T0 bis T4).....	49
4.3.6	Unterjährige Entwicklung der Erosionen (T0, T1, T4)	50
4.3.7	RAMRIS (Gesamtscore: MCP-und Handgelenk) im Verlauf.....	51
4.3.8	Unterjährige Entwicklung der Summenscores (T0, T1, T4)	52
4.4	Korrelationsanalyse zwischen den Messparametern und für die jeweiligen Messzeitpunkte	53
4.4.1	Korrelationen nach Spearman	53
4.4.2	Wilcoxon-Test auf Veränderungen im Studienjahr (T0, T4)	55
4.5	Zusammenhang „klinische Remission und radiologische Progression“	56
4.6	Prädiktion.....	57
4.6.1	Synovialitis als Prädiktor.....	57
4.6.2	Knochenmarködem als Prädiktor	58
4.7	Einzelgelenkanalyse.....	59
4.7.1	Pathologie Synovialitis	59
4.7.2	Pathologie Ödem	60
4.7.3	Pathologie Erosion.....	61
4.7.4	Gelenkbefall pathologieunabhängig: Häufigkeiten	63
4.8	RAMRIS-5	63
4.9	MRT-Messungen der Füße	64
4.10	Kombinierter MRT-Hand- und Fuß-Score (n=26).....	65
5.	Diskussion	67
5.1	Wie ist das Patientenkollektiv als Ausgangssituation zu bewerten?	67

5.2	Lässt sich mit der NF-MRT ein Therapieverlauf darstellen?	68
5.3	Existieren Zusammenhänge zwischen MRT und Labor/DAS28?	70
5.4	Ist subklinische Inflammation darstellbar (<i>silent progression</i>)?	72
5.5	Wie verändern sich die einzelnen RAMRIS-Subscores unter Therapie?	74
5.5.1	Synovialitis	74
5.5.2	Knochenmarködem	75
5.5.3	Erosion	76
5.6	Welche Gelenke sind prädisponiert für Pathologien (Einzelgelenkanalyse)?	78
5.7	Ist der RAMRIS für die Füße auch als Monitoring-Tool geeignet (kombinierter Hand/Fuß-Score)?	80
5.8	Welche Kritikpunkte gibt es an der Studie und ihrem Design?	81
5.8.1	Studiendesign und Missings	81
5.8.2	Therapien	82
5.8.3	DAS28	83
5.9	Welche Rolle kann die MRT in Zukunft in der Rheumatologie einnehmen?	84
5.9.1	Diagnoseunterstützung	84
5.9.2	Prognoseabschätzung	84
5.9.3	Praktischer Nutzen in der Rheumatologie	85
5.9.4	Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten	86
6.	Schlussfolgerungen	87
7.	Literatur- und Quellenverzeichnis	89
8.	Tabellenverzeichnis	102
9.	Abbildungsverzeichnis	103

1. Einleitung

1.1 Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine weltweit vorkommende Erkrankung des Bewegungsapparates und mit einer Prävalenz von 1-2% die häufigste entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung (Lee und Weinblatt 2001).

Näher betrachtet erkranken Frauen jährlich mit einer Inzidenz von ca. 60/100.000 zwei bis drei Mal häufiger an einer RA als Männer (20/100.000-30/100.000 pro Jahr), wobei diese Geschlechtsdifferenz mit dem Alter abnimmt (Wiles et al. 1999). Der Erkrankungsgipfel liegt bei Frauen zwischen 55 und 64 Jahren, bei Männern zwischen 65 bis 75 Jahren (Symmons D, 2002; Doran et al. 2002b; Oliver und Silman 2009).

1.1.1 Verlauf

Der Verlauf einer RA ist sehr variabel. Das Spektrum reicht von spontan regredienten Formen und bis hin zu extrem progressiven Verläufen, die zu bleibenden Behinderungen und Funktionsverlust durch Gelenkzerstörung und zu vorzeitiger Mortalität führen. Häufig ist ein chronisch-progredienter Verlauf verbunden mit fortschreitender Verschlechterung und langjähriger Medikamenteneinnahme. Durch Schmerzen und Bewegungseinschränkung kann die RA einen immensen Verlust von Lebensqualität, Selbstständigkeit und Arbeitsfähigkeit bedeuten (Westhoff et al. 2000; Scott et al. 2005). Dies führt oft zu Arbeitsausfall, Arbeitslosigkeit und frühzeitiger Berentung durch die Krankheit (van Jaarsveld et al. 1998; Sullivan et al. 2010), sodass neben hohen direkten Kosten für Medikamente, Operationen und anderen Behandlungsoptionen auch enorme indirekte Kosten die Folge sein können (van Jaarsveld et al. 1998a; Rat und Boissier 2004).

1.1.2 Mortalität

Die Mortalität liegt höher als in der Normalbevölkerung. Im Durchschnitt sterben Patienten mit RA ca. 10 Jahre früher (Minaur et al. 2004). Gründe hierfür sind cerebrovaskuläre Folgen der RA, Perikarditiden, interstitielle Lungenerkrankungen, sekundäre Amyloidosen oder Glomerulonephritiden (Baerwald et al. 2012; Wolfe und Hawley 1998; de Groot L et al. 2010; Doran et al. 2002a).

1.1.3 Ätiologie

Die Erkrankung ist polyätiologisch und die genaue Pathogenese ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Familienuntersuchungen beschreiben eine genetische Disposition, wobei

vor allem das Antigen HLA-DR4 von Bedeutung zu sein scheint, wie Studien an eineiigen Zwillingen zeigen konnten (MacGregor et al. 2000; Silman et al. 1993). 70% der RA-Patienten haben das HLA-Antigen DR4/DQB1, welches bei Gesunden nur eine Häufigkeit von 25% hat. Eine Homozygotie vor HLA-DR4 ist prädiktiv für einen erosiven, also aggressiv gelenkzerstörenden Verlauf (Parasannanavar et al. 2012; Jawaheer und Gregersen 2002; Gregersen et al. 1987).

Triggerfaktoren für die Auslösung einer RA können auch virale (Eppstein-Barr-Virus, Parvovirus B19) oder bakterielle Antigene sein (Oguz et al. 2002, Herold G, 2016). Es wird diskutiert, ob sich dieser Mechanismus durch eine persistierende Infektion des Gelenks erklärt oder ob eine durch die Infektion ausgelöste Immunreaktion gegen körpereigene Gelenkbestandteile die Grundlage ist (Dietel M, 2005).

Des Weiteren spielt das Rauchen als Umweltfaktor eine Rolle. Studien zeigten, dass Rauchen mit einer erhöhten RA-Erkrankungsrate korreliert (Stolt et al. 2003). Der Einfluss des Rauchens auf die Entwicklung einer RA verstärkt sich bei zusätzlicher genetischer Disposition (Klareskog et al. 2006).

1.1.4 Pathologie der RA

Die pathologische Grundlage der RA ist eine Autoimmunreaktion, die zu einer Entzündung der Gelenkschleimhaut – der Synovialitis – führt. Die entzündlich infiltrierte Synovialis (Pannusgewebe) ist maßgeblich für die Progression der RA verantwortlich. Pannus besteht aus Typ A- (makrophagenähnlich) und Typ B-Synoviozyten (fibroblastenähnlich), die durch die Produktion von Matrix-Metalloproteinasen, Kollagenasen und Elastasen die Zerstörung von Knorpel und Knochen bewirken (Choy E, 2012; McCachren et al. 1990; Gravallesse et al. 1991). Histologisch zeigt sich eine Hyperplasie der Synovialzellen mit einer starken Infiltration von autoreaktiven, monoklonalen B- und T-Lymphozyten, einer gesteigerten Angiogenese und dem Vorhandensein von proinflammatorischen Cytokinen wie zum Beispiel Interleukin-1 und -6 oder dem Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha). Diese fungieren wiederum als Effektoren für Zellproliferation und Exkretion von Entzündungsmediatoren. (Wood et al. 1992; Chu et al. 1992)

Zudem wird TNF-alpha auch systemisch ausgeschüttet. Somit werden vermehrt mononukleäre Zellen ins Blut freigesetzt. Diese können sich an den entzündeten Gelenken zu aktivierten Makrophagen, dendritischen Zellen oder Osteoklasten differenzieren, was wiederum die Gelenkdestruktion verstärkt (Schwarz et al. 2006; Choy E, 2012).

1.1.5 Therapie

Medikamentös-therapeutisch wird die RA neben der symptomorientierten Behandlung (z.B. mit NSAR) mit sogenannten DMARD (*Disease modifying antirheumatic drugs*) behandelt (= Basistherapie). Hinter diesem Überbegriff verbirgt sich eine heterogene Gruppe von Wirkstoffen, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder bestenfalls verhindern und das Auftreten von Langzeitschäden mindern sollen. Das Ziel einer solchen Therapie ist die „Remission“, ein symptomfreies Stadium ohne serologische oder radiologische Zeichen bzw. ohne weitere Progression der RA (Emery und Salmon 1995). Ein Grundsatz der rheumatologischen Therapie ist daher der möglichst frühzeitige und „aggressive“ Beginn mit der Basistherapie („*hit hard and early*“) (M. Schneider et al. 2011).

In Studien konnte gezeigt werden, dass ein solches Vorgehen für den Patienten die beste Prognose bedeutet (Stenger et al. 1998; Verstappen et al. 2005) und dass Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer besser auf eine Therapie ansprechen als solche, bei denen eine Basistherapie erst im späteren Verlauf begonnen wird (Anderson et al. 2000; Lard et al. 2001). Eine leitliniengerechte Therapie sieht die Einleitung innerhalb der ersten drei bis sechs Monate nach Symptombeginn vor (M. Schneider et al. 2011). Die Behandlung in diesem „therapeutischen Fenster“ („*window of opportunity*“) stoppt den entzündlichen Prozess am nachhaltigsten, verhindert Spätschäden am Gelenk bestmöglich und somit kann im Idealfall am ehesten auch eine Remission erreicht werden (Jones et al. 2003; Cush 2007).

Die DMARD greifen über verschiedene Wege in die Entzündungskaskade und den Pathomechanismus der RA ein. Bei vielen treten eine effektive Wirkung und Besserung für den Patienten erst nach Wochen bis Monaten ein (Lüllmann H, 2006). Zu den DMARD zählen Antimalariamittel wie Chloroquin oder Hydroxchloroquin, ebenso Goldverbindungen, die Zytostatika Azathioprin und Cyclophosphamid oder auch Sulfasalazin. Weltweit am häufigsten wird der Folsäureantagonist Methotrexat (MTX) als Erstlinien- bzw. Standardtherapie empfohlen. Er kann oral oder parenteral (s.c./i.v.) verabreicht werden. Bei Nichtansprechen oder Kontraindikationen kann alternativ mit dem T-Lymphozytenhemmer Leflunomid oder mit Sulfasalazin (s.o.) begonnen werden, basierend auf entsprechenden Therapiealgorithmen (Wollenhaupt et al. 2013).

Seit ca. 2001 sind sogenannte „Biologika“ zugelassen und auf dem Markt erhältlich, unter anderem auch für die Indikation RA. Diese biotechnologisch hergestellten Medikamente beruhen in ihrer Wirkweise auf einer direkten Hemmung spezifischer Cytokine. Zu nennen sind hier die Blockade von TNF-alpha (z.B. durch Antikörper wie Infliximab, Adalimumab

u.a.) bzw. die Bindung an seinen löslichen Rezeptor (Etanercept) oder die Hemmung von Interleukinen (z.B. IL-R1a oder IL-6 (Anakinra, Tocilizumab)) bzw. die Bindung an CD20+ B-Zellen (Rituximab) (Keystone et al. 2012).
(Lüllmann H, 2006)

Ergänzend zur Basistherapie haben Glukokortikoide durch ihre antiproliferativen, immunsuppressiven Eigenschaften einen positiven Effekt, sowohl auf den akuten Krankheitsschub und dessen Symptome, als auch auf das langfristige radiologische Outcome des Patienten (van Everdingen et al. 2002; Gorter et al. 2010). Gerade zur Überbrückung der Latenzzeit von Basistherapeutika/DMARD bis zum Wirkungseintritt („*bridging therapy*“) eignen sich orale Glukokortikoide. Sie können bei starken Beschwerden auch intraartikulär injiziert werden und dadurch lokal antiphlogistisch wirken. NSAR wie Ibuprofen oder Diclofenac erzielen durch Hemmung der Cyclooxygenase neben einer antiphlogistischen Wirkung auch eine akute Schmerzlinderung. Dies lindert die subjektiven Beschwerden der Patienten oftmals schnell. Die NSAR-Therapie wird häufig additiv gegeben (Lüllmann H, 2006).

Es hat sich gezeigt, dass die Kombination einzelner Basismedikamente oder Kombinationen aus Basismedikamenten mit Biologika bessere Ergebnisse erzielen als eine Monotherapie (Mottonen et al. 1999; Rantalaiho et al. 2010). Hierdurch macht man sich die unterschiedlichen Wirkweisen der Medikamentengruppen zu Nutze und hemmt so mehrere Wege der Entzündung, was die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Therapie erhöht (Gibofsky A, 2006). Zu beachten ist das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Medikamente, da sie sich auch in ihren negativen Wirkungen verstärken können.

In den deutschen Therapieempfehlungen für die Behandlung der RA von 2012 (Wollenhaupt et al. 2013) wird bei Nichtansprechen einer Monotherapie und erfolgtem Wechsel der Substanzklasse eine Kombinationstherapie mit zwei klassischen DMARD empfohlen. Sollten initial bereits schlechte Prognosefaktoren oder eine extrem hohe Krankheitsaktivität bestehen (gemessen am DAS28, s. Abschnitt 1.1.9), so kann schon zu Beginn eine Kombination mit einem Biologikum verwendet werden.

Neben einer medikamentösen Therapie profitieren die Patienten auch von ergänzenden physikalischen Maßnahmen wie Ergo- oder Physiotherapie und im Verlauf auch von operativen Eingriffen (Synovektomie, Gelenkersatz). Komplementär wird Patienten zur

Teilnahme an Selbsthilfegruppen und Patientenschulung angeraten (Vliet et al. 1996; Riemsma et al. 2002).

1.1.6 Klassifikation und Klinik der RA

Das *American College of Rheumatology (ACR)* hat 1987 Klassifikationskriterien für die RA festgelegt (Arnett et al. 1988). Zu diesen zählen folgende sieben Punkte, von denen mindestens vier erfüllt sein müssen; die erstgenannten vier Symptome müssen über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen bestehen (Arnett et al. 1988):

1. Morgensteifigkeit (von mindestens 1h Dauer)
2. Weichteilschwellung (Arthritis von drei oder mehr Gelenken)
3. Arthritis der Hände (proximale Interphalangeal-, Metacarpophalangeal- (MCP) oder Handgelenke)
4. Symmetrische Arthritis
5. Rheumaknoten
6. Rheumafaktor (RF) im Serum nachweisbar
7. Radiologische Veränderungen (gelenknahe Osteoporose und/oder Erosionen)

Diese Klassifikationskriterien wurden an einem Kollektiv von Patienten mit etablierter RA definiert und wurden bzw. werden häufig missverständlich auch zur Diagnostik eingesetzt.

Die ersten klinischen Symptome einer RA sind vor allem Schmerz, Steifigkeit und Schwellung der peripheren Fingergelenke (Punkt 2 der ACR-Kriterien). Die Symptome können auch den Vorfuß betreffen. Im Gegensatz zur Polyarthrose palpiert sich die Gelenkschwellung bei Arthritis weich und bei floridem Krankheitsbild häufig prall elastisch. Oft tritt ein bilateraler symmetrischer Befall auf, meist an den proximalen Interphalangeal- (PIP) und MCP-Gelenken (Punkte 3 und 4 der ACR-Kriterien). Er macht sich durch einen Querdruckschmerz (Gaenslen-Zeichen) bemerkbar. Eine Beeinträchtigung der kleinen Gelenke führt zu einer Verminderung der groben Kraft und gerade morgens zu einer drastischen Bewegungseinschränkung, die zwischen ein bis zwei Stunden anhalten kann und als „Morgensteifigkeit“ (Punkt 1 der ACR-Kriterien) bekannt ist (Visser et al. 2002). Zudem können auch alle übrigen Gelenke beeinträchtigt sein. Dies schließt bei langjährigem Krankheitsverlauf die Wirbelsäulengelenke ein, insbesondere die Halswirbelsäule.

Im Verlauf der Erkrankung treten oftmals Gelenkveränderungen (Deformitäten, Luxationen und Subluxationen), Muskelatrophien – besonders der Mm. Interossei der Hände – und Entzündungen des Sehnenapparates sowie der Schleimbeutel auf (Tendovaginitis, Bursitis).

Gerade bei zu spät oder unbehandelten bzw. therapieresistenten Formen der RA kann es daher zu bleibenden Gelenkdeformierungen durch Knorpel- und Knochendestruktion kommen, die zusammen mit den fortschreitenden Muskelatrophien zu den RA-typischen Deformierungsbildern führen. Klassisch sind die 90°/90°-Deformität der Daumens, die Schwanenhalsdeformierung (Flexion der DIP-Gelenke bei Hyperextension der PIP-Gelenke), Knopflochdeformität (Flexion der PIP-Gelenke bei Hyperextension der DIP-Gelenke), eine ulnare Deviation der Fingergrundgelenke bis hin zu Luxationen und Subluxationen der Finger, hervorgerufen durch den entzündungsbedingt aufgelockerten Bandapparat. (Hettenkofer H, 2014)

1.1.7 Neuere Klassifikationskriterien

Seit September 2010 werden Patienten mit Verdacht auf RA nach einem neuen Klassifikationssystem eingeteilt bzw. bewertet (Aletaha et al. 2010). Die Kriterien des Systems sind besonders für die Frühdiagnostik geeignet und unterstützen den ausgerufenen Paradigmenwechsel für Diagnostik und Therapie bei RA (M. Schneider et al. 2011). Dies gilt insbesondere durch Einschluss des RA-spezifischen Frühmarkers CCP (cyclisches citrulliniertes Peptid oder auch *anti citrullinated peptide/protein antibodies*, ACPA), welcher in den letzten 20 Jahren die laborchemische Basisdiagnostik zur Früherkennung der RA revolutioniert hat (Suwannalai et al. 2012; Conigliaro et al. 2016; Dekkers et al. 2016).

Patienten mit mindestens einer klinisch auffälligen Schwellung in einem Gelenk, bei denen diese Schwellung durch keine andere Erkrankung zu erklären ist, werden durch das System bewertet. Gesamtwerte von mindestens 6 Punkten deuten auf eine RA hin. Dabei sind folgende Aspekte einzuschätzen und die dazugehörigen Punktwerte zu vergeben:

A) Gelenkbeteiligung

- | | |
|---|----------|
| • Befall eines großen Gelenks | 0 Punkte |
| • Befall von 1-3 kleinen Gelenken
(mit oder ohne Befall eines großen Gelenks) | 1 Punkt |
| • Befall von 4-10 kleinen Gelenken
(mit oder ohne Befall eines großen Gelenks) | 3 Punkte |
| • Befall von mehr als 10 Gelenken
(mit Befall von mindestens einem kleinen Gelenk) | 5 Punkte |

B) Labor

- Negativer RF und negative CCP-Werte 0 Punkte
- Niedrig positiver RF oder niedrig positiver CCP-Wert 2 Punkte
- Hoch positiver RF oder hoch positiver CCP-Wert 3 Punkte

C) Entzündungsparameter

- Normales CRP und normale BSG 0 Punkte
- Erhöhtes CRP oder erhöhte BSG 1 Punkte

D) Dauer der Symptome

- Unter 6 Wochen 0 Punkte
- Länger als 6 Wochen 1 Punkte

1.1.8 Labor

Hämatologische bzw. laborserologische Veränderungen bei RA sind durch die ablaufenden Entzündungsreaktionen (z.B. Akute-Phase-Reaktionen) im Körper zu erklären. Daher zeigen sich oftmals eine normo- bis hypochrome Anämie, eine Leuko- und Thrombozytose sowie erhöhte Werte für das C-reaktive Protein (CRP) oder eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (Choy E, 2012).

Spezifischer für die RA ist der Nachweis von Autoantikörpern gegen das Fc-Fragment des Immunglobulins G, den so genannten „Rheumafaktor“ (RF, Punkt 6 der ACR-Kriterien, s. Abschnitt 1.1.6). Wird der Nachweis über den ELISA-Test erlangt, liegt die Spezifität bei ca. 80%, wobei auch Kollagenose- und Malignom-Patienten sowie ältere Normalpersonen einen „erhöhten“ – also falsch positiven – RF im Blut haben können (Schneider M, 2007).

Die oben genannten CCP-Antikörper sind hingegen hochspezifisch für die RA (95%). Sie sind ähnlich dem RF präklinisch nachweisbar (z.T. schon mehr als 10 Jahre vor Ausbruch der Erkrankung) und spielen bei der Abgrenzung bzw. der Ausdifferenzierung von initial undifferenzierten Arthritiden eine wichtige Rolle (van Gaalen FA, 2004). Zudem ist der prognostische Aussagewert hoch, insbesondere einen erosiven Verlauf der Erkrankung betreffend. So konnten mehrere Studien nachweisen, dass ein hoher CCP-Antikörperwert mit einem progressiven Verlauf und einem schlechteren Ansprechen auf Therapien korreliert (Farragher et al. 2010; Mjaavatten et al. 2009; Boyesen et al. 2009).

Eine gleichzeitige Erhöhung von CCP-Antikörpern und RF kann zudem Hinweise geben auf eine spätere Entwicklung eines höhergradigen Knochenmarködems (darstellbar im MRT).

Dieses wiederum korreliert mit dem Auftreten von erosiven Veränderungen an der Knochensubstanz des Gelenkes im Krankheitsverlauf (Boeters et al. 2016).

1.1.9 DAS28

Der *Disease Activity Score* (DAS) ermöglicht eine Quantifizierung des aktuellen Krankheitszustandes bzw. der Krankheitsaktivität sowie die Einschätzung von Krankheitsverläufen. Als Berechnungsgrundlage dient ein Index, der aus Laborwerten und klinischen Einschätzungen von Arzt und Patient ermittelt wird. In der Folge wird der in dieser Arbeit verwendete und unter Berücksichtigung der BSG berechnete DAS28 definiert. Zur Erhebung fließen diese Faktoren ein:

- Der Gelenkstatus von 28 definierten Gelenken (MCP-, PIP-, Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke), bewertet hinsichtlich vorhandener Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit
- Die BSG nach einer Stunde in mm
- Eine Krankheitseinschätzung durch den Patienten gemessen mit Hilfe einer visuellen Analogskala in mm (max. 100 mm).

Die Berechnungsformel für den DAS28 (BSG) setzt sich wie folgt zusammen:

$$\begin{aligned} \text{DAS28 (BSG)} = & 0,56 * \sqrt{\text{Anzahl druckschmerzhafter Gelenke}} \\ & + 0,28 * \sqrt{\text{Anzahl geschwollener Gelenke}} \\ & + 0,7 * \ln(\text{BSG}) + 0,014 * \text{Krankheitszustand}. \end{aligned}$$

Der DAS28 kann einen Zahlenwert zwischen 0 und 10 annehmen. Werte kleiner als 2,6 stehen für fehlende bis geringe Krankheitsaktivität (Remission), Werte zwischen 2,6 und 3,7 für mittlere Krankheitsaktivität und Werte größer als 3,7 für hohe Krankheitsaktivität. Für die Berechnung des DAS28 gibt es Erhebungsbögen und digitale Berechnungshilfen.

Neben dem DAS28 (BSG) gibt es auch einen DAS28, der auf der Grundlage des CRP festgelegt ist – den DAS28 (CRP) – und einen weiteren Score, der aus 44 Gelenken unter Einschluss der Fußgelenke errechnet wird (DAS44). Aus diesem wurde der DAS28 ursprünglich abgeleitet (van Gestel et al. 1996; Fransen et al. 2005).

1.2 Bildgebende Diagnostik in der Rheumatologie

Eine wichtige Säule in der rheumatologischen Diagnostik ist neben der Anamnese, der rheumatologischen Untersuchung und dem Labor auch die Bildgebung. Das konventionelle Röntgen ermöglicht beispielsweise eine Abbildung der Strukturveränderungen an den Gelenken und somit eine Dokumentation des Ausmaßes des knöchernen Schadens (z.B. Erosion = Klassifikationskriterium der RA). Der Einsatz weiterer bildgebender Verfahren, die sensitiver für weichteilige und incipiente knöcherne Veränderungen bzw. Entzündungen sind, hat sich in den letzten Jahren immer mehr etabliert. Dazu gehören die Sonographie (Ultraschall, Arthrosonographie) und die MRT (Ostendorf et al. 2010).

Der besondere Stellenwert dieser bildgebenden Verfahren liegt in ihrer unterstützenden Funktion bei der Diagnosestellung sowie in der Verlaufs- bzw. Therapiekontrolle. So kann mit ihrer Hilfe eine frühzeitige strukturelle Absicherung der Diagnose erfolgen, z.B. für Synovialitis, Prä-Erosionen oder Knochenmarködeme (Osteitis). Auch kann das Krankheitsmonitoring erweitert werden (Kellner H, 2005), denn funktionelle Parameter wie Osteitis, Synovialitis, Tendovaginitis oder der Erguss können sich unter antirheumatischer Therapie verbessern oder verschlechtern.

1.2.1 Röntgen

Das konventionelle Röntgen ist seit Jahrzehnten die Basis der bildgebenden Diagnostik in der Rheumatologie. Grundlage dieses Verfahrens ist die unterschiedliche relative Dichte der untersuchten Gewebe, wodurch die Röntgenstrahlen verschieden stark absorbiert werden und somit eine Abbildung der jeweiligen Gelenkregion erreicht werden kann.

Durch gute Verfügbarkeit, kostengünstigen und schnellen Einsatz sowie langjährige Erfahrung in der Auswertung der Bilder wird dieses Verfahren zur Routinediagnostik bei Patienten mit RA eingesetzt. Die Bedeutung des Röntgens zeigt sich auch in den in Abschnitt 1.1.6 beschriebenen Klassifikationskriterien des ACR (Punkt 7), wo röntgenologisch festgestellte, erosive Veränderungen eines Gelenkes als Diagnosekriterium angeführt werden. Bei der Interpretation der Röntgenbilder wird zwischen direkten und indirekten Zeichen einer Arthritis unterschieden. Unter „indirekt“ werden u.a. durch die Entzündung hervorgerufene Weichteilschwellungen und die gelenknahe Osteoporose verstanden. Diese Kriterien korrelieren stark mit dem aktuellen Krankheitszustand und sind somit häufig durch Rückgang von Synovialitis oder Ergüssen reversibel. Gelenkspaltverschmälerungen und Erosionen gehören zu den „direkten“ Arthritiszeichen. Hierbei handelt es sich um Zerstörungen der

Knochenstruktur, welche gar nicht oder nur sehr langwierig durch Reparationsvorgänge „ausheilen“ können („*healing-phenomena*“) (Rau R, 2007) (Dihlmann W, 1987).

Nachteile des konventionellen Röntgens sind die beschriebene indirekte Darstellung der weichteiligen Veränderungen und die mangelnde frühzeitige Erfassung von Erosionen, da sich diese frühestens 6-12 Monate nach Symptombeginn im Röntgen zeigen (McGonagle et al. 1999; Backhaus et al. 2002). Somit steht dieses Verfahren bei Formen von früher RA anderen sensitiveren Bildgebungen in der Krankheitsbeurteilung nach.

Das konventionelle Röntgen ist bei der Verlaufsbeurteilung von etablierter RA von größerem Nutzen (Evangelisto et al. 2004). Um das Röntgen hierzu einsetzen und Veränderungen quantifizieren zu können, gibt es verschiedene Scoringmethoden. Dabei graduieren unter anderem die Methoden von Larsen, Sharp/van der Heijde oder der Ratingen-Score die Ausprägung der Erosionen und/oder Gelenkspaltverschmälerungen an den kleinen Gelenken von Hand und Fuß (Larson A, 1977; Sharp et al. 1985; Rau et al. 1998).

Die Kommission „Bildgebende Verfahren“ der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) (R. Rau 2007; Colebatch et al. 2013) empfiehlt, bei Erstvorstellung eines Patienten mit Verdacht auf RA Röntgenaufnahmen von beiden Händen und Füßen als Ausgangsbefund anzufertigen und dann im Verlauf von sechs bis zwölf Monaten Kontrollen durchzuführen. Bei langjährigen Erkrankungen oder leichten Verläufen reichen zwei oder mehr Jahre Abstand zwischen den Aufnahmen, um eine gute Verlaufsbeurteilung sichern zu können (Rau et al. 2005; Wassenberg S, 2009).

1.2.2 Sonographie

Die Sonographie ist aufgrund ihrer vielen Vorteile ein häufig genutztes bildgebendes Instrumentarium in der Rheumatologie. Die Technik basiert auf der Aussendung von Ultraschallwellen durch den Schallkopf und der Reflektion dieser Schallwellen an den jeweiligen Gewebsgrenzflächen. Die reflektierten Schallwellen werden technisch unter Berücksichtigung der Stärke des Echosignals in ein Abbild der Gelenkregion umgewandelt (Backhaus et al. 2002; Backhaus et al. 1999).

Die Sonographie ist mittlerweile in Deutschland gut etabliert und nahezu flächendeckend in der Rheumatologie verfügbar. Das Verfahren kann gut als *bedside-imaging* während oder im Anschluss an die klinische Untersuchung durchgeführt werden. Da keine Strahlenbelastung vorliegt, können Ultraschalluntersuchungen am Menschen beliebig oft wiederholt werden. Sie eignen sich daher gut für die nicht-invasive und kostengünstige Frühdiagnostik und Verlaufskontrolle bei RA-Patienten in Klinik und Praxis. Für die Erfassung von Erosionen ist die Sonographie sensitiver als das konventionelle Röntgen (Backhaus et al. 2002; Backhaus et

al. 1999); sie stellt auch Knorpeldefekte, Gelenkergüsse und Weichteilveränderungen wie Synovialitis, Tendovaginitis, Bursitis oder auch Bakerzysten (am Kniegelenk) dar (Szkudlarek et al. 2006; Dohn et al. 2006).

Von Nachteil ist die Abhängigkeit vom jeweiligen Untersucher, die jedoch durch gute Schulung und standardisierte Einstellungsebenen für die Gelenksonographie großer und kleiner Gelenke stark reduziert werden konnte (Scheel et al. 2005). Die Beurteilung von sonographischen Bildern kann durch Schallschatten (Knochenüberlagerung, metallene Fremdkörper) oder Schallabsorption (hervorgerufen durch starke Weichteilmassen) erschwert werden (Schmidt WA, 2005; Kellner H, 2005).

Eine weitere Sonographie-Technik ist die „Doppler-Methode“ (z.B. Power-Doppler). Hierbei werden die Schallwellen von sich bewegenden Medien (z.B. fließendem Blut) reflektiert und in einer anderen Frequenz zurückgeleitet. Dies ist physikalisch durch den „Doppler-Effekt“ begründet. Die ausgesendeten und reflektierten Schallwellen überlagern sich und können sowohl durch ein akustisches Signal als auch visuell dargestellt werden. Bei der RA findet durch den entzündlichen Prozess eine Gefäßerweiterung und Proliferation der Synovialis im Gelenk statt, die mit Hilfe dieser Technik dargestellt werden kann. Somit kann eine Unterscheidung zwischen aktiver und inaktiver synovialer Entzündung (Power-Doppler positiv bzw. negativ) erfolgen (Schmidt WA, 2005).

1.2.3 Szintigraphie

Die Szintigraphie (und insbesondere die im Kontext rheumatologische Diagnostik relevante Skelettszintigraphie, hier dargestellt in Anlehnung an Sandrock et al 2009 (Sandrock 2009)) ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, welches durch den Einsatz eines Radionuklids erhöhten Knochenstoffwechsel im Bewegungsapparat darstellen kann. So wird beispielsweise mit Technetium-99m markiertes Phosphonat intravenös verabreicht. Es verteilt sich in Abhängigkeit von Nierenfunktion, Kapillarpermeabilität und Durchblutung im Körper und lagert sich in den betroffenen Gelenkregionen an. Das Radiopharmakon wird 3-5 Stunden vor der Aufnahme injiziert (Einstrom- oder Perfusionsphase), reichert sich in Venen und Kapillaren und somit in den Weichteilen an (Blutpoolphase). In der Folge wird es durch Chemiesorption an der Knochenoberfläche absorbiert (Knochenstoffwechselphase). Mit Hilfe einer Gamma-Kamera (Szintigraph) kann der Kontrast zwischen Knochen und Gewebe sichtbar gemacht werden.

In der Rheumatologie macht man sich diese unterschiedlichen Phasen in der „Mehrphasenzintigraphie“ zu Nutze, wobei Aussagen über die Entzündungsaktivität in der

Blutpoolphase getroffen werden können und eine Beurteilung der Knochenstruktur in der letzten Phase möglich ist. Die Szintigraphie zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus, ist aber gleichzeitig nicht spezifisch. Aufgrund der Strahlenbelastung und der unspezifischen Signale von Knochenstoffwechselveränderungen („hot spots“) spielt die planare konventionelle Skelettszintigraphie für die Diagnostik der RA in Klinik und Praxis heutzutage nur noch eine untergeordnete Rolle.

1.2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie hat sich seit den 80er Jahren als dreidimensionales, untersucherunabhängiges Schnittbildverfahren immer weiter entwickelt, so dass sie heute entscheidend, sowohl zur Frühdiagnostik und Verlaufskontrolle entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, als auch zur Aufklärung der Pathogenese der RA (Vogel et al. 2012) beiträgt. Gegenüber den zuvor dargestellten Verfahren ist bei der MRT insbesondere die gleichzeitige Abbildung von knöchernen und weichteiligen Strukturen aufgrund des hohen Weichteilkontrastes von Vorteil. Die Möglichkeit der Kontrastmittelgabe (z.B. Gadolinium-DPTA (Gd^{3+})) erlaubt das Hervorheben entzündlicher Prozesse, welches eine Differenzierung von aktiven und chronisch-entzündlichen Veränderungen ermöglicht.

Von praktischer Bedeutung ist die stabile Reproduzierbarkeit der dargestellten Regionen, das Fehlen von ionisierender Strahlung sowie die leichte Dokumentation und Archivierung für eine weitere Verlaufsbeobachtung unter Einhaltung standardisierter MRT-Protokolle.

1.2.4.1 Physikalische Grundlagen

Das Prinzip der MRT basiert physikalisch auf der Kernspinresonanz und wird in den Standardwerken zur Radiologie umfassend beschrieben (siehe hier bspw. Kauffmann G, 2006). Durch starke Magnetfelder werden die Protonenspins in den Atomkernen der Gewebemoleküle magnetisiert. Hochfrequente elektromagnetische Wechselfelder (HF-Felder) in der Resonanzfrequenz der Protonenspins lenken die Spinvektoren in einer Rotationsbewegung (Präzession) aus der Hauptmagnetisierungsrichtung. Dabei sind im Wesentlichen die Wasserstoffkerne betroffen. Durch die Spinrotation entstehen wiederum elektromagnetische Felder, so dass die Induktion in einer Empfängerspule als elektrische Stromsignale aufgezeichnet werden können. (Kauffmann G, 2006)

Ausschlaggebend für die Entstehung des MRT-Bildes und für die Kontraste zwischen den einzelnen Strukturen ist die Relaxationszeit. Dabei handelt es sich um die Dauer zwischen dem Abschalten des elektromagnetischen Feldes und der Rückkehr des Protonenspins in den Grundzustand entlang der externen Magnetisierung. Diese Abklingzeiten hängen stark von

den chemischen Verbindungen und der molekularen Umgebung der Wasserstoffkerne ab. Daher ist die Stärke des Signals an der Empfängerspule für die abgebildeten Körpergewebe charakteristisch. Die verschiedenen Signalstärken werden für die Bildgebung schließlich in Helligkeitsstufen übersetzt, so dass ein Schnittbild der jeweiligen Körperregion entsteht (G. Kauffmann 2006). Die Relaxation des Protonenspins in seinen extern magnetisierten Grundzustand kann getrennt nach den Richtungsanteilen des Spinvektors längs des Grundmagnetfeldes (longitudinal) und quer (transversal) zur Magnetfeldrichtung beobachtet werden. Die Längs- oder auch T1-Relaxationszeit ist definitionsgemäß dann erreicht, wenn 63% der Protonen wieder längst in Richtung des Hauptmagnetfeldes magnetisiert sind. Dabei spielt die Abgabe der zugeführten Energie an die umgebende Gewebe (Molekülgitter) eine entscheidende Rolle, so dass die Längsrelaxation auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet wird. Die Abhängigkeit von der Gewebsstruktur führt dazu, dass Gewebe mit langer T1-Relaxationszeit wie Zysten, Muskeln oder entzündetes Gewebe signalarm dargestellt werden (hypointens, dunkel). Kurze T1-Relaxationszeiten sind für Fettgewebe, gelbes Knochenmark oder kontrastmittelanreichernde Gewebe charakteristisch und erscheinen signalreich (hyperintens, hell). Die Gabe von Kontrastmittel (KM), welches meist Gadolinium-DPTA (Gd^{3+}) enthält, erreicht somit eine Verkürzung der Relaxationszeit. Dadurch wird eine Signalverstärkung erreicht, die die Beurteilung von z.B. Entzündungen oder Tumoren erleichtert. (Kauffmann G, 2006)

Die Quer- oder T2-Relaxation wird auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Der Gesamttransversalspin des Gewebes hängt stark von der Synchronität der Protonenspins und damit hauptsächlich von der Homogenität des Grundmagnetfeldes ab. Insofern ist die Wechselwirkung zwischen benachbarten Atomen als Spin-Spin-Reaktion für die Querrelaxation entscheidend. Die Relaxationszeiten für beispielsweise Flüssigkeiten, Entzündungen oder Fett sind in der T2-Sequenz verlängert und somit signalreich. Muskulatur, Knochen und Bänder stellen sich hingegen signalarm dar (Kauffmann G, 2006; MRT-Atlas Ostendorf B, 2009; Macovski A, 2009).

Als Sonderform unter den genannten Sequenzen ist zudem die STIR-Sequenz (*Short-time-inversion-recovery*) zu nennen. Hierbei ist von Vorteil, dass die Fettmoleküle in dieser speziellen Form der T2-Relaxation nicht angeregt werden und somit ihr hyperintenses Signal ausgeblendet wird. In der T1-Wichtung ist diese Fettunterdrückung auch möglich und wird häufig mit KM gemessen. Insbesondere erleichtern die fettunterdrückten Sequenzen die Darstellung des Knochenmarködems (McGonagle und Tan 2008; Ostendorf et al. 2003).

1.2.4.2 Hochfeld- versus Niederfeld-MRT

Unterschieden wird je nach Feldstärke zwischen Hochfeld- (mindestens 1 Tesla, meist 1,5 bis 3 Tesla) und Niederfeld-Tomographen (0,2 bis 1 Tesla).

Hochfeld-Tomographen werden zumeist als geschlossene Tunnelsysteme angeboten und ermöglichen je nach Fragestellung sowohl die Darstellung von einzelnen Gelenken (Oberflächenspule) als auch Ganzkörperabbildungen. Im Gegensatz hierzu bildet das NF-MRT als halboffenes Gerät dezidiert Gelenkregionen ab. Hierfür gibt es eigens Extremitätenspulen, die für das jeweilige Gelenk (z.B. Hand, Fuß) angepasst sind.

Der Patient sitzt bei der Untersuchung außerhalb des Isozentrums, d.h. außerhalb des Magneten, so dass auch klaustrophobische Patienten untersucht werden können (s. folgende Abb. 1 und auch Abb. 8 in Abschnitt 2.6.2 für die Anordnung). Durch die offene Bauweise ist die Akzeptanz beim Patienten hoch und es wird eine erhöhte Compliance erreicht, die die Kontroll- oder Verlaufsuntersuchungen erleichtert (Lindegaard et al. 2006).

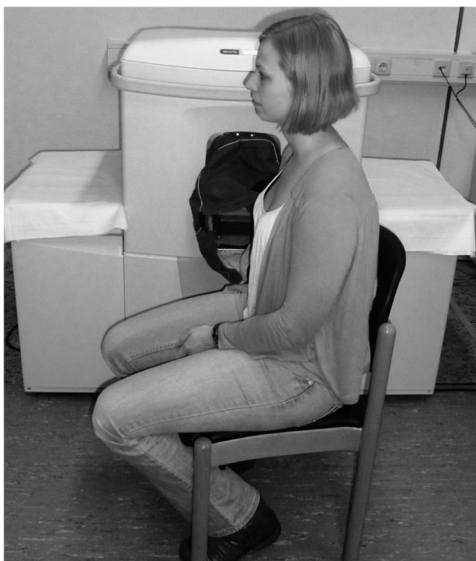


Abb. 1: Patientenlagerung für NF-MRT-Messungen

Links: Messung der rechten Hand im Sitzen; Quelle: privat

Rechts: Messung des linken Fußes im Liegen; Quelle: Sewerin et al 2016; mit freundlicher Genehmigung des © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York

Pathologien, die im Hochfeld-MRT darstellbar sind, können genauso sensitiv im NF-MRT erfasst werden (Taouli et al. 2004; Ejbjerg et al. 2005b; Bird et al. 2007; Schirmer et al. 2007; Suzuki et al. 2010). Einschließlich Lagerung dauern NF-MRT-Untersuchungen je nach gemessenen Sequenzen zwischen 45-60 Minuten (Ostendorf et al. 2010).

Die Vorteile der Hochfeld-MRT hingegen sind neben der Ganzkörperuntersuchung das große *Field of View* (FoV) und die hochauflösende Bildqualität mit einem perfekten Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Zudem besteht ein vielfältigeres Sequenzspektrum als es bei NF-MRT-Geräten der Fall ist.

Die Kontraindikationen überschneiden sich größtenteils für beide Geräte und betreffen vor allem magnetisierbare Implantate wie Herzschrittmacher, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICDS), Swan-Ganz-Katheter, Insulinpumpen, frisch implantierte Gefäßclips und ferromagnetische Stents und Prothesen. Auch großflächige Tätowierungen können ein Ausschlusskriterium sein, da sie sich im Hochfeld-MRT erwärmen können, insbesondere wenn sie im FoV liegen. Der untersuchende Arzt muss den Patienten hierüber aufklären.

Mit Vorsicht muss bei Patienten mit Niereninsuffizienz KM appliziert werden, da das Risiko der Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min/1.73 m² deutlich steigt (Bongartz G, 2008; Kaewlai und Abujudeh 2012). Die Bestimmung normaler Nierenfunktionsparameter ist daher die Voraussetzung für die sichere Applikation von KM. Insbesondere bei der NF-MRT muss zur verbesserten Kontrastierung aufgrund der niedrigen Feldstärke häufig mehr KM appliziert werden als bei der Hochfeld-MRT.

1.2.4.3 MRT-Pathologien

Synovialitis

Wie unter 1.1.4 beschrieben, ist die entzündliche Infiltration der Synovialis (Synovialitis) maßgeblich für die Progression der RA verantwortlich (Choy E, 2012). Die gesunde Synovialis ist in der Bildgebung nicht differenzierbar. Jedoch lässt sich die inflammatorische Veränderung im MRT gut darstellen, insbesondere auf in den kleinen Gelenken (Finger- und Handgelenke). Dies gelingt in der T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe am sensitivsten. Hier stellt sich das infiltrierte Gewebe hyperintens dar. Alternativ ist sie in der T2 Wichtung als helles hyperintenses Signal zu sehen.

Gerade die für Destruktion anfälligen *bare areas* (Bereiche zwischen Ansatz der Gelenkkapsel und Knorpelrand) sind in der MRT gut darstellbar; bereits früheste Alterationen im Entstehungsprozess einer späteren Erosion können in der MRT erfasst werden (Savnik et al. 2002; Conaghan et al. 2003). Die Hypertrophie der Synovialis korreliert mit der Schwere der zu erwartenden Gelenkveränderung (Ostergaard et al. 1999) und kann aufgrund des Vorteils der frühzeitigen Detektion eine Therapieentscheidung bzw. -stratifizierung erleichtern (Ostendorf B, 2010; Ostendorf B, 2003).

Knochenmarködem

Die Zuverlässigkeit und Sensitivität mit der das Knochenmarködem in der MRT im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren dargestellt wird ist besonders hervorzuheben (Ostendorf B, 2003). Kein anderes bildgebendes Verfahren kann das Knochenmarködem/Osteoödem darstellen. Die empfohlene Sequenz zur Darstellung des Knochenmarködems (engl.: *Bone Marrow Edema*, BME) ist eine fettunterdrückte T2-Wichtung, wie zum Beispiel der STIR.

Zu erwähnen ist jedoch, dass das Knochenmarködem nicht spezifisch für die RA ist. Es tritt auch bei Degeneration, dem diabetischen Fußsyndrom oder traumatischen Veränderungen auf, jedoch mit einem etwas anderen Erscheinungsbild bzw. Verteilungsmuster.

Dennoch, bei der RA ist das Knochenmarködem Prädiktor für einen schweren Verlauf und stellt die Ausgangspathologie für die Entstehung einer Erosion dar. Unter medikamentöser Therapie kann ein Rückgang dieser funktionellen MRT-Pathologie gesehen werden (Hodgson 2008). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass aus einem unbehandelten Osteoödem in der MRT an gleicher Stelle mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine Erosion wird (Haardvardsholm 2008, Ostendorf B, 2010).

Erosion

Die erosive Veränderung des Knochens ist radiologisch sowohl im konventionellen Röntgen als auch im MRT darstellbar, im MRT jedoch schon 4-6 Wochen nach Krankheitsbeginn. Das konventionelle Röntgen vermag Erosionen erst nach 6-12 Monaten darzustellen. (Ostergaard et al. 2003; Duer-Jensen 2008). Die Kompakta des Knochens und auch Verkalkungen sind signalfrei, Fremdgewebe wird jedoch detektiert (z.B. Erguss oder Pannus). Dass es sich hierbei um Erosionen und nicht um beispielsweise zystische Veränderungen handelt, konnte durch CT und Mikro-CT Untersuchungen bestätigt werden (Dohn 2006, Finzel et al. 2013). Die Visualisierung einer Erosion gelingt am besten in einer nativen T1-Messung (hypointens) (Ostendorf 2010).

1.2.4.4 Stellenwert der MRT

Frühdiagnostik (Erosivität und Entzündung)

Die MRT hat einen hohen Stellenwert für die Frühdiagnostik entzündlicher Gelenkerkrankungen. Dies ist in der hohen Sensitivität und Spezifität für entzündlich weichteilige (hier Synovialitis) und knöcherne Veränderungen (hier Erosionen) begründet. Gegenüber alternativen Verfahren detektiert die MRT Erosionen schon 1 bis 2 Jahre früher (Ostergaard et al. 2003; Lindegaard et al. 2006; McQueen et al. 1998), zusätzlich können subchondrale Knochenzysten visualisiert werden. Studien mit Hochfeldtomographen zeigten nach Kontrastmittelapplikation eine Sensitivität von 100% bezüglich der Detektion von Synovialitis bei Patienten mit unspezifischen Polyarthralgien, welche alle im Verlauf nach ACR-Kriterien die Bedingungen für eine RA erfüllten (Aoki et al. 2013).

Aktivitätsmessung

Eine weitere Komponente der MRT in der RA-Diagnose ist die Möglichkeit zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Korrelationen zwischen laborchemischen Entzündungsparametern (BSG, CRP) und vor allem dem Knochenmarködem (Sudol-Szopinska et al. 2013), aber auch der Synovialitis (McGonagle D, 2010), ermöglichen Rückschlüsse auf den aktuellen Grad der Entzündung im Gelenk. Mit Hilfe von semiquantitativen Scoringverfahren (s. Abschnitt 2.6.3) erreicht man hierbei eine Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Patienten (interindividuell) und Untersuchungszeitpunkten (intraindividuell). Ferner gelingt es mit der MRT auch, klinisch inapparente Gelenkentzündungen darzustellen („subklinische Arthritis“) (Brown et al. 2006; Brown et al. 2008). Auch diese MRT-Anwendung unterstützt die Frühdiagnostik einer incipienten RA.

Prognoseabschätzung

Die Bedeutung der MRT als Untersuchungsmethode, um zu Beginn einer Erkrankung (hier am Beispiel der RA) eine Prognoseabschätzung zu liefern, wurde in mehreren Studien hervorgehoben. Das Knochenmarködem ist hierbei der wichtigste Parameter, um erstmals Hinweise auf einen später möglicherweise erosiven Verlauf zu geben. Da sich aus einem Knochenmarködem mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Erosion entwickelt, kann es auch als „Prä-Erosion“ bezeichnet werden. Dieser Aspekt bestätigt den Nutzen der MRT als bildgebendes Verfahren, da sowohl konventionelles Röntgen als auch die Sonographie diese Pathologie nicht abbilden können (McQueen et al. 2003; McQueen und Ostendorf 2006; Haavardsholm et al. 2007; Hetland et al. 2009; Boyesen et al. 2011).

Geeignete Sequenzprotokolle (koronare und axiale T1-Wichtung, native und kontrastmittelverstärkte T1-Wichtung, sowie koronare STIR-Aufnahmen, s. Abschnitt 2.6.1) ermöglichen, dass das Ödem von der MRT optimal detektiert und von anderen Pathologien abgegrenzt werden kann (Vogel et al. 2012, Ostendorf et al. 2003; McQueen und Dalbeth 2009).

Auch die Synovialitis ist nach Kontrastmittelapplikation in der MRT gut zu beurteilen (Ejbjerg et al. 2005a; Gasson et al. 2000; Ostendorf et al. 2002). Die Stärke des Enhancements korreliert sozusagen als „Marker“ einer schlechteren Prognose, ergo eines erosiven Verlaufes der RA. Auch ein hohes „Synovialvolumen“ ist prädiktiv für einen progressiven Verlauf (Ostergaard et al. 1999; Conaghan et al. 2003, Scherer et al. 2009).

Verlaufskontrolle

Neben der Diagnosestellung und der Prognoseabschätzung kann die MRT zum Therapiemonitoring genutzt werden und z.B. kurzfristig durch die Abbildung funktioneller Parameter (Knochenmarködem, Synovialitis) und mittel- und langfristig durch Zunahme oder sogar Abnahme von Erosivität ein Ansprechen bzw. ein Nicht-Ansprechen auf antirheumatische Therapien abbilden (Schiff et al. 2007). Diese Diagnosemöglichkeiten können eine frühzeitige und individuellere Anpassung der Medikation an den radiologischen Verlauf der Erkrankung erleichtern.

Silent Progression

Dieser Prozess beschreibt ein radiologisches Fortschreiten der Arthritis trotz klinischer Remission. Die subklinische Synovialitis und Osteitis, welche in der MRT (und auch im hochauflösenden Ultraschall) visualisiert werden können, scheinen für die sogenannte *silent progression* verantwortlich zu sein (Brown et al. 2008). Im Vergleich zur Power-Doppler-

Sonographie erwies sich die MRT als sensitiver für die Detektion klinischer aber vor allem auch subklinischer Synovialitis (Ogishima et al. 2013). Hierdurch wird die Rolle der MRT als Prognose- und Verlaufsinstrument bestätigt, da sich aus diesen Pathologien signifikant häufiger erosive Krankheitsverläufe entwickeln (Ogishima et al. 2013). Diese Information (im MRT ist Entzündung sichtbar, klinisch aber inaktiv) ist insbesondere auch wichtig für die Therapiestratifizierung von Patienten, die in klinischer Remission sind und bei denen eine Deeskalation der Therapie geplant ist.

In der Folge profitieren Patienten mit *silent progression* von sensitiven Bildgebungsverfahren wie der MRT, denn mit dieser Methode können sie hierdurch frühzeitiger identifiziert werden, ergo gezielter weiterbehandelt werden.

1.3 Das Projekt REMISSION^{PLUS}

1.3.1 Das Konzept

Um radiologische Verfahren in die rheumatologische Grundversorgung optimal integrieren zu können, wurde in Kooperation mit den Firmen Abbott (jetzt AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) und Esaote GmbH Deutschland unter Einschluss und Zusammenarbeit der „Kommission bildgebender Verfahren“ der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) das Projekt REMISSION^{PLUS} entwickelt. Dieses hatte das Ziel, eine fundierte Untersucherschulung und Weiterbildung mit standardisierter Durchführung, Auswertung und Dokumentation der jeweiligen Bildgebung zu verbinden. Das Konzept umfasste den Einsatz moderner bildgebender Techniken wie NF-MRT und Sonographie und hatte das übergeordnete Ziel, Krankheitsverläufe von Patienten mit z.B. RA unter DMARD-Therapie und/oder Biologika-Behandlung mit Bildgebung zu festgelegten Zeitpunkten zu monitorieren. Die Hauptaufgabe bestand darin, Rheumatologen in Deutschland diese neuen bildgebenden Verfahren (MRT, Ultraschall) näher zu bringen, ihre Vorteile aber auch die Grenzen dieser Diagnostik zu erkennen. Die Anwender sollten in der Handhabung und Bedeutung geschult werden, so dass die nötigen Kompetenzen für die Anwendung der Techniken im klinischen und praktischen Arbeitsumfeld vermittelt werden. Zudem war eine möglichst einfache Dokumentation der zu erhebenden Befunde wichtig, um durch standardisierte Auswertung die für Verlaufskontrollen und wissenschaftliche Studien unabdingbare Vergleichbarkeit zu erhalten (Ostendorf et al. 2008).

Um eine semiquantitative Beurteilung der einzelnen Pathologien mittels Visualisierung durch Sonographie und MRT zu ermöglichen, wurden spezielle Bewertungsverfahren und Graduierungen/Scores angewendet.

Für die Sonographie wurde der US7-Score entwickelt, welcher 7 Gelenkregionen erfasst (Handgelenk, MCP-/PIP-Gelenke II und III, MTP-Gelenke II und V von der jeweils klinisch dominanten Hand bzw. Fuß). Synovialitis, Erosion und Tendovaginitis werden so nach einem speziellen Punktesystem bewertet. Dieser neu etablierte Ultraschall-Score zeigte sich in Studien als valides Instrument zur Bewertung der aktuellen Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens, besonders in der Anwendung im regulären Klinik- und Praxisalltag (Backhaus et al. 2009).

1.3.2 MRT-Scoring im Projekt REMISSION^{PLUS}

Als semiquantitativer Score für die Bewertung der NF-MRT-Messungen wurde der RAMRIS („*Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score*“) für das NF-MRT adaptiert. Ursprünglich wurde er von der OMERACT-Gruppe („*Outcome Measures in Rheumatology*“) für die Hochfeld-MRT entwickelt. Scoring-Parameter waren hierbei die Synovialitis, das Knochenmarködem und die Erosion, welche alle semiquantitativ bewertet bzw. eingeschätzt wurden. Beurteilt wurden die MCP-Gelenke 2 bis 5 mit ihren proximalen und distalen Anteilen, die MTP-Gelenke 1 bis 5 sowie die Handgelenksknochen und die kleinen Handknochen.

Für alle Parameter gilt, dass physiologisch nicht verändertes Gewebe den Punktwert 0 erhält. Bei der Synovialitis werden ansteigend für den Grad der Kontrastmittelanreicherung im pathologischen Gewebe 1 bis 3 Punkte vergeben.

Die Beurteilung für Ödeme erfolgt anhand der prozentualen Ausdehnung des Ödems im Verhältnis zum Knochenvolumen. Hierbei werden für 1% bis 33% Ausdehnung 1 Punkt, für 34% bis 66% Ausdehnung 2 Punkte und für 67% bis 100% Ausdehnung 3 Punkte vergeben.

Ähnlich wird auch bei der Einordnung der Erosion vorgegangen, nur dass hier in 10%-Schritten bewertet wird und somit die maximal mögliche Punktzahl bei 10 Punkten liegt (Ostendorf et al. 2008).

Die Intra- und Interratervarianz für die Anwendung dieses MRT-Scores konnte durch die Erstellung von speziellen Atlanten für den RAMRIS allgemein (Bird et al. 2005) und Miniatlanten für das Scoring im Projekt REMISSION^{PLUS} (Ostendorf B, 2009) verbessert werden.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit basiert auf Auswertungen der NF-MRT-Studie des Projektes REMISSION^{PLUS} (Ostendorf et al. 2008). Daher entsprechen auch Material und Methoden dem Projektvorgehen.

Die Rolle der Autorin dieser Dissertation bestand initial in der aktiven Mitbetreuung und Mitorganisation der Studie sowie in der Erstellung und permanenten Aktualisierung der für die spätere Auswertung genutzten Datenbank. Dazu gehörten auch die Teilnahmen an MRT-Fortbildungen und eine Beteiligung an der Auswertung der erhobenen MRT-Datensätze.

Nach Abschluss der Datenaufnahme schloss sich die Analyse der gesammelten Parameter samt Auswertung aller Daten an. Im Rahmen der Auswertungsarbeiten erfolgte eine Beratung und Betreuung durch die Medizinstatistiker des Institutes.

Im Anschluss an die Auswertung der Studie war die Doktorandin aktiv an der Veröffentlichung und Ergebnisdarstellung in nationalen Fachzeitschriften und auf nationalen Kongressen beteiligt. Die oben aufgelisteten Co-Autorenschaften sind auf diese Arbeiten zurückzuführen.

2.1 Ziel der Studie REMISSION^{PLUS}

Für den MRT-spezifischen Teil der Studie REMISSION^{PLUS} war das Ziel, die NF-MRT hinsichtlich ihrer Möglichkeiten für Frühdiagnose und Therapiemonitoring bei einem bundesweiten Kollektiv von Patienten mit RA zu testen. Das oben beschriebene semiquantitative Auswertungsverfahren (RAMRIS) lieferte die Basis für eine einheitliche Analyse und Graduierung der bildmorphologischen MRT-Veränderungen und die Grundlage der Studiendatenbank, in der alle erhobenen Daten der verschiedenen beteiligten Zentren gespeichert wurden.

2.2 Patienten und Ambulanzen

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 315 Patienten mit Hilfe der NF-MRT untersucht. Alle diese Patienten befanden sich in einem der beteiligten Zentren mit einer entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankung (in 91% der Fälle RA) in rheumatologischer Behandlung. Einschlusskriterien waren zudem entweder eine Neueinstellung auf eine Basistherapie bzw. auf eine Biologika-Therapie oder eine Umstellung einer bereits bestehenden Basistherapie. Der patientenindividuelle Studienzeitraum begann mit der jeweiligen Therapieänderung. Die folgenden 11 NF-MRT-Zentren („*Center of Excellence*“) nahmen teil; an der Uniklinik Düsseldorf wurden die Daten gesammelt und ausgewertet:

- Bad Aiblingen (Dr. E. Edelmann, Rheumatologische Praxis)
- Halle (Prof. Dr. G. Keyßer, Universitätsklinik Halle a. d. Saale)
- Berlin-Buch (Prof. Dr. W. Schmidt, Prof. Dr. A. Krause, Dr. M. Walther, Immanuel Klinik Berlin-Buch)
- Heidelberg (Prof. Dr. Hans-Martin Lorenz; Universitätsklinikum Heidelberg)
- Heidelberg (Dr. I. Gao, Rheumatologische Schwerpunktpraxis Heidelberg)
- Göttingen (Prof. Dr. Sabine Blaschke; Universitätsmedizin Göttingen)
- Bad Nauheim (Prof. Dr. U. Müller-Ladner, Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim)
- Düsseldorf (Prof. Dr. M. Schneider, Poliklinik für Rheumatologie; Universitätsklinikum Düsseldorf)
- Hannover (Dr. H.-G. Pott, Rheumatologikum Hannover)
- München (Prof. Dr. H. Schulze-Koops, Klinikum Innenstadt der LMU München, Prof. Dr. H. Kellner, Schwerpunktpraxis München)
- Damp (Dr. J. Georgi, Helios Kliniken Damp)

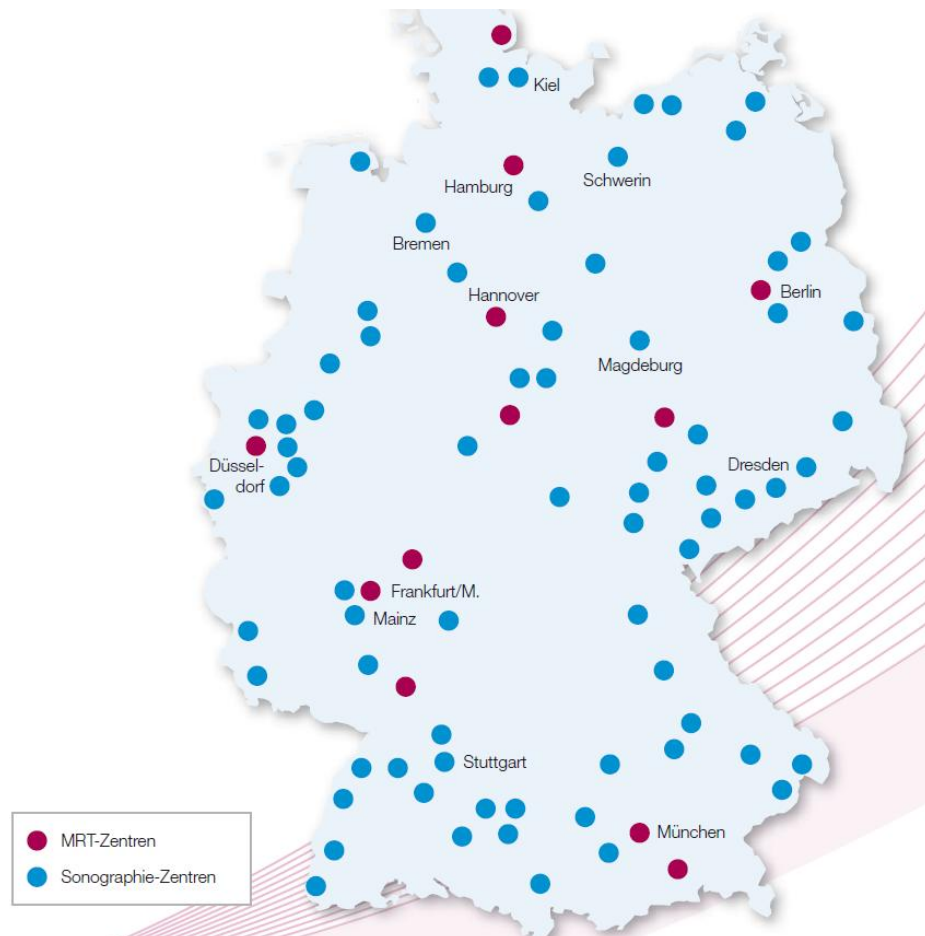


Abb. 2: Geographische Übersicht der an der REMISSION^{PLUS}-NF-MRT-Studie beteiligten Zentren

Geographische Verteilung der beteiligten Zentren für MRT (violett) und Sonographie (blau) innerhalb Deutschlands. Entnommen aus der AbbVie-Broschüre zum Projekt REMISSION^{PLUS} und mit freundlicher Genehmigung von AbbVie, Dr. Rolf Hecker.

2.3 Studiendesign

Bei der NF-MRT Studie handelte es sich um eine prospektiv angelegte Studie im *Real-Life-Design* (prospektive Kohortenstudie). Die Durchführung der Untersuchungen und Befundung der MRT-Bilder erfolgte im klinischen Alltag. Alle Patienten erhielten zu Beginn der Studie eine NF-MRT-Untersuchung der klinisch dominanten Hand und – wenn möglich – des klinisch dominanten Fußes. Zudem wurden klinische und laborchemische Parameter wie DAS28 und CRP erhoben. Alle Teilnehmer wurden zu Beginn – gemäß der Deklaration von Helsinki – durch eine mündliche und schriftliche Aufklärung über die Studie informiert und mussten ihre Teilnahme durch Unterschrift bestätigen. Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat der Studie vorab ein positives Votum erteilt (Aktenzeichen 3226).

Neben einer Basis-MRT-Messung erfolgte noch mindestens eine Folgeuntersuchung. Dazu wurden weitere Messzeitpunkte vorgeschlagen; der Untersuchungsablauf war immer identisch zur Erstuntersuchung. Es ergaben sich maximal folgende Messungen:

- Basisuntersuchung (T0)
- Folgeuntersuchungen nach
 - drei Monaten (T1),
 - sechs Monaten (T2),
 - neun Monaten (T3) ,
 - zwölf Monaten (T4).

Bei der Definition der MRT-Messzeitpunkte wurde eine Toleranz von +/- 1 Monat eingerechnet, da eine Wiedereinbestellung exakt nach 3, 6 oder 9 Monaten organisatorisch nicht immer möglich war. Eine strikte Vorgabe zu den Messzeitpunkten gab es nicht.

Die Auswertung dieses Projektes wurde von der Poliklinik für Rheumatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf übernommen. Die Projektkoordination erfolgte über den Außendienst der Firma Abbott (jetzt AbbVie).

Um eine höchstmögliche Objektivität für die MRT-Auswertung und das Scoring sicherzustellen, wurden im Vorfeld der Studie alle Untersucher in speziellen Schulungen und Workshops ausgebildet (s. Abb. 3).



Abb. 3: Werbematerial: Bierdeckel mit Bildgebungsseminarterminen und Einladungen zu Workshops. Mit freundlicher Genehmigung von AbbVie, Dr. Rolf Hecker.

Hierzu fanden zwischen 2006 und 2013 zehn MRT-Befundungskurse, sieben MRT-Sonographie-Kombinationskurse und fünf „Intensivseminare für Bildgebung“, letztere veranstaltet auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, statt. In all diesen Kursen zusammen wurden insgesamt mehr als 400 Rheumatologen in der Befundung und RAMRIS-Scoring von MRT-Bildern ausgebildet.

Schließt man alle bildgebenden Verfahren ein, wurden seit Beginn der Initiative REMISSION^{PLUS} mehr als 200 Fortbildungsveranstaltungen deutschlandweit durchgeführt, die Gesamtteilnehmerzahl belief sich hierbei auf über 3000 Teilnehmer.

2.4 Limitationen

Da die Studie in den klinischen Alltag integriert wurde und somit nicht in einem kontrollierten Rahmen mit Supervision stattfand, gab es Limitationen und Unregelmäßigkeiten bei der Wiedervorstellung der Patienten. Von den 315 eingeschlossenen Patienten (2006-2010) konnten 64 in der Auswertung nicht berücksichtigt werden, da die Abstände zwischen den Untersuchungen zu groß waren oder da sie nicht zur Nachfolgeuntersuchung erschienen waren. Gründe hierfür waren verpasste Termine, defekte Technik, Abbruch der Studienteilnahme bei Schwangerschaft, Umzug, Therapienebenwirkungen oder mangelndes Interesse an der Weiterführung der Studie (s. Abb. 4).

Weitere 105 Patienten wurden trotz zwei oder mehr dokumentierten Untersuchungen nicht in die finalen Auswertungen eingeschlossen, da sie unterschiedlichste Vorgaben der Studie nicht

erfüllten. So waren teilweise die Datensätze/Dokumentationsbögen unvollständig oder fehlerhaft (Beispiele: kein Wechsel der Therapie erfolgt, ausschließlich eine MRT-Messung der Füße, keine Gabe von KM für die MRT-Messung).

Die Gesamtzahl der 315 Patienten mit mindestens zwei Untersuchungen der Hände und vollständig dokumentierten Messzeitpunkten reduzierte sich durch diese Gründe auf 146 Patienten mit RA. Bei diesen war die Vorgabe der Untersuchungszeitpunkte relativ weit gefasst, sodass ein Teil der Zentren nach 3, 6 oder 12 Monaten gemessen hatten. Auch die Entscheidung, ob nur eine oder auch eine zweite Folgeuntersuchung durchgeführt werden sollte, wurde von den Zentren selbst festgelegt.

Die folgende Abbildung zeigt den Ablauf der Datenbereinigung schematisch:

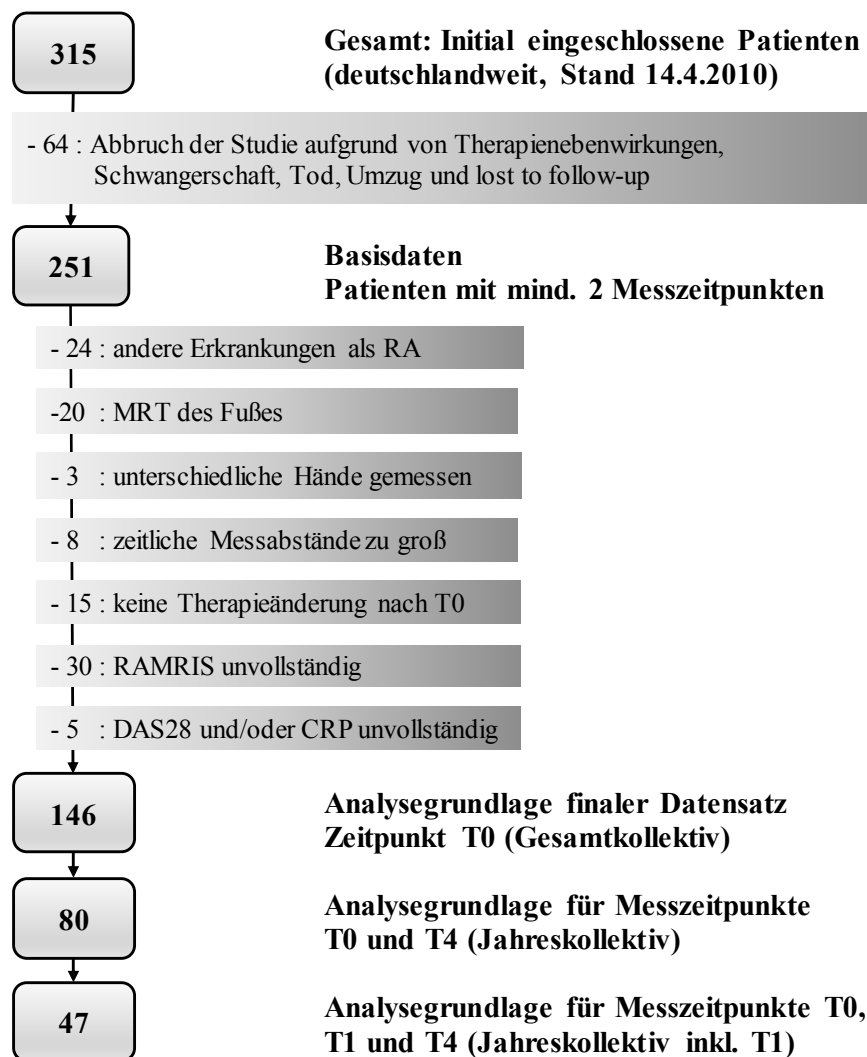


Abb. 4: Übersicht Bereinigungsschritte statistischer Datensatz (Flowchart)

Darstellung der Bereinigung des Datensatzes für die Analysen in dieser Arbeit: Zu Beginn eingeschlossene Patienten, Drop-Outs mit Angabe der Gründe und final ausgewertete Patienten-Kohorten. Darstellung abgewandelt von Sewerin et al 2016.

2.5 Klinische Untersuchung und Dokumentation

Die klinische Beurteilung und Erfassung der demographischen Daten erfolgte in den einzelnen Zentren (s. Abschnitt 2.2). In standardisierten Dokumentationsbögen wurden allgemeine Patientendaten wie Größe, Gewicht, Diagnose und das Datum der ersten Krankheitssymptome erhoben (s. Dokumentationsbogen, Seite 1 in Abb. 5). Anhand von Röntgenaufnahmen, die nicht älter als ein Jahr sein durften, wurde festgehalten, ob der Patient zu T0 bereits erosive Veränderungen im konventionellen Röntgen an Hand und/oder Fuß aufwies.

Ergänzend wurden folgende Laborparameter bestimmt:

- CRP: Normwert 5 mg/l
- BSG: Normwert 15-20 mm/h
- RF: U/l (Cut-off-Wert vom jeweiligen Labor abhängig)
- CCP-Antikörper: U/l (Cut-off-Wert vom jeweiligen Labor abhängig).

Ferner wurde bei Patienten mit RA zu jeder Untersuchung der DAS28 (BSG) erhoben.

Eine grundsätzliche Limitation der Datenerhebung war die Tatsache, dass jedes Zentrum eigene Laboratorien zur laborchemischen Auswertung nutzte. Hierdurch ergaben sich abweichende Cut-off-Werte und unterschiedliche Maßeinheiten. Sofern diese nachvollziehbar waren, wurden alle Parameter bei der Auswertung in gleiche Einheiten umgerechnet (z.B. für das CRP in mg/l).

Des Weiteren wurde die jeweilige Medikation zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung des Patienten erfasst. Aufgenommen wurden hier die Basistherapeutika (DMARD) (z.B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin o.a.), Biologika (z.B. Infliximab, Adalimumab, Etanercept o.a.), NSAR wie z.B. Ibuprofen, Diclofenac o.a. und Glukokortikoide (z.B. Prednisolon o.a.).

Erhebungsdatum 0 Tag / Monat / Jahr	
---	--

Dokumentation Magnetresonanztomographie (MRT)

Arzt

Patient			
Initialen (V/N) 	Geburtsjahr 1 9 	Größe cm	Gewicht kg
Geschlecht ☐ männlich ☐ weiblich		Krankenversicherung ☐ GKV ☐ PKV	

Diagnose/Krankheitsaktivität

Diagnose		BSG mm/h		aktuelle Röntgenaufnahme		RF	
☐ RA		CRP mg/l		 		☐ pos.	
☐ PsA				Tag / Monat / Jahr		☐ neg.	
☐ AS							 U/l
☐ andere		DAS 28 		☐ Hände	☐ Erosionen	anti-CCP	
		DAS 44 		☐ Vorfüße	☐ Erosionen	☐ pos.	
				☐ andere	☐ Erosionen	☐ neg.	
Beginn typischer Symptome						 U/l	
 							
Monat / Jahr							

Klinische Dokumentation

Bitte eintragen (z. B. Krankenakte, elektronische Dokumentationssoftware ...):

Therapie

	Wirkstoff	Dosis (mg)	Beginn Monat / Jahr	Ende Monat / Jahr
☐ Basistherapie		 / 	 	
☐ TNF- α -Blocker		 / 	 	
☐ NSAR		 / Tag	 	
☐ andere		 / 	 	
☐ derzeit keine Basistherapie				

Systemische Glukokortikoide	
☐ aktuelle Dosis mg/Tag*	☐ letzte 3 Monate mg/Tag*
* Prednisolon-Äquivalenz, mittlere Tagesdosis	

Abb. 5: REMISSION^{PLUS}-Dokumentationsbogen MRT Seite 1, klinische Angaben

Auf der ersten Seite des Dokumentationsbogens werden im oberen Abschnitt allgemeine Patientendaten eingetragen, darunter folgen Daten zur Krankheitsaktivität, Dauer und Angaben zu Laborparametern. Der letzte Abschnitt ermöglichte die Dokumentation der jeweiligen Therapie, wünschenswert waren Angaben zu Beginn und Ende der Medikation.

2.6 MRT-Messung, Scoring und Dokumentation

2.6.1 Gerät und Sequenzen

In allen teilnehmenden Zentren wurde projektbezogen ein NF-MRT der Firma Esaote Deutschland mit 0,2 Tesla installiert (0.2 Tesla Extremity Unit Esaote C-Scan, Esaote Biomedica Deutschland GmbH). Das vorgegebene Sequenzprotokoll beinhaltete insgesamt acht Sequenzen, teils in der axialen und teils in der coronaren Schnittebene.

Sequenzprotokoll:

- Coronare T2 fettunterdrückt (Short Tau Inversion Recovery/STIR), 2 D
- Coronare T1 vor Kontrastmittelgabe, 2 D
- Coronare T1 nach Kontrastmittelgabe, 2 D
- Coronare T1 fettgesättigt nach Kontrastmittelgabe, 2 D
- Axial T1 nach Kontrastmittelgabe, 2 D
- Hochauflösende Gradienten-Echo-Sequenz, 3 D
- Zusätzlich wurde die 3-dimensionale T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz sagittal und axial rekonstruiert.

Beispielhaft sind im Folgenden in Abb. 6 ein axialer MRT-Schnitt einer Hand und in Abb. 7 ein coronarer Schnitt dargestellt:

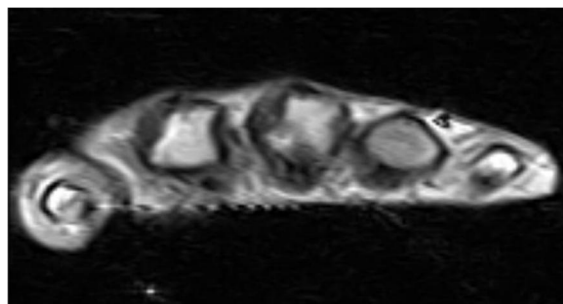


Abb. 6: Hand in axialer (syn. transversale) Schnittebene (T1-Wichtung mit KM)

Beispielhafte axiale MRT-Aufnahme einer Hand.

Mit freundlicher Unterstützung und Genehmigung durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Dr. G. Antoch)



Abb. 7: Hand in coronarer Schnittebene (T1-Wichtung mit KM)

Beispielhafte coronare MRT-Aufnahme einer Hand.

Mit freundlicher Unterstützung und Genehmigung durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Dr. G. Antoch)

Die 2D-Messung wies eine Schichtdicke von unter 3 mm bei einem FoV von unter 16 cm auf. Bei den 3D-Messungen war eine Schichtdicke von 1 mm gegeben.

Das verwendete KM Gadolinium-DTPA (Gd³⁺, Handelsname: Dotarem©, Guerbet GmbH, Germany) wurde in einer Dosierung von 10 bis 15 ml (=0,2 mmol/kg KG) i.v. verabreicht und sollte definitionsgemäß 3 bis 5 Minuten vor Beginn der Messsequenz über eine Venenverweilkanüle injiziert werden. Kontraindikationen wie die NSF (vgl. Abschnitt 1.2.4.2) wurden zuvor beachtet (Bestimmung der Laborparameter inklusive Kreatininbestimmung vor der Untersuchung mit KM).

2.6.2 Untersuchungsablauf

Die Lagerung des Patienten erfolgte auf einer flexibel verstellbaren Liege, wobei in Rückenlage gemessen wurde. Wenn die Lagerung auf der Liege nicht möglich war, konnte auf einem Stuhl sitzend gemessen werden. Wie in Abschnitt 1.2.4.2 beschrieben, befand sich nur die zu untersuchende Extremität in dem Gerät, nachdem sie zuvor in einer speziellen Hand- oder Fußspule fixiert worden war (s. Abb. 1).

Radiologisch-technisch ausgebildetes Fachpersonal (Medizinisch-technische Radiologieassistenten, MTRA) oder der betreuende Arzt nahmen außerhalb eines abgegrenzten Bereichs Platz und beaufsichtigten über den Computermonitor den Ablauf der

einzelnen Messungen. Bei den niedrigen Feldstärken beträgt der Sicherheitsabstand zum Gerät ca. 1 m im Radius (s. abgegrenzter Bereich in Abb. 8).



Abb. 8: Dediziertes NF-MRT-System

Standort: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Quelle: privat

Die NF-MRT-Untersuchung dauerte unabhängig von der untersuchten Region und exklusive der Lagerungszeit ca. 30-45 Minuten. Nach der Untersuchung wurde das entstandene Bildmaterial digital abgespeichert. Die Befundinterpretation und das Scoring (RAMRIS) erfolgten nach Abschluss der MRT-Untersuchung an den jeweiligen Zentren durch die geschulten Rheumatologen und die kooperierenden Radiologen.

2.6.3 Scoring und Pathologien

Für das semiquantitative Scoring wurde der für die NF-MRT-Studie modifizierte RAMRIS-Bogen verwendet. Der Dokumentationsbogen mit den demographischen, klinischen und laborserologischen Werten wurde dazu auf einer zweiten Seite um die MRT-Parameter und die Scoring-Befunde ergänzt. Der zweite Teil des Dokumentationsbogens ist auf der nächsten Seite in Abb. 9 dargestellt.

Zur detaillierten Erläuterung der Diagnosen für den MRT-Bogen sind im Folgenden Bildbeispiele aufgeführt, anhand derer die entsprechenden MRT-Parameter bzw. Pathologien deutlich werden.

RAMRIS = Rheumatoid Arthritis MRI-Score (OMERACT)
Synovialitis: 0 Punkte = kein Enhancement (E), 1 Pkt. = geringes E, 2 Pkte. = mäßiges E, 3 Pkte. = starkes E.
Erosion: 0 Punkte = keine Erosion, 1 Pkt. = 1–10% betroffene Knochenfläche, 2 Pkte. = 11–20%, ...10 Punkte = 91–100%
Ödem: 0 Punkte = kein Ödem, 1 Pkt. = 1–33% betroffene Knochenfläche, 2 Pkte. = 34–66%, 3 Pkte. = 67–100%

Dieser Dokumentationsbogen ist urheberrechtlich geschützt
© Dr. B. Ostendorf, PD Dr. A. Scherer, Dr. E. Zeise

In der folgenden Abbildung ist eine Hand mit und ohne KM dargestellt (s. Abb. 10). Die Synovialitis im Bereich der Intercarpalgelenke der Handwurzel ist in der T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe am sensitivsten zu beurteilen (hyperintens). Die roten Pfeile zeigen Stellen mit besonders auffälligen Entzündungszeichen in der Aufnahme mit KM rechts an.

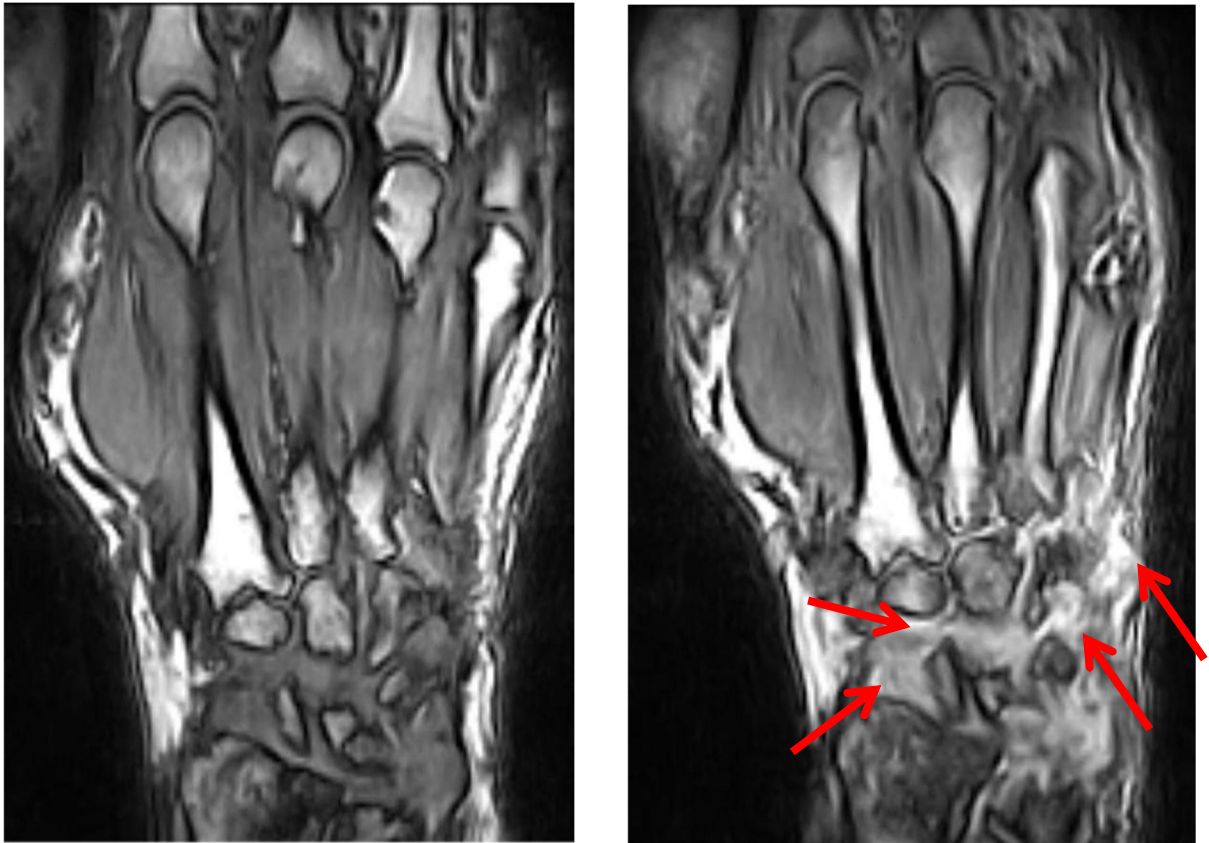


Abb. 10: Synovialitis am Beispiel MRT der Hand in coronarer Schnitfführung (T1 mit und ohne KM)

Links: Coronare Schnitfführung, T1 ohne KM: Nachweis einer Synovialitis am Handgelenk möglich.

Rechts: Deutlicher Nachweis an der gleichen Hand durch starke Anreicherung des nun verabreichten KM in der T1-Wichtung bei Synovialitis in den Intercarpalgelenken (s. Pfeile).

Mit freundlicher Unterstützung und Genehmigung durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Dr. G. Antoch)

Ödeme können in einer fettunterdrückten T2-Wichtung, wie zum Beispiel der STIR, am stärksten dargestellt werden. Die roten Pfeile in der folgenden Abbildung (s. Abb. 11) deuten auf Stellen mit Ödemen im Knochenmark hin, am stärksten an den MCP-Gelenken 2 und 3.



Abb. 11: Knochenmarködem am Beispiel MRT der Hand in coronarer Schnitfführung (STIR-Sequenz)

Nachweis eines Knochenmarködems, erkennbar durch Signalverstärkungen an den MCP-Gelenken 2 und 3 und carpal.

Mit freundlicher Unterstützung und Genehmigung durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Dr. G. Antoch)

Die Visualisierung einer Erosion ist in Abb. 13 beispielhaft gezeigt. Sie gelingt am besten in einer nativen T1-Messung (hypointens). Auch in diesem Beispiel zeigen sich die stärksten Phänomene an den MCP-Gelenken, sowohl distal als auch proximal und besonders stark an MCP 3.

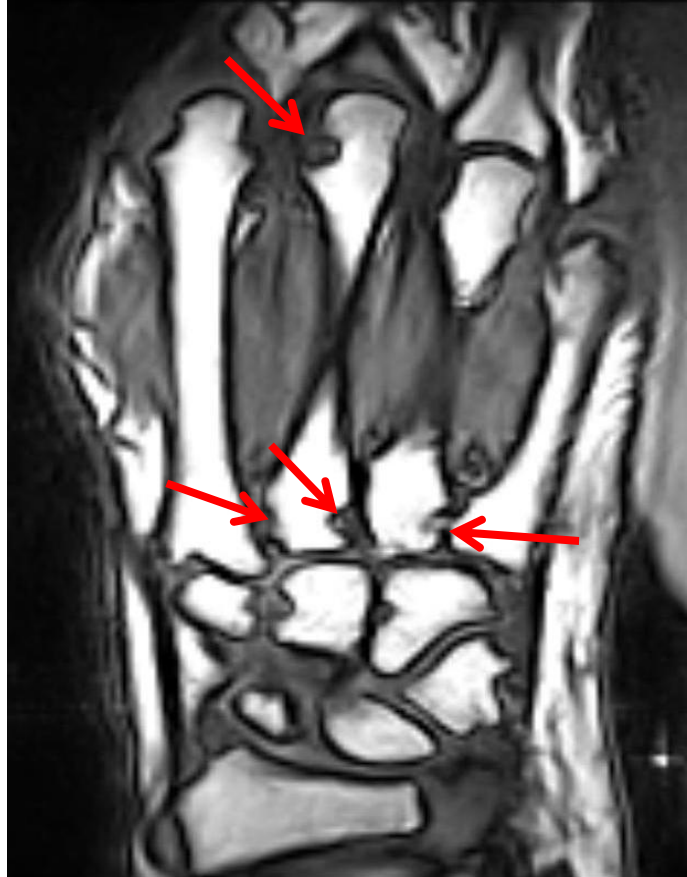


Abb. 12: Erosionen am Beispiel MRT der Hand in coronarer Schnitfführung (T1 ohne KM)

Nachweis von Erosionen an den distalen als auch an den proximalen MCP-Gelenken, betont MCP 3.
Mit freundlicher Unterstützung und Genehmigung durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Univ.-Prof. Dr. G. Antoch)

2.7 Datenverarbeitung und Statistik

Die in den MRT-Zentren erhobenen Daten wurden an der Poliklinik für Rheumatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf auf Vollständigkeit geprüft und gesammelt (s. Abschnitt 2.2). In einer Excel-Datenbank (Microsoft Office 2007) wurden die als Papierdokumentation eingegangenen Daten eingegeben und dann elektronisch weiterverarbeitet. Die Datenbank enthält sämtliche patientenbezogenen klinischen und radiologischen Daten, die mit Hilfe der Fragebögen pro Messzeitpunkt erhoben wurden und auf denen die vorliegende Auswertung beruht. Ein eindeutiger anonymisierter Identifizierungsschlüssel wurde aus den Patientendaten Initialen und Geburtsjahr gebildet. Nach Studienschluss erfolgte eine abschließende Plausibilitätskontrolle der Datenbank.

Die statistische Analyse und Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des Programmes SAS (Version 9.3, SAS Institute Inc., USA) und mit Microsoft Excel durchgeführt.

Zur deskriptiven Beschreibung des Gesamtkollektives wurden Häufigkeiten, Mediane und arithmetische Mittel, minimale und maximale Werte sowie Standardabweichungen bestimmt. Zudem wurden die Daten vor Beginn der Auswertung durch die Betrachtung von Boxplotdarstellungen, Ausreißerwerten und Plausibilitätskontrollen bereinigt.

Um Zusammenhänge zwischen einzelnen Werten innerhalb verschiedener Gruppen betrachten zu können, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Hierbei werden kategoriale Merkmale herausgegriffen und miteinander verglichen. Die Verteilung der Ergebnisse kann Hinweise darauf geben, ob diese Merkmale abhängig oder unabhängig voneinander auftreten. Die Korrelationen zwischen den erhobenen Parametern wurden mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman errechnet. Durch die Erstellung von Rängen kann auch hier das Maß der Abhängigkeit bestimmt werden. Je näher der errechnete Korrelationskoeffizient an ± 1 ist, desto größer ist der Zusammenhang zwischen den gemessenen Parametern. Werte nahe 0 deuten darauf hin, dass kein Zusammenhang besteht. Alle Korrelationen wurden in Zusammenhang mit der jeweiligen Fragestellung interpretiert.

Zur graphischen Darstellung von Zusammenhängen zwischen Wertpaaren wurden Scatterplots erstellt, wodurch Clusterbildungen bzw. Ballungen von Werten oder lineare Zusammenhänge verdeutlicht werden können.

Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für Paardifferenzen ist ein nichtparametrischer statistischer Test. Er vergleicht die Verteilung von 2 Parametern und testet, ob sich diese unterscheiden. Als Signifikanzniveau wurde 0,05 gewählt, sodass p-Werte, die kleiner als 0,05 sind, als signifikante Unterschiede interpretiert werden.

3. Fragestellungen und Zielsetzungen

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist eine Evaluierung der NF-MRT als bildgebendes Verfahren bei der Verlaufsbeurteilung (bzw. dem Therapiemonitoring) der RA. Dabei sollten initial insbesondere die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

Lässt sich mit einem semiquantitativen Scoringverfahren wie dem RAMRIS ein Therapieverlauf bei Patienten mit RA abbilden?

Sind Korrelationen zwischen den radiologischen Parametern, der klinischen (DAS28) und der laborserologischen (BSG, CRP) Krankheitsaktivität zu finden?

Gibt es subklinische Inflammation, bei der eine Besserung des klinischen/laborserologischen Bildes mit einer Verschlechterung des radiologischen Outcomes einhergeht (*silent progression*)?

Wie verändern sich die einzelnen Subscores unter Therapie?

Lässt sich mit der NF-MRT darstellen, welche Gelenkregionen an der Hand besonders häufig und stark bei RA-Patienten betroffen sind (Identifikation von „Surrogat-Gelenken“ an Hand und gegebenenfalls Fuß)?

Ist der RAMRIS auch für die Füße als Monitoring-Tool geeignet (kombinierter Hand/Fuß-Score)? Hierbei sollte die Möglichkeit geprüft werden, einen auf eine geringere Anzahl von Gelenken reduzierten RAMRIS-Score zu entwickeln (RAMRIS-5).

Welche Rolle kann die NF-MRT in der Zukunft in der Rheumatologie einnehmen?

4. Ergebnisse

4.1 Überblick

4.1.1 Datenerhebung: Zeitpunkte, Struktur und Datenaufbereitung

Im Zeitraum von 2006 bis April 2010 wurden Daten von insgesamt 315 Patienten in die REMISSION^{PLUS}-NF-MRT-Studie eingeschlossen. Wie Abb. 13 zeigt, ergab sich der finale Datensatz für die Analyse nach verschiedenen BereinigungsSchritten.

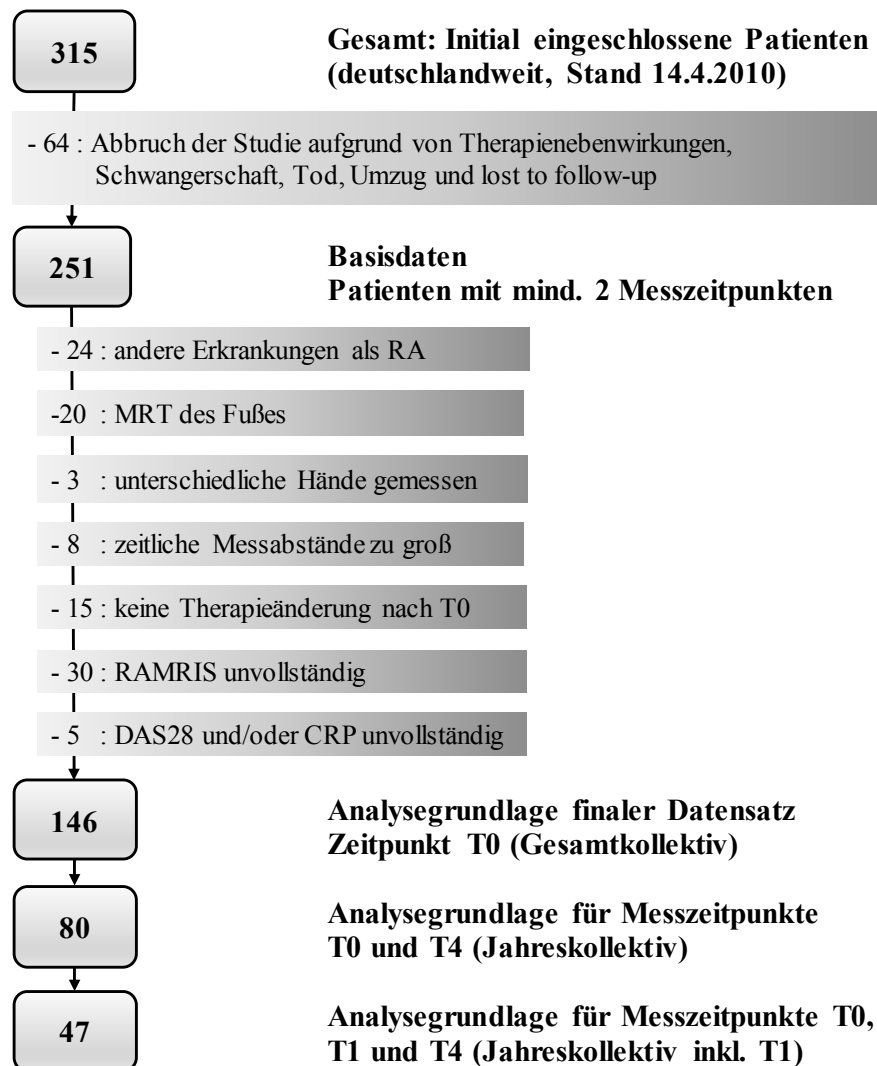


Abb. 13: Übersicht BereinigungsSchritte statistischer Datensatz (Flowchart)

Darstellung der Bereinigung des Datensatzes für die Analysen in dieser Arbeit: Zunächst Ausschluss von 64 Datensätzen aufgrund von Studienabbrüchen aus den 315 Rohdaten. Aus diesen 251 Basisdaten wurden weitere 105 Datensätze ausgeschlossen, weil einzelne Voraussetzungen für die Verwendung in der Auswertung nicht gegeben waren. Das „Gesamtkollektiv“ dieser Arbeit umfasst diese 146 Datensätze mit gültiger Schlüsselung zum Startzeitpunkt T0. Das „Jahreskollektiv“ enthält die 80 Datensätze mit gültiger Schlüsselung zu Beginn (T0) und nach einem Jahr (T4). Das „Jahreskollektiv inkl. T1“ besteht aus 47 Datensätzen, für die zusätzlich gültige Daten nach einem Quartal (T1) vorliegen. Darstellung abgewandelt von Sewerin et al 2016.

Insbesondere schieden nach der ersten Visite (Screening, T0-Visite) 64 Patienten wegen Therapienebenwirkungen oder Schwangerschaft, Tod, Umzug und ähnlichen Gründen aus.

105 weitere Patienten konnten nicht in die endgültige Auswertung aufgenommen werden, da die zur Auswertung vorgelegenen Datensätze (Dokumentationsbögen) unvollständig oder fehlerhaft waren. Die Anzahlen in Abb. 13 enthalten keine Doppelnennungen; wenn zwei oder mehr Gründe zum Ausschluss führten, ist hier nur der Hauptgrund aufgeführt.

Im Gesamtkollektiv standen 146 Patientendatensätze vollständig mit mindestens 2 MRT-Messzeitpunkten für die abschließende Analyse zur Verfügung, unabhängig davon, ob die Messungen nach 3, 6 oder 12 Monaten erfolgt sind.

Auf einer Teilgruppe (dem „Jahreskollektiv“, n=80) wurden wiederum vertiefte Analysen mit Daten derjenigen Patienten durchgeführt, für die nach 12 Monaten vollständige Datensätze dokumentiert waren. Diese Gruppe liefert die Basis für den Vergleich des klinischen Therapieansprechens mit den seriellen NF-MRT-Untersuchungen der Hand, der in der Folge beschrieben wird. Bei 47 dieser 80 Patienten konnte auch eine vollständige Zwischenmessung nach 3 Monaten (T1) dokumentiert werden (Jahreskollektiv inkl. T1).

4.1.2 Demographische Daten Gesamtkollektiv (n=146)

In die Auswertung eingeschlossen wurden insgesamt 146 Patienten mit RA, für die mindestens zwei Untersuchungszeitpunkte dokumentiert waren (Gesamtkollektiv). Die Verteilung der Patientendaten ist im Folgenden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Demographische Daten zum ausgewerteten Patientenkollektiv

Merkmal	Ausprägung	Anzahl gültiger Daten	Häufigkeit	rel. Anteil
Geschlecht	Weiblich	146	107	73,3%
	Männlich	146	39	26,7%
Alter	≥ 22 und < 50	146	34	23,3%
	≥ 50 und ≤ 70	146	84	57,5%
	> 70 und ≤ 86	146	28	19,2%
klinisch dominante Hand	Rechts	146	109	74,7%
	Links	146	37	25,3%
Krankheitsdauer	< 6 Monate	146	37	25,3%
	< 24 Monate	146	82	56,2%
	≥ 24 Monate	146	64	43,8%
Rheumafaktor positiv		146	79	54,1%
CCP-AK positiv		145	81	55,9%
Erosion Röntgen		129	44	34,1%
Basis-Therapienaiv		146	70	47,9%

Verteilung der gültig geschlüsselten Daten des Gesamtkollektivs für ausgewählte Merkmale. Erosion Röntgen: positive Erosion im konventionellen Röntgen der Hände, Basis-Therapienaiv: keine Basis- oder Biologika-Therapie zu Studienbeginn (Cortisoneinnahme möglich), CCP-AK: Antikörper gegen das cyclische citrullinierte Peptid.

Der jüngste Patient war 22 Jahre alt, der älteste 86 Jahre. Bei 109 Patienten (74,7%) war die rechte Hand klinisch dominant und wurde somit untersucht, bei 37 Patienten war die linke Seite führend.

Die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (T0) variierte zwischen ca. 1 Monat bis hin zu 44,8 Jahren (ca. 538 Monate), wobei die Patienten im Mittel seit 59 Monaten (4 Jahre und 11 Monate) Beschwerden zeigten.

25% der Patienten hatten eine Krankheitsdauer von unter 6 Monaten und 56% immer noch eine Krankheitsdauer von unter 24 Monaten.

4.1.3 Deskription der Therapien

Das untersuchte Patientenkollektiv zeigte hinsichtlich der Medikation eine uneinheitliche Zusammensetzung. Daher wird im Folgenden zunächst nur ein Überblick zu den verwendeten Medikamenten gegeben.

Tabelle 2 stellt die Verteilung der Medikation für das Gesamtkollektiv (n=146) und das Jahreskollektiv (n=80) zu Beginn und nach einem Jahr dar. Dabei sind die relativen Anteile der Medikamente im Jahreskollektiv sehr ähnlich zu denen im Gesamtkollektiv.

Etwa ein Drittel (29,5%) der Patienten war ohne vorherige Therapie bei den ersten laborchemischen und radiologischen Messungen („therapienaiv“).

Bei Patienten mit bereits bestehender Therapie, wurde vor Studienbeginn am häufigsten MTX verabreicht (37,7%), jedoch in vielfältigen Kombinationen. 16,4% der Patienten waren vor der Therapieumstellung zu T0 mit Leflunomid behandelt worden und 8,2% bekamen vor T0 eine Therapie mit Biologika.

Wertet man aus, welche Therapien zu T4 eingenommen worden sind, so ist auch hier mit 76,3% MTX das meist verordnete Medikament.

48,8% der Patienten nahmen zu diesem Zeitpunkt ein Biologikum ein. Die verabreichten Biologika waren hierbei am häufigsten Etanercept (40%), Adalimumab (36%) und Rituximab (16%).

Die Tabelle zeigt zudem, dass beim überwiegenden Anteil der Patienten Cortison eingesetzt wurde. Zu Studienbeginn hat im Durchschnitt etwa jeder fünfte Patient (28 Fälle) Cortison in einer Dosis von mehr als 7,5 mg eingenommen, bei ca. einem Drittel der Patienten war die Dosis $\leq 7,5$ mg.

Zu T4 erhielten noch über die Hälfte aller Patienten Prednisolon in einer Dosis zwischen 1 mg und 17,5 mg.

Tabelle 2: Verteilung Medikation zu Messzeitpunkten T0 und T4

	Messzeitpunkt T0 Gesamtkollektiv		Jahreskollektiv		Messzeitpunkt T4 Jahreskollektiv	
	Häufigkeit	rel. Anteil	Häufigkeit	rel. Anteil	Häufigkeit	rel. Anteil
Anzahl gültiger Daten	146		80		80	
Therapienaiv	43	29,5%	25	31,3%	0	0%
bestehende Therapie	103	70,5%	55	68,8%	80	100%
MTX	55	37,7%	28	35,0%	61	76,3%
Leflunomid	24	16,4%	13	16,3%	17	21,3%
Sulfasalazin	6	4,1%	3	3,8%	9	11,3%
Gold	1	0,7%	0	0%	0	0%
Chloroquin	7	4,8%	5	6,3%	9	11,3%
Azathioprin	1	0,7%	1	1,3%	0	0%
Biologika	12	8,2%	6	7,5%	39	48,8%
Prednisolon	78	53,4%	44	55,0%	43	53,8%
davon Dosis ≤ 7,5 mg	50	34,2%	27	33,8%	36	45,0%
davon Dosis > 7,5 mg	28	19,2%	17	21,3%	7	8,8%

Für Gesamtkollektiv und Jahreskollektiv sind zu Beginn des Untersuchungszeitraumes etwa ein Drittel der Patienten ohne Therapie, nach einem Jahr sind alle Patienten in Therapie. Die Häufigkeiten für einzelne Medikamente sind im zweiten Block dargestellt, wobei für die Patienten mit Mehrfachmedikationen alle Medikamente gezählt wurden. Dadurch sind die Summen der Medikamenten-Häufigkeiten größer als die Zahl der Datensätze.

4.2 Deskription klinischer/laborchemischer Daten (BSG, CRP, DAS28)

4.2.1 Veränderung im Studienjahr T0 bis T4

Die folgende deskriptive Auswertung der laborchemischen Parameter BSG und CRP sowie dem DAS28 stellt die Entwicklung dieser Werte unter Therapie im Studienjahr (zwischen T0 und T4) dar und zeigt dazu neben verschiedenen statistischen Kennzahlen zu T0 und zu T4 auch die Veränderung dieser Maße im Studienjahr.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik: klinisch/laborchemische Parameter

Variable	BSG [mm/h]			CRP [mg/l]			DAS28		
	T0	T4	Δ%	T0	T4	Δ%	T0	T4	Δ%
Anzahl gültiger Daten	77	78		80	80		80	80	
Mittelwert	28,9	16,7	-42,4%	15,5	9,4	-39,6%	4,9	3,0	-38,7%
Standardabweichung	23,7	18,6	-21,4%	19,7	15,6	-20,5%	1,2	1,2	-0,6%
Minimum	1	1	0,0%	1	1	0,0%	2,2	1	-54,5%
25 % Quantil	10	6	-40,0%	3	3	0,0%	4	2,15	-46,3%
50 % Quantil (Median)	22	11	-50,0%	9	4	-55,6%	4,7	2,8	-40,4%
75 % Quantil	40	20	-50,0%	16	7,5	-53,1%	5,9	3,45	-41,5%
Maximum	105	121	15,2%	105	88	-16,2%	7,8	6,8	-12,8%

Deskriptive Statistik von BSG, CRP und DAS28 im Jahreskollektiv; vor (T0) und nach (T4) Neueinstellung auf eine DMARD-Therapie oder Umstellung einer bestehenden DMARD-Therapie. Zusätzlich sind unter Δ% die prozentualen Veränderungen angegeben.

Im Mittel ist bei allen Parametern ein Rückgang in der Größenordnung von ca. 40% zu beobachten, im Median und beim 75% Quantil sogar noch größere Rückgänge.

Die BSG betrug zu T0 im Mittel 28,9 mm/h, der Median lag bei 22 mm/h. Im Vergleich hierzu wurden zu T4 regrediente Werte dokumentiert mit einem Mittelwert von 16,7 mm/h (-42,4%) bei einem Median von 11 mm/h (-50%). Zu T0 waren für 3 Patienten keine Werte vorhanden, zu T4 für 2 Patienten.

Bei ca. 75% der Patienten verringerte sich die BSG zwischen T0 und T4. Zu einer unter antirheumatischer Therapie unveränderten oder sogar erhöhten Blutsenkung kam es bei ca. 25% der Patienten. Die folgende Abb. 14 zeigt diese prozentuale Veränderung der Messwerte für BSG und die weiteren Parameter, klassifiziert auf 7 Gruppen – beginnend bei Messungen mit einem starken Rückgang bis zu Anstiegen von mehr als 50%.

BSG: relativer Rückgang T0-T4

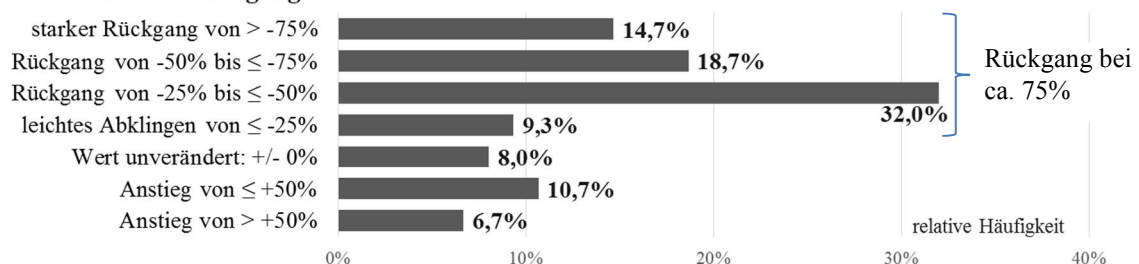


Abb. 14: BSG Entwicklung T0-T4; klassifizierte relative Veränderungen (n=75)

Der relative Rückgang (bzw. Anstieg) der BSG soll die Einordnung der individuellen Krankheitsverläufe hinsichtlich ihrer Besserung im Studienjahr ermöglichen. Dazu wurde für die beobachtete Variable „Rückgang BSG im Verhältnis zum Wert bei T0“ eine geeignete Kategorisierung in 7 Gruppen vorgenommen. Eine Klasse enthält ausschließlich die Patienten ohne Änderung im Wert. Auch wenn in 75% der Fälle ein Rückgang der BSG beobachtet wurde, so ergaben sich dennoch in ca. 17% Anstiege in der BSG zu T4.

Ähnlich zur Blutsenkung verringerte sich auch das CRP im Mittel um ca. 40% und im Median um etwa 56% (von 9 mg/l auf 4 mg/l). Die Grenze für das oberste Viertel der Messwerte (75% Quantil) veränderte sich ebenfalls um mehr als 50% von 16 mg/l auf 7,5 mg/l.

Abb. 15 zeigt, dass bei etwa 61% der Patienten eine Verringerung des CRP-Wertes im Labor nachgewiesen wurde. Bei ca. 20% fanden wir eine Erhöhung der CRP-Entzündungsparameter.

CRP: relativer Rückgang T0-T4

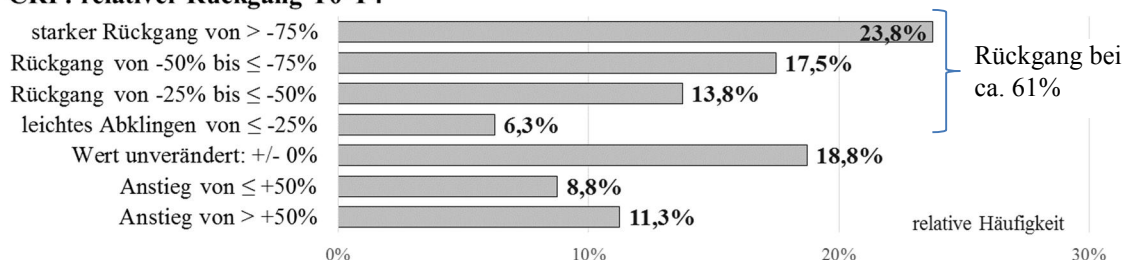


Abb. 15: CRP Entwicklung T0-T4; klassifizierte relative Veränderungen (n=80)

Der relative Rückgang (bzw. Anstieg) des CRP soll die Einordnung der individuellen Krankheitsverläufe hinsichtlich ihrer Besserung im Studienjahr ermöglichen. Dazu wurde die gleiche Kategorisierung der beobachteten Variable wie bei der BSG in 7 Gruppen vorgenommen. Neben den ca. 61% mit einem Abklingen der Entzündungswerte sind beim CRP auch bei 20% der Patienten Anstiege zu beobachten.

Für eine bessere Einschätzung der Krankheitsaktivität wurde der DAS28 erhoben (s. Abschnitt 1.1.9). Der Vergleich nach einem Jahr in rheumatischer Behandlung zeigte einen Rückgang der Krankheitsaktivität im Gesamtkollektiv von 39%. Der Median des Kollektivs betrug zu T0 4,7 – ein Wert, der für eine hohe Aktivität der RA spricht. Zu T4 er mit 2,8 um ca. 40% geringer.

Der Anteil der Patienten mit einem Rückgang im DAS28 im Studienjahr beträgt etwa 89% (s. Abb. 16). 71 der 80 Patienten wiesen zu T4 einen geringeren Wert auf als zu Studienstart, 7 Patienten (8,8%) zeigten eine Verschlechterung im DAS28.

Zur Aufteilung des Jahreskollektivs (n=80) nach dem RA-Krankheitsstatus, erfolgte zudem für den DAS28 zu T4 eine Einteilung nach EULAR-(Response) Kriterien (van Gestel et al. 1996). Von den 71 Patienten mit einer Besserung des DAS28 zeigten 34 Patienten zu T4 die Voraussetzung für ein gutes Ansprechen auf die Therapie (DAS28 bei T4 < 2,6). In diesen Fällen wurde der Status der Remission erreicht (s. auch Abschnitt 4.5).

DAS28: relativer Rückgang T0-T4

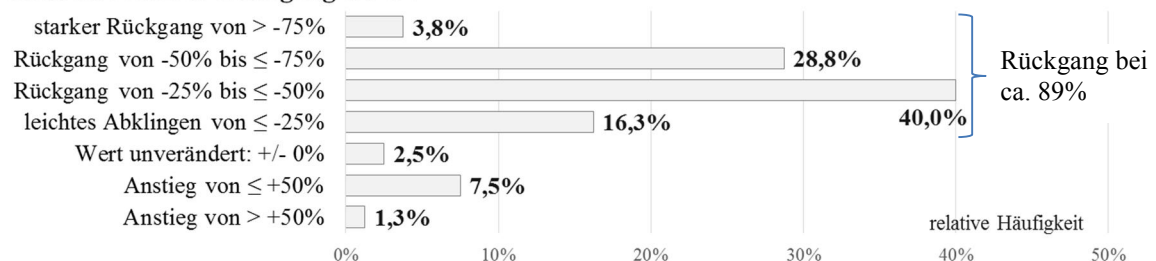


Abb. 16: DAS28 Entwicklung T0-T4; klassifizierte relative Veränderungen (n=80)

Der relative Rückgang (bzw. Anstieg) des DAS28 soll die Einordnung der individuellen Krankheitsverläufe hinsichtlich ihrer Besserung im Studienjahr ermöglichen. Dazu wurde die gleiche Kategorisierung der beobachteten Variable wie bei BSG und CRP in 7 Gruppen vorgenommen. Für den DAS28 ist ein sehr stabiler Rückgang zu verzeichnen. Bei den Entzündungsparametern sind bei einem größeren Anteil der Patienten auch steigende Parameter zwischen T0 und T4 zu sehen.

Zusammenfassend kann für die Entwicklung von DAS28 und den laborchemischen Parametern im Mittel ein Rückgang in der Größenordnung von 40% festgestellt werden. Wie oben beschrieben, zeigen die Häufigkeitsverteilungen zwischen den Quartilen, dass auch für alle Parameter der überwiegende Anteil des Jahreskollektivs regredierend verläuft (Rückgang bei 61% der Patienten für CRP, 75% für die BSG und 89% für den DAS28).

4.2.2 Unterjährige Entwicklung der Parameter (T0, T1, T4)

Die Analyse der Jahreskollektivpatienten, bei denen auch T1-Daten vorlagen (Messung nach drei Monaten), zeigt, dass die laborchemischen Entzündungsparameter (BSG, CRP) insbesondere zwischen T0 und T1, direkt nach Therapieumstellung, stark abfallend waren.

Zwischen T1 und T4 zeigte sich dann tendenziell eher ein statischer Verlauf, bzw. sogar ein leichter Anstieg (CRP). Die Entwicklung der mittleren Messwerte ist in Abb. 17 dargestellt. Beim DAS28 zeigt sich im ersten Quartal ebenfalls ein stärkerer Rückgang, wenngleich mit -32% weniger extrem als bei der BSG (-38%) oder gar beim CRP (-50%).

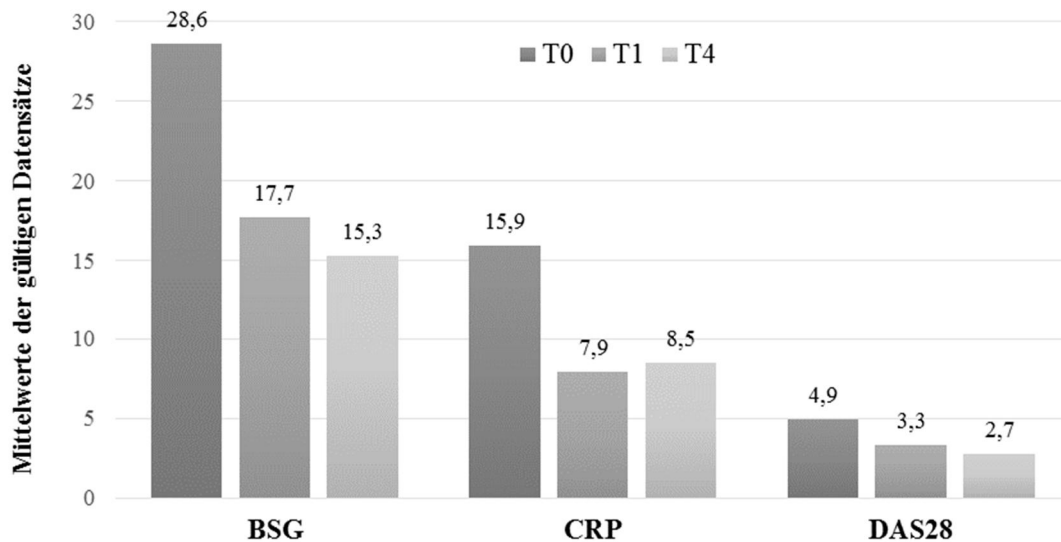


Abb. 17: Mittelwerte klinisch/laborchemische Parameter: unterjährige Entwicklung (n=47)

Mittelwerte von DAS28, BSG (mm/h) und CRP (mg/l) im Verlauf von null (T0), drei (T1) und zwölf (T4) Monaten. Der größte Rückgang war zwischen T0 und T1 zu verzeichnen, in den Folgemessungen sind weitere Rückgänge für BSG und DAS28 zu sehen, der durchschnittliche CRP-Wert steigt leichtgradig an.

4.3 Deskription MRT-Scores (RAMRIS und Einzelscores)

Die im MRT semiquantitativ erhobenen Bewertungen innerhalb eines Jahres wurden nicht nur als RAMRIS Gesamtscore betrachtet, sondern auch als RAMRS-Subscores für die drei Parameter Synovialitis, Ödem und Erosion sowie als Subscore für die MCP-Gelenke und das Handgelenk.

4.3.1 Synovialitis-Scoring im Studienjahr (T0 bis T4)

Sowohl im Handgelenk als auch in den MCP-Gelenken war ein Rückgang der Mittelwerte des Synovialitis-Scores innerhalb von 12 Monaten zu verzeichnen (s. Tabelle 4). So halbierten sich die Entzündungswerte für die MCP-Gelenke von 4,6 auf 2,3; der Wert für das Handgelenk ging um ca. ein Drittel von 4,2 auf 2,8 zurück.

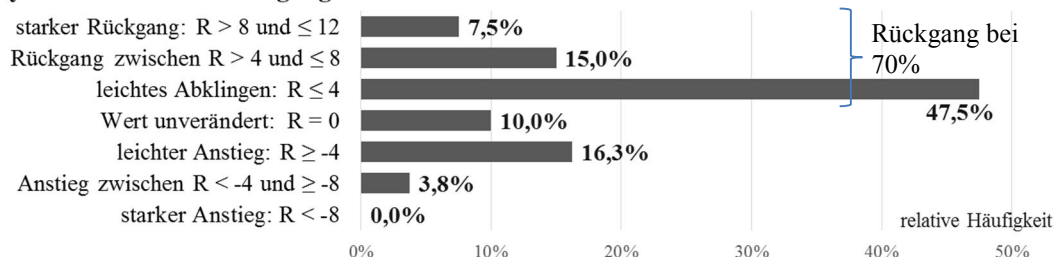
Tabelle 4: Deskriptive Statistik: Synovialitis MCP-, Handgelenk und Subscore

Variable Statistische Maße	Synovialitis MCP			Synovialitis Handgelenk			Subscore Synovialitis		
	T0	T4	$\Delta\%$	T0	T4	$\Delta\%$	T0	T4	$\Delta\%$
Anzahl gültiger Daten	80	80		80	80		80	80	
Mittelwert	4,6	2,3	-49,5%	4,2	2,8	-32,3%	8,8	5,2	-41,3%
Standardabweichung	3,3	2,5	-23,6%	2,9	2,5	-13,7%	5,3	4,0	-24,9%
Minimum	0	0		0	0		0	0	
25 % Quantil	2	0	-100,0%	2	1	-50,0%	4	2	-50,0%
50 % Quantil (Median)	4	1	-75,0%	4	2	-50,0%	8	4	-50,0%
75 % Quantil	7	4	-42,9%	7	4	-42,9%	13	8	-38,5%
Maximum	12	11	-8,3%	9	9	0,0%	20	20	0,0%

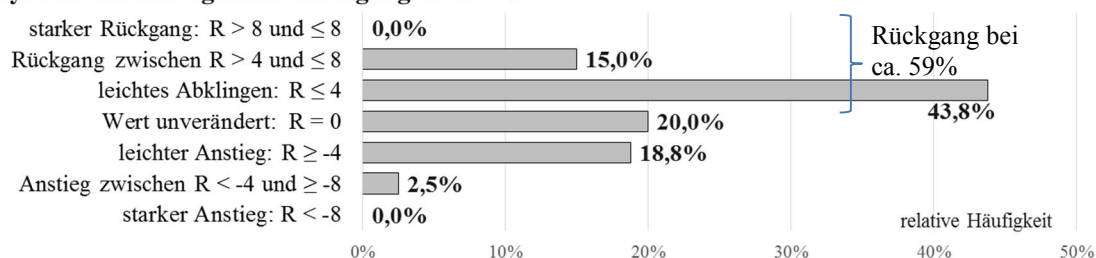
Deskriptive Statistik der RAMRIS-Subscores für die Synovialitis in den Gelenkregionen zu T0 und T4 mit Angabe der prozentualen Veränderungen ($\Delta\%$). Sowohl für die MCP-Gelenke als auch für die Handgelenksregion ist ein deutlicher Rückgang der Mittelwerte zu verzeichnen.

Wie aus Abb. 18 ersichtlich, sinkt der Score für die Synovialitis an den MCP-Gelenken für 70% der Patienten (56 von n= 80 im Jahreskollektiv). Für 16 Patienten stieg der Score zu T4 an. Der Handgelenk-Score ging bei 47 Patienten (ca. 59%) zurück und stieg für 17 Patienten an. Daraus ergibt sich für den Subscore zur Synovialitis in ca. drei von vier Fällen (59 Patienten, ca. 74%) ein Rückgang bei T4 gegenüber dem Wert zu T0. 54 dieser 59 Patienten mit einem rückläufigen Synovialitis-Subscore hatten auch einen Rückgang im DAS28.

Synovialitis MCP: Rückgang R für T0-T4



Synovialitis Handgelenk: Rückgang R für T0-T4



Subscore Synovialitis: Rückgang R für T0-T4

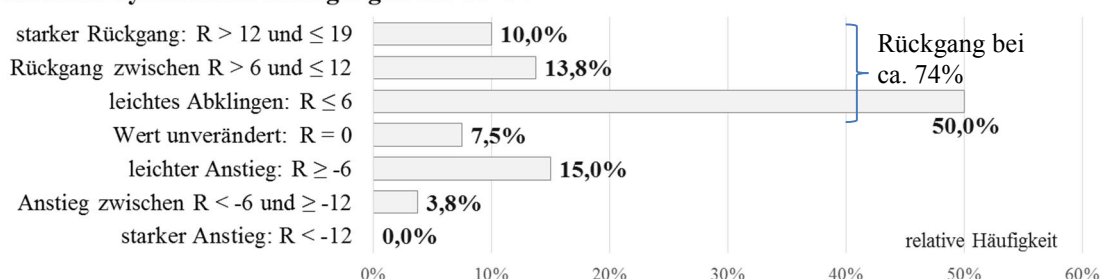


Abb. 18: Entwicklung T0-T4 der Synovialitis-MRT-Scores; klassifizierte Veränderungen (n=80)

Um die MRT-Scoreentwicklung hinsichtlich der Besserung im Studienjahr zu untersuchen, wurde der Rückgang der Scores in 7 geeignete Gruppen klassifiziert. Eine Klasse enthält ausschließlich die Patienten ohne Änderung im Wert, die anderen Klassen haben bis auf die „Randklassen“ die gleiche Größe. Da der Synovialitis-Subscore die Summe der Scores für die Gelenkregionen ist, sind hier auch die Klassengrenzen weiter.

4.3.2 Unterjährige Entwicklung der Synovialitis (T0, T1, T4)

Der Verlauf mit Berücksichtigung der Zwischenmessung T1 zeigte, dass an den MCP-Gelenken nach 3 Monaten ein durchschnittlicher Rückgang von ca. 42% (von 5,4 auf 3,1) und nach einem Jahr noch einmal eine Reduktion von 44% zu verzeichnen war. Am Handgelenk verringerte sich der Score zuerst um 18% (von 4,5 auf 3,7), darauf um 28%.

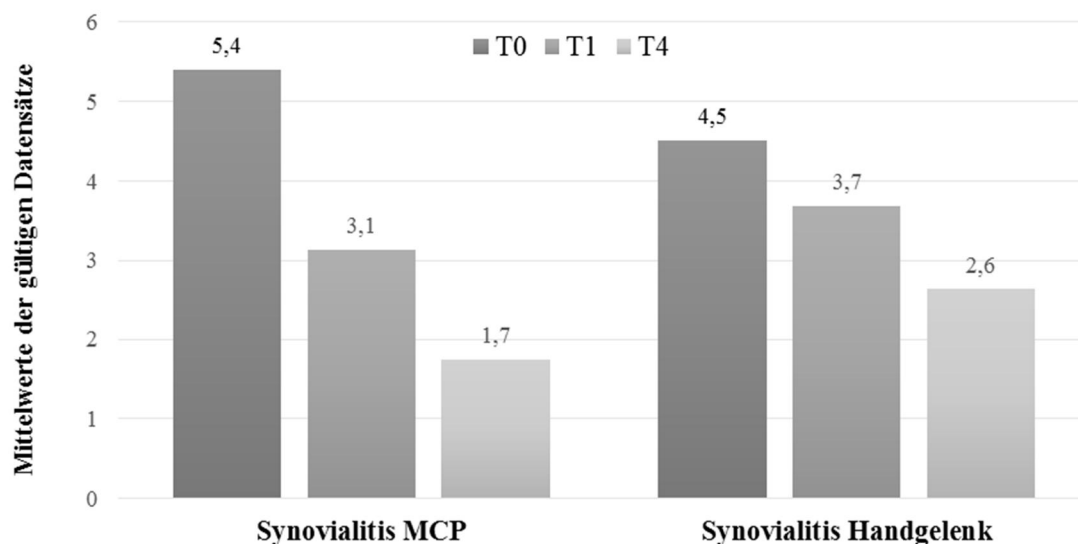


Abb. 19: Mittelwerte Synovialitis-Subscore: unterjährige Entwicklung (n=47)

In der Betrachtung über ein Jahr mit Beachtung der Dreimonatsdaten ist ein konstanter Rückgang der Pathologie Synovialitis zu sehen.

4.3.3 Ödem-Score im Studienjahr (T0 bis T4)

Bei der Analyse des Ödem-Subscores ergibt sich grundsätzlich ein ähnliches Bild wie bei der Synovialitis. Unter Basistherapie wurden nach 12 Monaten weniger Knochenmarködeme nachgewiesen (s. Tabelle 5). Die Reduktion der durchschnittlichen Scores ist hier mit ca. -60% in beiden Gelenkregionen stärker als bei der Synovialitis (ca. -50% für MCP; -32% für Handgelenke). Am Handgelenk konnten die zu Beginn im Durchschnitt hohen Werte von 8,4 auf 3,4 zu T4 gesenkt werden. An den MCP-Gelenken zeigten drei von vier Patienten nur noch Werte von 1,5 oder niedriger. Zum Zeitpunkt T0 lag dieser Quantilswert noch bei 4.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik: Ödem MCP-, Handgelenk und Subscore

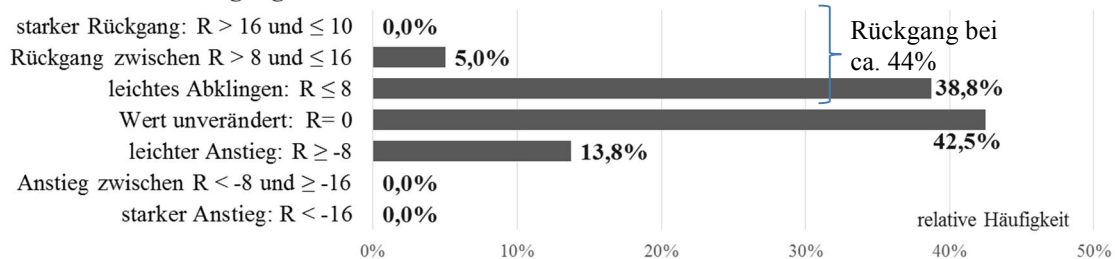
Variable Statistische Maße	Ödem MCP			Ödem Handgelenk			Ödem Subscore		
	T0	T4	Δ%	T0	T4	Δ%	T0	T4	Δ%
Anzahl gültiger Daten	80	80		80	80		80	80	
Mittelwert	2,6	1,1	-59,2%	8,4	3,4	-60,2%	11,0	4,4	-60,0%
Standardabweichung	3,7	2,0	-47,2%	10,6	4,9	-53,6%	12,3	5,8	-53,1%
Minimum	0	0		0	0		0	0	
25 % Quantil	0	0		0	0		2	0	-100,0%
50 % Quantil (Median)	0	0		4,5	1	-77,8%	6	2,5	-58,3%
75 % Quantil	4	1,5	-62,5%	13,5	5,5	-59,3%	15	6	-60,0%
Maximum	16	12	-25,0%	41	21	-48,8%	57	30	-47,4%

Deskriptive Statistik der RAMRIS-Subscores für Ödeme in den Gelenkregionen zu T0 und T4 mit Angabe der prozentualen Veränderungen (Δ%). Sowohl für die MCP-Gelenke als auch für die Handgelenksregion gehen die Mittelwerte um ca. 60% zurück.

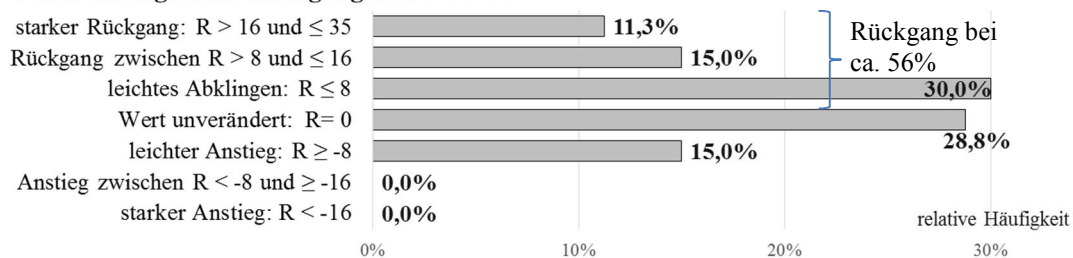
In Abb. 20 wird deutlich, dass der Anteil des Kollektives mit einem Rückgang im Score bei den MCP Gelenken mit ca. 44% geringer ist als bei der Synovialitis (70% der Patienten). Insbesondere bleibt der Ödem-Score für die MCP-Gelenke bei 43% (23 Patienten) gegenüber T0 unverändert. Beim Handgelenk ähnelt das Bild bei den Ödemen dem der Synovialitis. In ca. 56% der Fälle ist der Score rückläufig (Synovialitis: ca. 59%) und bei 29% der Patienten ergab sich keine Änderung (Synovialitis: 20%).

Nach Kombination der beiden Gelenkregionen ergibt sich für den Ödem-Subscore in ca. 70% der Fälle (56 Patienten) ein Rückgang bei T4 gegenüber dem Wert zu T0. 49 dieser Patienten mit regredierendem Verlauf im Ödem-Subscore zeigten ebenso einen Rückgang des DAS28.

Ödem MCP: Rückgang R für T0-T4



Ödem Handgelenk: Rückgang R für T0-T4



Ödem Subscore: Rückgang R für T0-T4

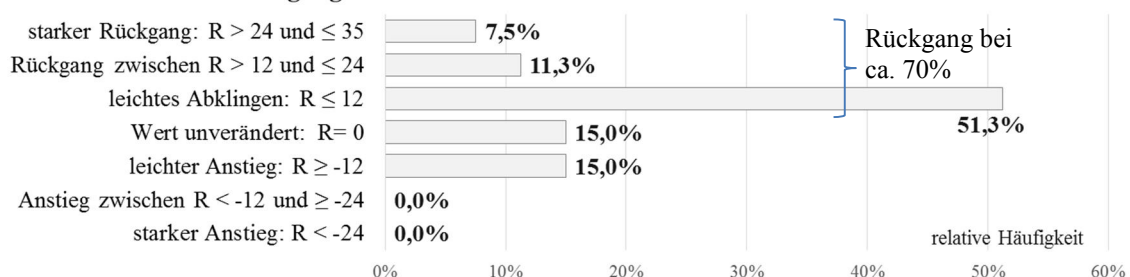


Abb. 20: Entwicklung T0-T4 der Ödem-MRT-Scores; klassifizierte Veränderungen (n=80)

Um die MRT-Scoreentwicklung hinsichtlich der Besserung im Studienjahr zu untersuchen, wurde der Rückgang der Scores in 7 geeignete Gruppen klassifiziert. Eine Klasse enthält ausschließlich die Patienten ohne Änderung im Wert, die anderen Klassen haben bis auf die „Randklassen“ die gleiche Größe. Da der Ödem-Subscore die Summe der Scores für die Gelenkregionen ist, sind hier auch die Klassengrenzen weiter.

4.3.4 Unterjährige Entwicklung der Ödeme (T0, T1, T4)

Die Veranschaulichung mit Hilfe der Dreimonatsdaten (T1) belegt einen relativ konstanten Rückgang der Werte (s. Abb. 21). So sinken die durchschnittlichen Scores sowohl bei den MCP-Gelenken als auch am Handgelenk zwischen allen Messzeitpunkten (T0, T1, T4) jeweils im Bereich zwischen 42% und 45%.

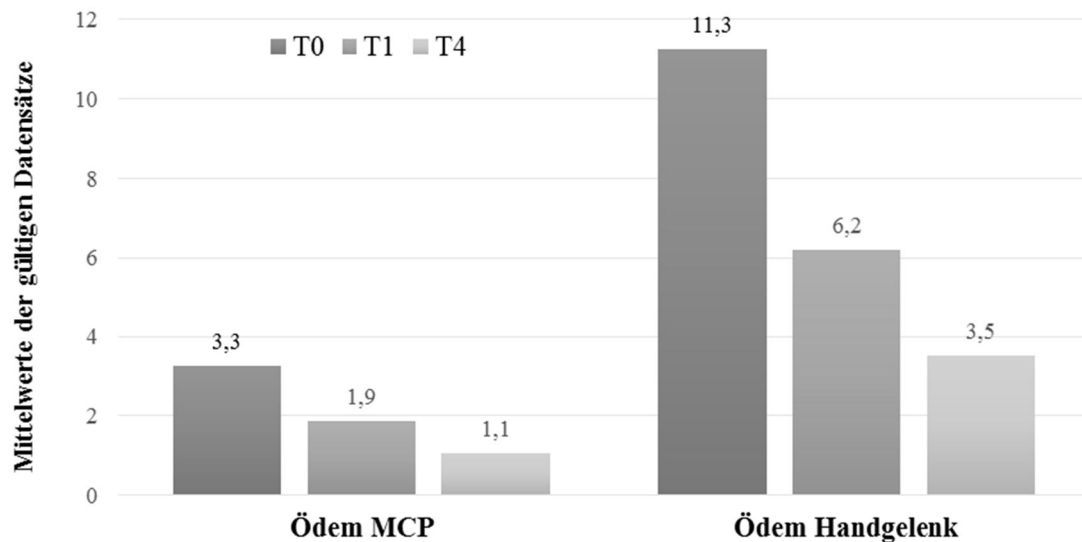


Abb. 21: Mittelwerte Ödem-Subscore: unterjährige Entwicklung (n=47)

In der Betrachtung über ein Jahr mit Beachtung der Dreimonatsdaten ist ein konstanter Rückgang der Pathologie Ödem zu sehen. Der Effekt ist innerhalb der ersten 3 Monate unter Therapie am stärksten.

4.3.5 Erosion im Studienjahr (T0 bis T4)

Bei 44 Patienten konnte zu T0 im konventionellen Röntgen der Hände (n=146, 17 Missings) eine Erosion dokumentiert werden (positiver Nachweis von mindestens einer Erosion an der Hand). Bei 85 Patienten waren konventionell keine erosiven Veränderungen darstellbar. Jedoch konnten bei 80 dieser 85 Patienten (ca. 94%) im MRT Erosionen nachgewiesen werden (Erosions-Score ≥ 1).

Anders als bei der Synovialitis und bei den Ödemen konnte bei der Pathologie Erosion unter Therapie nur ein kleinerer Rückgang in den durchschnittlichen MRT-Scores beobachtet werden. Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, dass der durchschnittliche Erosionsscore an den MCP-Gelenken im Studienzeitraum um ca. 17% zurückging (von 5,3 auf 4,4) und am Handgelenk um ca. 9% (von 13,2 auf 12,0).

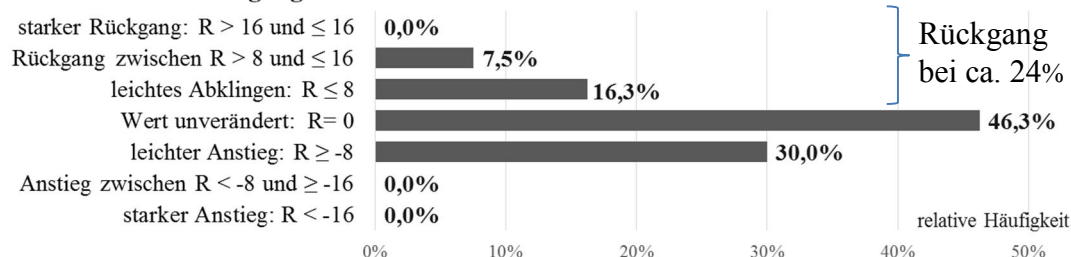
Tabelle 6: Deskriptive Statistik: Erosion MCP-, Handgelenk und Subscore

Variable Statistische Maße	Erosion MCP			Erosion Handgelenk			Erosion Subscore		
	T0	T4	$\Delta\%$	T0	T4	$\Delta\%$	T0	T4	$\Delta\%$
Anzahl gültiger Daten	80	80		80	80		80	80	
Mittelwert	5,3	4,4	-16,8%	13,2	12,0	-9,1%	18,5	16,4	-11,3%
Standardabweichung	6,1	4,7	-22,9%	14,9	11,1	-25,6%	18,6	12,8	-30,8%
Minimum	0	0		0	0		0	0	
25 % Quantil	0	1		2,5	3,5	40,0%	5	7	40,0%
50 % Quantil (Median)	3	2,5	-16,7%	9	8,5	-5,6%	13	14	7,7%
75 % Quantil	8	7	-12,5%	17,5	15,5	-11,4%	25	22,5	-10,0%
Maximum	31	19	-38,7%	67	42	-37,3%	98	49	-50,0%

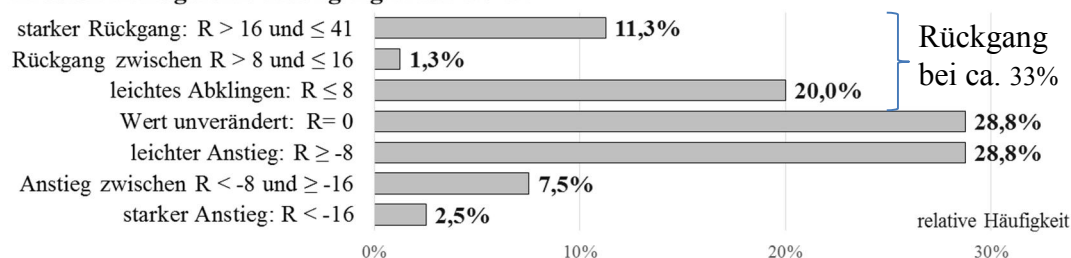
Deskriptive Statistik der RAMRIS-Subscores für Erosionen in den Gelenkregionen zu T0 und T4 mit Angabe der prozentualen Veränderungen ($\Delta\%$). Im Vergleich zu den anderen MRT-Scores der Handregionen ist der Rückgang bei den Erosionen zwischen den Messzeitpunkten nicht so signifikant und deutlich kleiner.

In Abb. 22 wird deutlich, dass der Score für Erosionen an den MCP-Gelenken bei ca. 24% der Patienten (19 von n= 80) zurückgeht. Bei 24 Patienten (30%) steigt er an und bei fast der Hälfte aller Fälle bleibt er unverändert (ca. 46%). Bei den Handgelenken zeigt sich ein ähnliches Bild mit Rückgang im Score bei einem Drittel der Patienten, unverändertem Wert bei ca. 29% und bei Anstieg im Handgelenksscore für ca. 39% der Fälle. In der Betrachtung des Erosions-Subscores dokumentierten wir bei 29 Patienten (ca. 36%) einen Rückgang der Erosionen. Diese hatten nahezu alle auch eine Verbesserung des DAS28; nur ein Patient hatte einen unveränderten DAS28-Wert.

Erosion MCP: Rückgang R für T0-T4



Erosion Handgelenk: Rückgang R für T0-T4



Erosion Subscore: Rückgang R für T0-T4

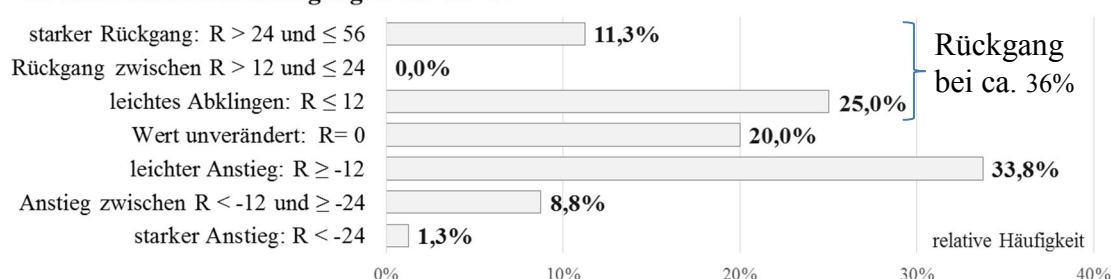


Abb. 22: Entwicklung T0-T4 der Erosion-MRT-Scores; klassifizierte Veränderungen (n=80)

Um die MRT-Scoreentwicklung hinsichtlich der Besserung im Studienjahr zu untersuchen, wurde der Rückgang der Scores in 7 geeignete Gruppen klassifiziert. Eine Klasse enthält ausschließlich die Patienten ohne Änderung im Wert, die anderen Klassen haben bis auf die „Randklassen“ die gleiche Größe. Da der Erosions-Subscore die Summe der Scores für die Gelenkregionen ist, sind hier auch die Klassengrenzen weiter.

4.3.6 Unterjährige Entwicklung der Erosionen (T0, T1, T4)

In der Untersuchung der Entwicklung der Durchschnittsscores über 12 Monate ist bei der Pathologie Erosion folgender Verlauf zu sehen: Der größte Anteil des Rückganges ist im ersten Studienquartal zu verzeichnen. In diesem Fall weichen die Mittelwerte im analysierten Jahreskollektiv inkl. T1 (n=47) von den oben dokumentierten Werten des Jahreskollektivs (n=80) ab. Dadurch ist auch der Gesamttrückgang der durchschnittlichen Scores mit ca. 33% (MCP) und ca. 24% (Handgelenke) höher (17% bzw. 9% im Jahreskollektiv).

Hinsichtlich der unterjährigen Entwicklung zeigt die Abb. 23, dass der MCP-Erosionsscore in den ersten drei Monaten um ca. 29% zurückgeht (von 5,9 auf 4,2) und dann noch einmal auf 3,9 sinkt. Der Handgelenksscore verringert sich im ersten Studienquartal um ca. 18% von 14,8 auf 12,1 und danach in drei weiteren Quartalen noch um weitere 8% auf 11,2.

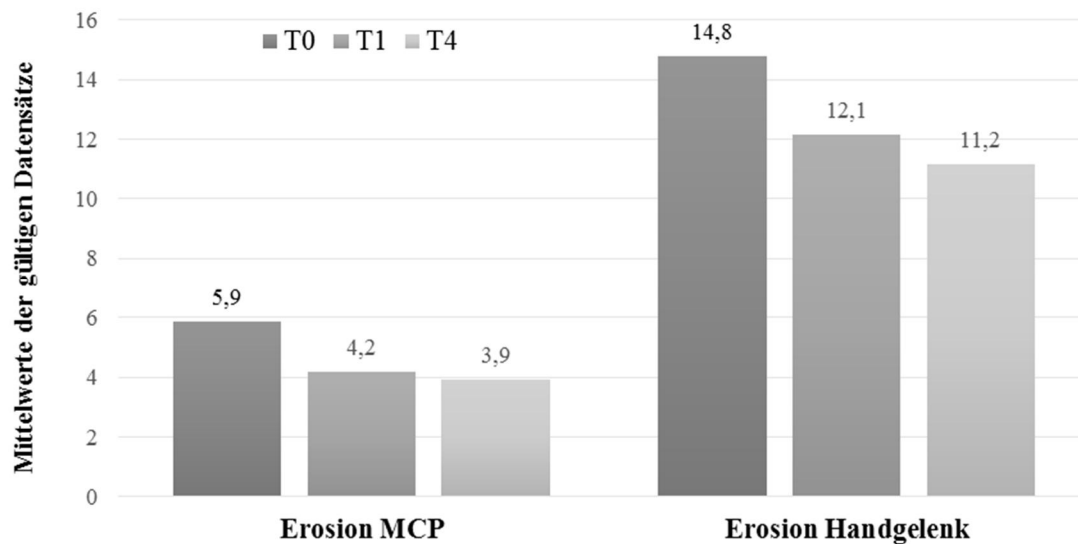


Abb. 23: Mittelwerte Erosionsscores: unterjährige Entwicklung (n=47)

Im Jahresverlauf lässt sich sehen, dass auch bei dieser Pathologie der größte Effekt innerhalb der ersten 3 Monate zu sehen ist. Über den gesamten Studienabschnitt (T0 bis T4) ist im Durchschnitt ein Rückgang zu sehen.

4.3.7 RAMRIS (Gesamtscore: MCP-und Handgelenk) im Verlauf

Die Addition der Einzelscores für die MCP-Gelenke und für das Handgelenk ergab jeweils den zugehörigen RAMRIS. Diese beiden Werte wurden wiederum aufsummiert zu einem Gesamtscore. Daher zeigt sich in der Entwicklung auch das aus den Subscores aggregierte Bild. Alle drei Bewertungen verringerten sich im Studienzeitraum; im Mittel gingen die Werte jeweils um etwa 38% (RAMRIS MCP), 30% (RAMRIS Handgelenk) bzw. um ca. 32% im Gesamtscore zurück (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Deskriptive Statistik: RAMRIS MCP-Gelenk, Handgelenk und Gesamtscore

Variable Statistische Maße	RAMRIS MCP			RAMRIS Handgelenk			RAMRIS Gesamtscore		
	T0	T4	Δ%	T0	T4	Δ%	T0	T4	Δ%
Anzahl gültiger Daten	80	80		80	80		80	80	
Mittelwert	12,5	7,8	-37,7%	25,8	18,2	-29,5%	38,3	26,0	-32,2%
Standardabweichung	11,2	7,2	-35,9%	25,3	15,9	-37,4%	32,0	18,2	-43,1%
Minimum	0	0		0	0		1	1	0,0%
25 % Quantil	4	3	-25,0%	10	7	-30,0%	17	12,5	-26,5%
50 % Quantil (Median)	10	5	-50,0%	16,5	13	-21,2%	27,5	22	-20,0%
75 % Quantil	19,5	12	-38,5%	36,5	26	-28,8%	50,5	38,5	-23,8%
Maximum	57	33	-42,1%	117	60	-48,7%	174	80	-54,0%

Deskriptive Statistik des RAMRIS Subscores für die Summenscores am Handgelenk und den MCP-Gelenken zu T0 und T4 mit Angabe der prozentualen Veränderungen (Δ%). Analog zu der Entwicklung der einzelnen Pathologien ist hier ein deutlicher Rückgang innerhalb des Beobachtungszeitraums zu sehen.

Auch bei den in Abb. 24 dargestellten Häufigkeiten für die Veränderung der Subscores für die Gelenkregionen ergibt sich das aus den Teilscores für die Pathologien bekannte Bild. Es ergibt sich sowohl beim RAMRIS MCP als auch beim RAMRIS-Handgelenk ein Rückgang in 60% aller Fälle.

Der RAMRIS Gesamtscore über alle Gelenkregionen und Pathologien ging im Studienzeitraum bei 58 Patienten zurück (ca. 73%), bei 2 Patienten blieb er unverändert und bei einem Viertel aller Patienten (20 Fälle) stieg er an.

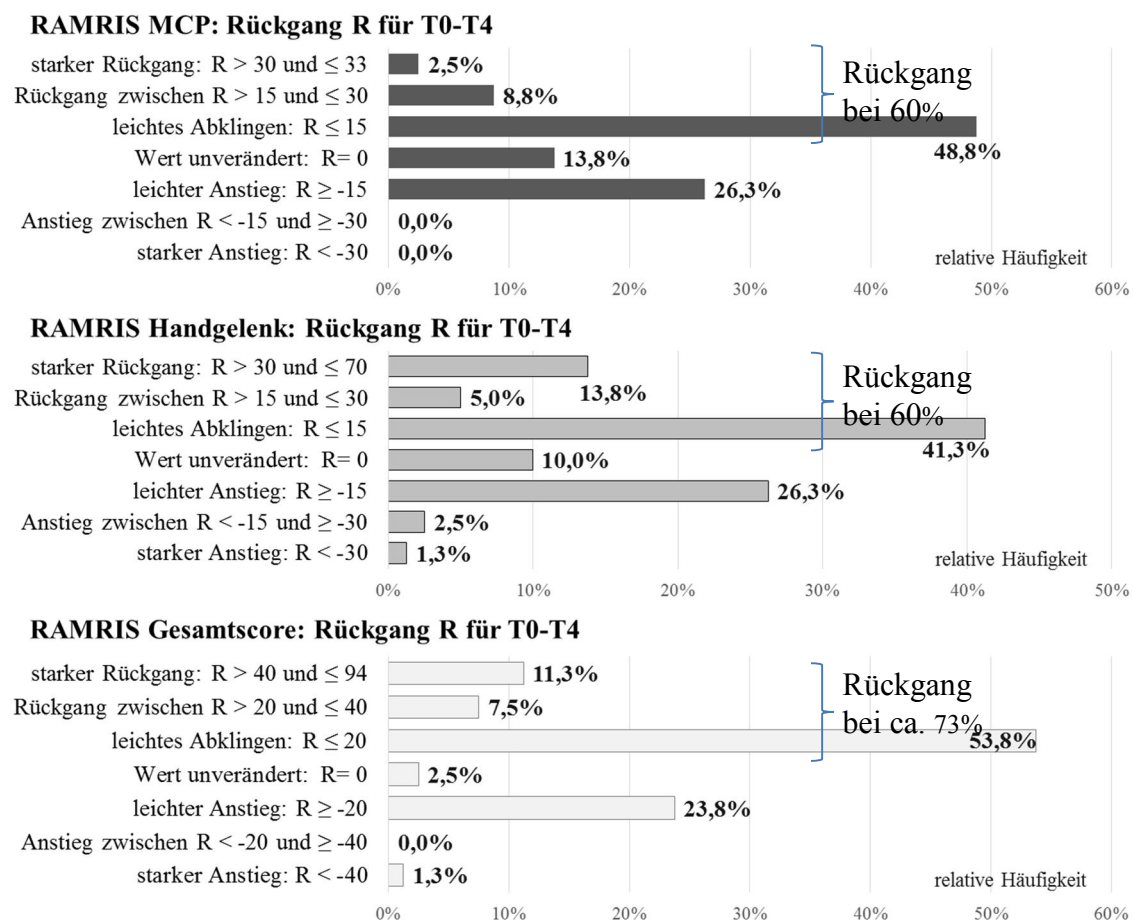


Abb. 24: Entwicklung T0-T4 der RAMRIS MRT-Scores; klassifizierte Veränderungen (n=80)

Um die MRT-Scoreentwicklung hinsichtlich der Besserung im Studienjahr zu untersuchen, wurde der Rückgang der Scores in 7 geeignete Gruppen klassifiziert. Eine Klasse enthält ausschließlich die Patienten ohne Änderung im Wert, die anderen Klassen haben bis auf die „Randklassen“ die gleiche Größe. Da der RAMRIS-Gesamtscore sich als Summe der Scores für die Gelenkregionen ergibt, sind hier auch die Klassengrenzen weiter.

4.3.8 Unterjährige Entwicklung der Summenscores (T0, T1, T4)

Auch für die Summenscores an den MCP- und Handgelenken und beim Gesamtscore ist im Jahreskollektiv mit Zwischenmessung (T1) der in den Subscores beobachtete fortschreitende Rückgang innerhalb des Studienjahres zu sehen. Auch hier ist der bereits bei den einzelnen Pathologien beobachtete Effekt des besonders starken Rückganges in den ersten 3 Monaten dargestellt. Der RAMRIS MCP sinkt bis T1 von 14,5 um ca. 37% und danach in 9 weiteren

Monaten um ca. 27% auf 6,7. Beim RAMRIS Handgelenk ist es eine Reduktion um ca. 28% bis T1 und dann eine weitere um ca. 21% bis T4. Beim Gesamtscore sind es 31% Reduktion bis T1 und danach 23%.

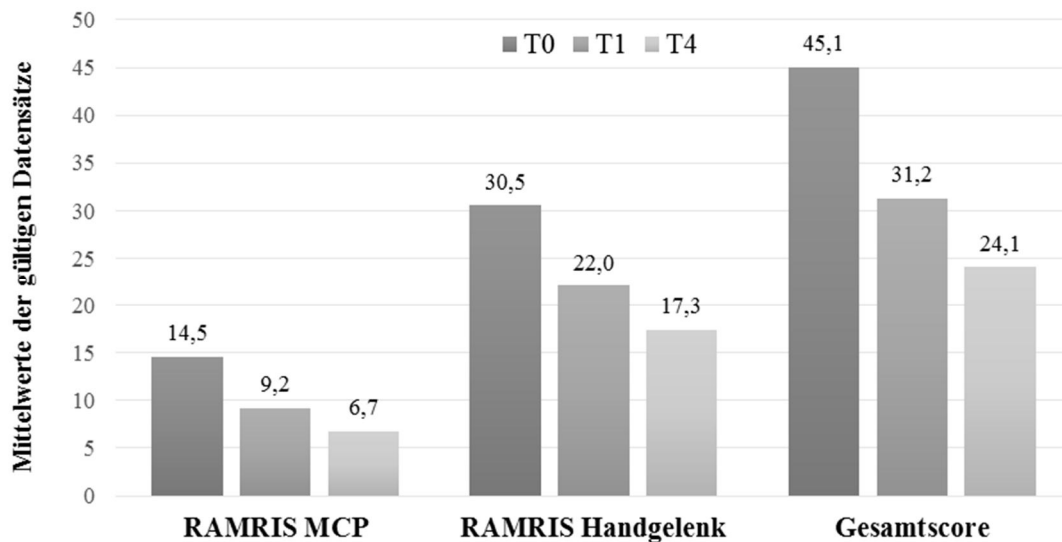


Abb. 25: Mittelwerte RAMRIS: unterjährige Entwicklung (n=47)

In der Betrachtung über ein Jahr mit Beachtung der Dreimonatsdaten ist ein konstanter Rückgang der Pathologie Ödem zu sehen. Der Effekt ist innerhalb der ersten 3 Monate unter Therapie am stärksten.

Unter der Annahme, dass die prozentuale Veränderung im ersten Quartal (T0 bis T1) und auch in den folgenden 9 Monaten monatlich konstant ist, würde dies für die Entwicklung vor bzw. nach T1 folgendes bedeuten: Zwischen T0 und T1 würde der RAMRIS MCP monatlich um 14,2% fallen, so dass sich nach 3 Monaten der um ca. 37% niedrigere Wert von 9,2 ergibt. Der weitere Rückgang um ca. 27% bis T4 entspricht einer monatlichen Verringerung von etwa 3,4%. Damit liegt der gemessene durchschnittliche monatliche Rückgang beim RAMRIS MCP im ersten Quartal mit 14,2% mehr als vierfach (Faktor 4,20) über dem durchschnittlichen Rückgang zwischen T1 und T4. Beim RAMRIS Handgelenk ergibt sich analog ein Faktor von 3,91 und für den Gesamtscore ist der durchschnittliche monatliche Rückgang im ersten Quartal um den Faktor 4,04 höher als im Rest des Studienzeitraumes.

4.4 Korrelationsanalyse zwischen den Messparametern und für die jeweiligen Messzeitpunkte

4.4.1 Korrelationen nach Spearman

Auffällig war, dass zu T0 verschiedenste von Null verschiedene Korrelationen (berechnet nach Spearman) zwischen den Parametern zu finden sind, wenn auch im Gesamten gesehen

die Höhe der Korrelationskoeffizienten r nur für leichte Zusammenhänge spricht. Aus Tabelle 8 ist ersichtlich, dass es zu T0 leichte positive Zusammenhänge zwischen dem DAS28 und der Synovialitis an den MCP-Gelenken ($r = 0,37$) gibt sowie an den Handgelenken ($r = 0,32$). Der RAMRIS am Handgelenk und der Gesamtscore korrelierte mit dem CRP ($r = 0,32$ bzw. $r = 0,31$).

Tabelle 8: Paarweise Spearman-Korrelationen für die Messwerte zu T0 von Klinik/Labor- und MRT-Parametern

Variable	Spearman-Korrelationen paarweise		
	BSG	CRP	DAS28
Messwerte zu T0			
Anzahl gültiger Daten	77	80	80
Synovialitis MCP	0,18	0,20	0,37
Synovialitis Handgelenk	0,16	0,23	0,32
Ödem MCP	0,13	0,11	0,06
Ödem Handgelenk	0,21	0,26	0,19
Erosion MCP	0,02	0,05	0,06
Erosion Handgelenk	0,12	0,28	0,13
RAMRIS MCP	0,13	0,12	0,19
RAMRIS Handgelenk	0,19	0,32	0,23
Gesamtscore	0,19	0,31	0,24

Zur besseren Lesbarkeit sind die verschiedenen Zellen entsprechend des Korrelationswertes in grau schattiert, so dass der höchste Wert den hellsten Hintergrund hat und der niedrigste den dunkelsten.

Die tabellarische Darstellung der Korrelationskoeffizienten berechnet nach Spearman zum Messzeitpunkt T0 ergibt kaum signifikante Zusammenhänge zwischen Labor/Klinik und MRT-Scores. Minimale Zusammenhänge zwischen der Synovialitis an den MCP- und Handgelenken und dem DAS28 sind messbar.

Die aus der abschließenden Jahresmessung zu T4 berechneten Korrelationen zwischen DAS28, Labor und MRT waren nochmals weniger signifikant, wie aus Tabelle 9 hervorgeht.

Tabelle 9: Paarweise Spearman-Korrelationen für die Messwerte zu T4 von Klinik/Labor- und MRT-Parametern

Variable	Spearman-Korrelationen paarweise		
	BSG	CRP	DAS28
Messwerte zu T4			
Anzahl gültiger Daten	78	80	80
Synovialitis MCP	0,13	-0,03	0,29
Synovialitis Handgelenk	0,27	0,27	0,09
Ödem MCP	0,01	-0,01	0,06
Ödem Handgelenk	0,19	0,13	0,06
Erosion MCP	0,00	-0,11	0,13
Erosion Handgelenk	0,18	0,12	0,22
RAMRIS MCP	0,08	-0,07	0,25
RAMRIS Handgelenk	0,25	0,18	0,22
Gesamtscore	0,21	0,12	0,27

Zur besseren Lesbarkeit sind die verschiedenen Zellen entsprechend des Korrelationswertes in grau schattiert, so dass der höchste Wert den hellsten Hintergrund hat und der niedrigste den dunkelsten.
Die tabellarische Darstellung der Korrelationskoeffizienten berechnet nach Spearman zum Messzeitpunkt T4 ergibt keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den verglichenen Parametern.

In einer weiteren Untersuchung wurden die Differenzen zwischen den jeweiligen Messwerten zu T0 und T4 untersucht. Dazu lassen sich wie Tabelle 10 dargestellt zumindest einige Auffälligkeiten finden. Hier ergaben sich erhöhte Korrelationskoeffizienten vor allem bei den Handgelenkssubscores (DAS28 und Erosion $r=0,37$; DAS28 und Synovialitis $r=0,37$; CRP mit Erosion $r=0,40$; CRP und Ödem $r=0,31$) und beim RAMRIS des Handgelenks (jeweils für CRP und DAS28 $r=0,44$). Auch der Gesamtscore korrelierte mit dem DAS28 ($r=0,45$) und dem CRP ($r=0,37$).

Negative Zusammenhänge konnten zu keinem Zeitpunkt dokumentiert werden.

Tabelle 10: Paarweise Spearman-Korrelationen für Differenzen T4-T0 von Klinik/Labor- und MRT-Parametern

Variable Differenzen T4-T0 der Messwerte	Spearman-Korrelationen paarweise		
	BSG	CRP	DAS28
Anzahl gültiger Daten	75	80	80
Synovialitis MCP	0,11	0,18	0,30
Synovialitis Handgelenk	0,10	0,24	0,38
Ödem MCP	0,01	0,15	-0,04
Ödem Handgelenk	0,14	0,37	0,31
Erosion MCP	-0,08	0,19	0,08
Erosion Handgelenk	0,12	0,41	0,37
RAMRIS MCP	0,03	0,22	0,16
RAMRIS Handgelenk	0,08	0,45	0,44
Gesamtscore	0,11	0,46	0,37

Zur besseren Lesbarkeit sind die verschiedenen Zellen entsprechend des Korrelationswertes in grau schattiert, so dass der höchste Wert den hellsten Hintergrund hat und der niedrigste den dunkelsten.
Die tabellarische Darstellung der Korrelationskoeffizienten berechnet nach Spearman aus den Differenzen der beschriebenen Parameter zwischen T0 und T4 zeigt mäßige Zusammenhänge zwischen einzelnen Wertepaaren. Zu nennen hier Korrelationen zwischen dem CRP und dem RAMRIS am Handgelenk und dem Gesamtscore, sowie dem DAS28 und dem RAMRIS am Handgelenk.

4.4.2 Wilcoxon-Test auf Veränderungen im Studienjahr (T0, T4)

Um die Messwerte zu Studienbeginn (T0) und nach einem Jahr (T4) auf strukturelle (Verteilungs-)Änderungen zu untersuchen, wurden Wilcoxon-Tests für die wesentlichen Messparameter durchgeführt.

Wie in Tabelle 11 dargestellt, lässt sich für fast alle Parameter folgern, dass die Unterschiede zwischen den Werten zu T0 und zu T4 nicht zufallsbedingt waren. Die Wilcoxon p-Werte in

der Tabelle zeigen, dass die Hypothese gleicher Verteilungen für die Werte zu T0 und zu T4 selbst bei sehr niedrigen Signifikanzniveaus von 5% und weit darunter abgelehnt werden kann.

Bei den Subscores für die Erosion in MCP- und Handgelenken gemessenen Daten waren nicht signifikant.

Tabelle 11: Wilcoxon p-Werte für Differenzen der Messwerte T4-T0

Variablenmesswerte zu T0 und T4	p-Wert Wilcoxon-Test
BSG	0,0000000012
CRP	0,0000090276
DAS28	0,0000000000
Synovialitis MCP	0,0000000554
Synovialitis Handgelenk	0,0000180369
Ödem MCP	0,0000100624
Ödem Handgelenk	0,0000000357
Erosion MCP	0,7181684163
Erosion Handgelenk	0,6009589039
RAMRIS MCP	0,0000008849
RAMRIS Handgelenk	0,0001149325
RAMRIS Gesamtscore	0,0000009703

Tabellarische Darstellung der p-Werte nach Wilcoxon berechnet für die Differenzen der Messwerte T4-T0. Das Signifikanzniveau von 5% wurde von nahezu allen Messparametern unterschritten. Daraus kann für diese Parameter gefolgert werden, dass die Entwicklung im Studienjahr nicht zufallsbedingt war. Die Erosionsscores für beide Gelenksregionen sind hiervon jedoch ausgenommen.

4.5 Zusammenhang „klinische Remission und radiologische Progression“

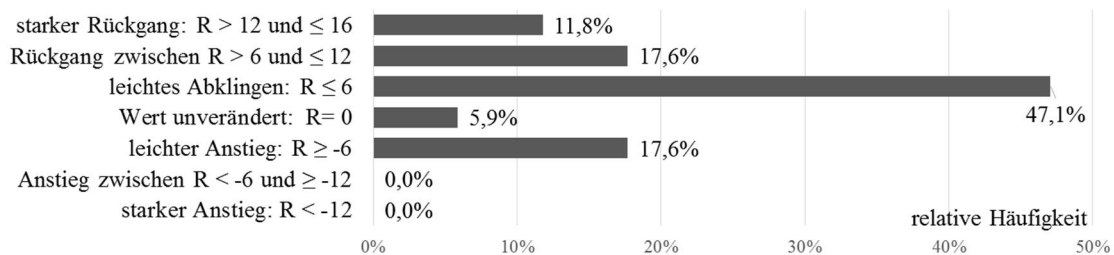
Klinische Remission wurde mit Hilfe des DAS28 gemessen, welche durch die EULAR-Kriterien in gutes, mäßiges und fehlendes Therapieansprechen eingeteilt wurde. Ein DAS28 von unter 2,6 gilt hierbei als Erreichen des Stadiums der Remission.

34 Patienten aus dem Jahreskollektiv (n=80), für die zu T0 und T4 Werte erfasst wurden, wiesen nach EULAR Kriterien ein gutes Therapieansprechen auf.

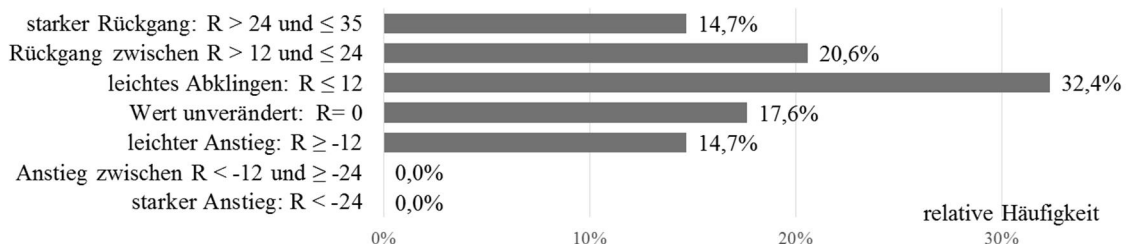
Abb. 26 zeigt, wie sich der RAMRIS Gesamtscore und die summierten Subscores für beide Handregionen (MCP- und Handgelenke) bei diesen 34 Patienten von T0 zu T4 veränderten. Auch wenn für einen Großteil ein positiver Rückgang in den Messwerten beobachtet werden kann, zeigen sich dennoch Auffälligkeiten: Bei fast einem Viertel der Patienten (8 von 34 = 23,5%) wurde trotz des guten Therapieansprechens eine Verschlechterung des MRT-Scores (repräsentiert durch den Gesamt-RAMRIS) dokumentiert, auch wenn 25 Patienten abklingende Werte hatten. In Bezug auf Erosionen sind sogar 14 der 34 Remissionspatienten (41,2%) in einem radiologischen Progress, ebenfalls 14 haben zu T4 niedrigere MRT-Scores. Bei 5 Patienten (14,7%) ist ein Progress der Ödeme zu beobachten (Rückgang bei 23

Patienten) bei 6 Patienten (17,6%) ein Fortschreiten der Synovialitis (hier Rückgang in 26 Fällen).

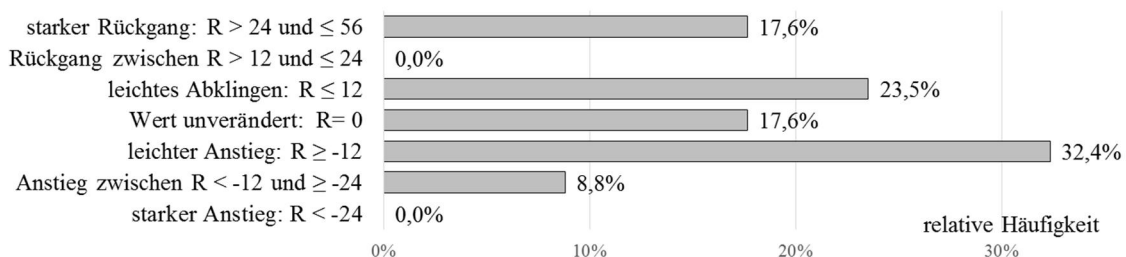
Synovialitis-Subscore: Rückgang R für T0-T4 bei Patienten in Remission



Ödem-Subscore: Rückgang R für T0-T4 bei Patienten in Remission



Erosions-Subscore: Rückgang R für T0-T4 bei Patienten in Remission



RAMRIS Gesamtscore: Rückgang R für T0-T4 bei Patienten in Remission

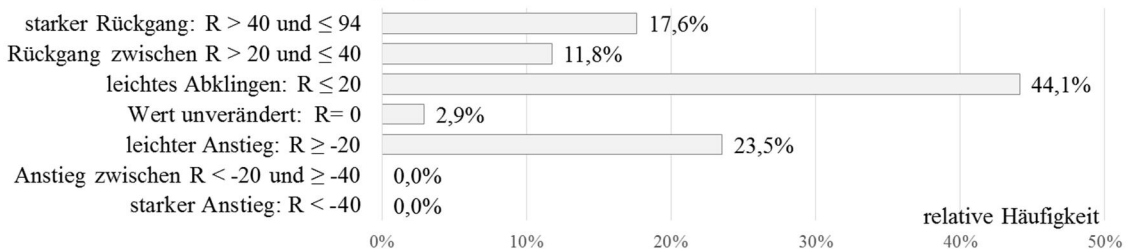


Abb. 26: Entwicklung von RAMRIS und Subscores für Patienten in Remission (Variable Rückgang T0-T4, n=34)

Darstellung der Einzelverläufe für alle Patienten, die sich zu T4 in Remission ($\text{DAS28} < 2,6$) befunden haben (n=34). Zur Einteilung der radiologischen Scores wurde eine geeignete Klassifizierung in 7 Gruppen vorgenommen; von „starkem Anstieg“ bis zu „starkem Rückgang“. Von Bedeutung ist hierbei vor allem der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Progress des Scores im klinischen Stadium der Remission („leichter, mittlerer und starker Anstieg“).

4.6 Prädiktion

4.6.1 Synovialitis als Prädiktor

In der Analyse der Synovialitis und ihrem Potential als Prädiktor sahen wir, dass Gelenke, welche zu T0 eine Synovialitis am proximalen MCP-Gelenk 2 und 3 zeigten, dort auch eine

Erosion zu T4 dort entwickeln können (s. Spalte 2 in Tabelle 12). Eingeschlossen in die Auswertung waren nur Patienten, die zu T0 an dem jeweiligen Gelenk noch keine erosive Veränderung geboten hatten.

Der Anteil an Patienten, die eine Erosion ohne vorherige Synovialitis entwickelten ist geringer (Spalte 4).

Tabelle 12: Zusammenhang Synovialitis zu T0 mit Erosion zu T4 pro Gelenk für diejenigen Patienten, bei denen zu T0 noch keine Erosionen vorlagen

Variable Gelenk/Knochen	Anzahl Patienten				
	(1) n: Summe Patienten ohne Erosion zu T0	Synovialitis zu T0 vorhanden		keine Synovialitis zu T0	
		(2) Erosion zu T4 vorhanden	(3) keine Erosion zu T4	(4) Erosion zu T4 vorhanden	(5) keine Erosion zu T4
Distales MCP-Gelenk 2	44	0	25	1	18
Distales MCP-Gelenk 3	51	1	25	0	25
Distales MCP-Gelenk 4	63	0	24	0	39
Distales MCP-Gelenk 5	55	0	29	0	26
Proximales MCP-Gelenk 2	40	4	21	2	13
Proximales MCP-Gelenk 3	44	7	17	1	19
Proximales MCP-Gelenk 4	55	1	16	2	36
Proximales MCP-Gelenk 5	55	2	26	3	24

Darstellung des Auftretens der Pathologie Erosion zu T4 an den einzelnen Gelenkregionen, welche zu T0 dort noch keine Erosionen aufwiesen. Zur Analyse, ob sich an zu T4 erosiven Gelenken zuvor eine Synovialitis befunden hat, ist insbesondere Spalte 2 zu beachten. Dort folgt die neu entstandene Erosion auf eine Synovialitis zu T0.

4.6.2 Knochenmarködem als Prädiktor

Bezüglich der Frage, ob das Knochenmarködem als Prädiktor für Erosionen geeignet ist, wurden nur diejenigen Patienten betrachtet, die bei ihrer Erstuntersuchung noch keine Erosion in dem jeweiligen Gelenk hatten. Tabelle 13 zeigt Häufigkeiten für Erosionen zu T4 und Ödeme zu T0 bei Patienten, die zu T0 keine Erosionen hatten. Interessant sind insbesondere diejenigen Fälle, bei denen zu T0 ein Ödem in einem Gelenk diagnostiziert wurde und welche nach 12 Monaten eine vorher nicht bestandene Erosion zeigen. So war zu erkennen, dass vor allem im Handgelenk dieser Vorgang zu finden war. An allen dortigen Gelenkflächen, mit Ausnahme des Os scaphoideum, Os triquetrum und Os pisiforme, fanden sich zuerst Ödeme und im Verlauf entwickelten sich Erosionen. Im Vergleich zu Patienten, die ohne vorheriges Ödem eine Erosion entwickelten (Spalte 2), ist die Gruppe der Patienten mit Ödem zu T0 geringer.

Tabelle 13: Zusammenhang Ödem zu T0 mit Erosion zu T4 pro Gelenk für diejenigen Patienten, bei denen zu T0 noch keine Erosionen vorlagen

Variable Gelenk/Knochen	Anzahl Patienten	Ödem zu T0 vorhanden		kein Ödem zu T0	
	(1) n: Summe Patienten ohne Erosion zu T0	(2) Erosion zu T4 vorhanden	(3) keine Erosion zu T4	(4) Erosion zu T4 vorhanden	(5) keine Erosion zu T4
Distales MCP-Gelenk 2	54	0	3	1	50
Distales MCP-Gelenk 3	61	0	6	1	54
Distales MCP-Gelenk 4	63	0	5	0	58
Distales MCP-Gelenk 5	65	0	3	0	62
Proximales MCP-Gelenk 2	41	0	5	7	29
Proximales MCP-Gelenk 3	44	0	2	8	34
Proximales MCP-Gelenk 4	55	0	6	3	46
Proximales MCP-Gelenk 5	61	0	7	5	49
Handgelenk 1	51	2	4	4	41
Handgelenk 2	37	2	1	4	30
Handgelenk 3	51	1	3	4	43
Handgelenk 4	53	1	5	4	43
Handgelenk 5	57	1	7	3	46
Os Trapezium	45	2	6	5	32
Os Trapezoideum	49	2	6	6	35
Os capitatum	35	1	3	5	26
Os hamatum	51	3	4	5	39
Os scaphoideum	43	0	6	3	34
Os lunatum	39	3	5	11	20
Os triquetum	36	0	9	11	16
Os pisiforme	58	0	4	4	50
Dist. Radius	55	1	6	9	39
Dist. Ulna	50	2	7	5	36

Darstellung des Auftretens der Pathologie Erosion zu T4 an den einzelnen Gelenkregionen, welche zu T0 dort noch keine Erosionen aufwiesen. Zur Analyse, ob sich an zu T4 erosiven Gelenken zuvor ein Knochenmarködem befunden hat, ist insbesondere Spalte 2 zu beachten. Dort folgt die neu entstandene Erosion auf ein Ödem zu T0.

4.7 Einzelgelenkanalyse

Des Weiteren wurde untersucht welche Gelenkregion bzw. welcher Knochen an der Hand jeweils am häufigsten die jeweilige Pathologie zeigte, bzw. welche Region die höchsten semiquantitativen Werte beim MRT-Scoring erhielt.

Im Anschluss wurde – unabhängig von der jeweils beschriebenen Pathologie – ausgewertet, welches Gelenk bei den untersuchten RA-Patienten am stärksten betroffen war.

4.7.1 Pathologie Synovialitis

Am häufigsten und stärksten wurde die Synovialitis an den Intercarpalgelenken und am MCP-Gelenk 2 gesehen (s. Abb. 27 und Abb. 28). In diesen beiden Regionen wurden auch die höchsten Durchschnittsscores dokumentiert. Ca. drei Viertel der Patienten zeigten zu Studienbeginn eine Synovialitis an den oben beschriebenen Gelenkregionen.

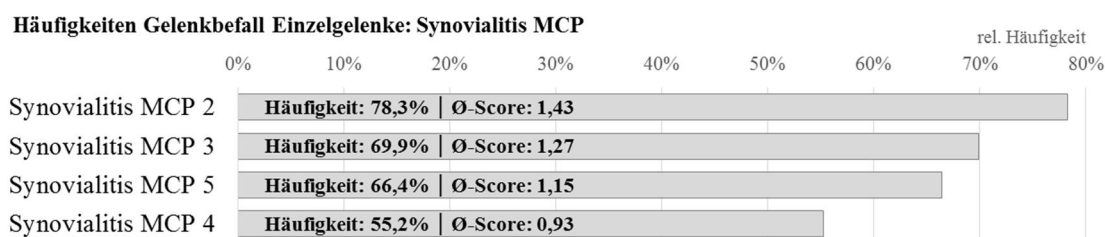


Abb. 27: Gelenkbefall Einzelgelenke für Synovialitis MCP zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=143)

Die Synovialitis an den MCP- Gelenken zeigte eine Häufung an den Gelenken 2 und 3, hierbei auch mit den höchsten durchschnittlichen radiologischen Scores.



Abb. 28: Gelenkbefall Einzelgelenke für Synovialitis Handgelenk zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=142; für Intercarpalgelenk n=141)

Für das Handgelenk waren bezogen auf die Synovialitis nur drei Regionen zu beurteilen, hierbei zeigten 3 von 4 Patienten eine Synovialitis zwischen den Intercarpalgelenken.

4.7.2 Pathologie Ödem

In Bezug auf das Knochenmarködem ist in den folgenden beiden Abbildungen (s. Abb. 29 und Abb. 30) das jeweilige Ranking für die am häufigsten und stärksten betroffenen Gelenkregionen an Handgelenk und MCP-Gelenken dargestellt. Hier sieht man am Handgelenk die höchsten Score-Werte am Os triquetrum und am Os lunatum. An den MCP-Gelenken war dies bei MCP-Gelenk 2 und 5 der Fall.

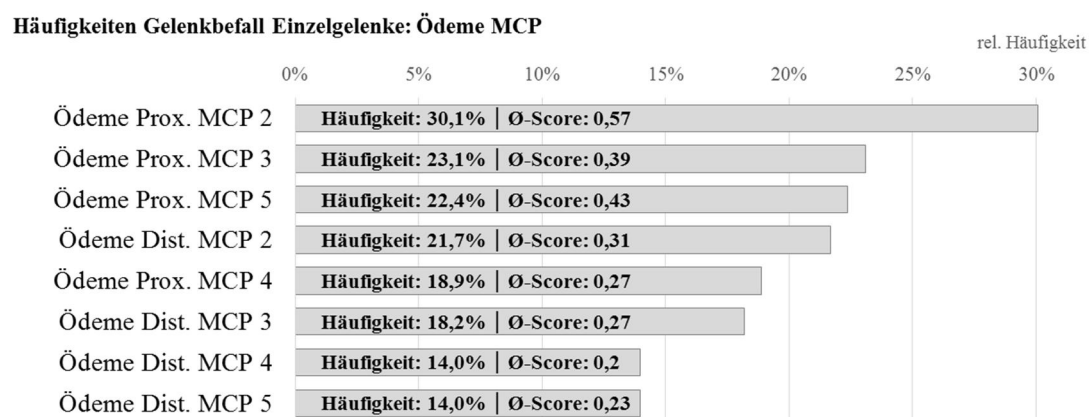


Abb. 29: Gelenkbefall Einzelgelenke für Ödeme MCP zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=143)

Ödeme konnten an den MCP-Gelenken vor allem in den proximalen Anteilen der Gelenke 2, 3 und 5 gesehen werden. Hierbei auch mit den höchsten Durchschnittswerten bezogen auf das RAMRIS-Scoring.

Im Os triquetrum, im Os scaphoideum und im Os lunatum wurden bei ca. einem Drittel der Patienten ein Knochenmarködem diagnostiziert. An den MCP-Gelenken vor allem in den proximalen Anteilen der MCP-Gelenke 2 (30%) und 3 (23%).

Generell fällt bezogen auf die Handwurzelknochen ein relativ gleichmäßiges Auftreten von Ödemen auf (zwischen 27,5% und 34,5% Auftreten dieser Pathologie an den jeweiligen Regionen), mit Ausnahme des Os hamatum und des Os pisiforme. Die Basen des Ossa metacarpalia sind auch selten betroffen.

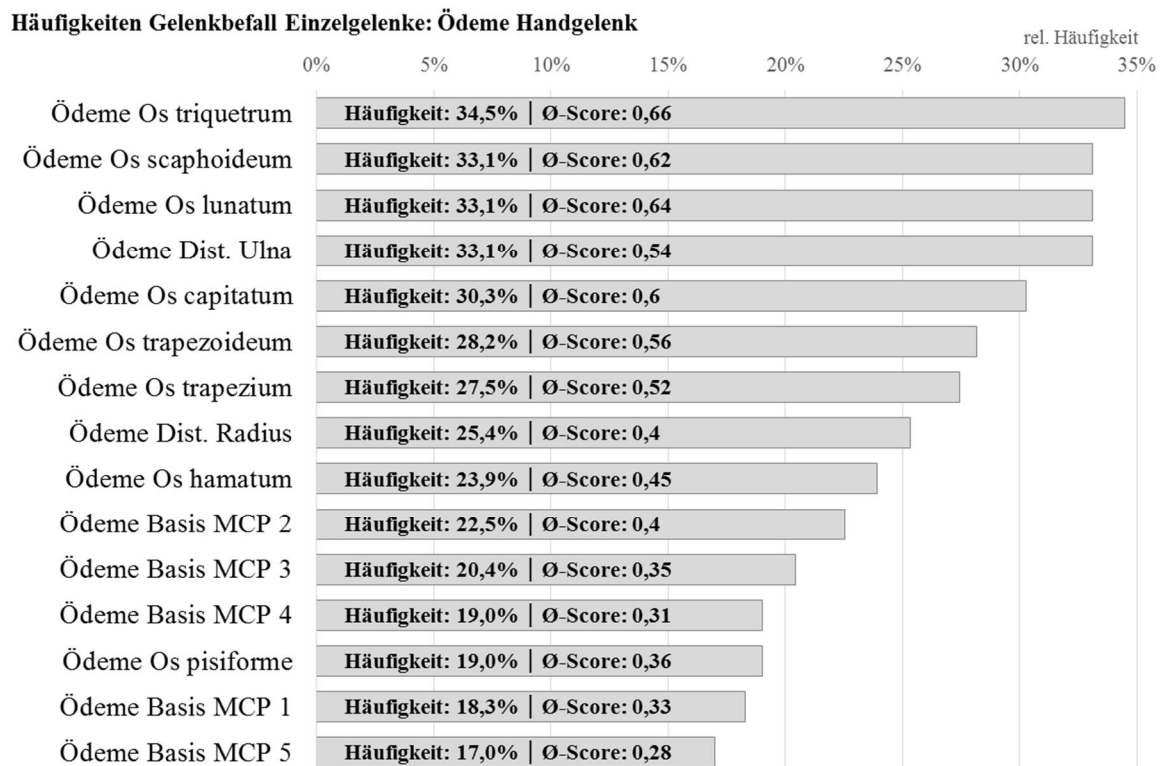


Abb. 30: Gelenkbefall Einzelgelenke für Ödeme Handgelenk zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=142; Basis MCP 5 n=141)

Dargestellt sind die Knochenmarködeme am Handgelenk. Zu sehen ist ein relativ gleichmäßiger Befall der Handwurzelknochen mit ähnlichen durchschnittlichen Scorehöhen. Die Basis der MCP-Gelenke ist seltener betroffen.

4.7.3 Pathologie Erosion

An den MCP-Gelenken waren mit einem größeren Abstand sowohl am häufigsten als auch am stärksten die proximalen Anteile der MCP-Gelenke 2 und 3 durch erosive Veränderungen betroffen (s. Abb. 31).

Häufigkeiten Gelenkbefall Einzelgelenke: Erosionen MCP

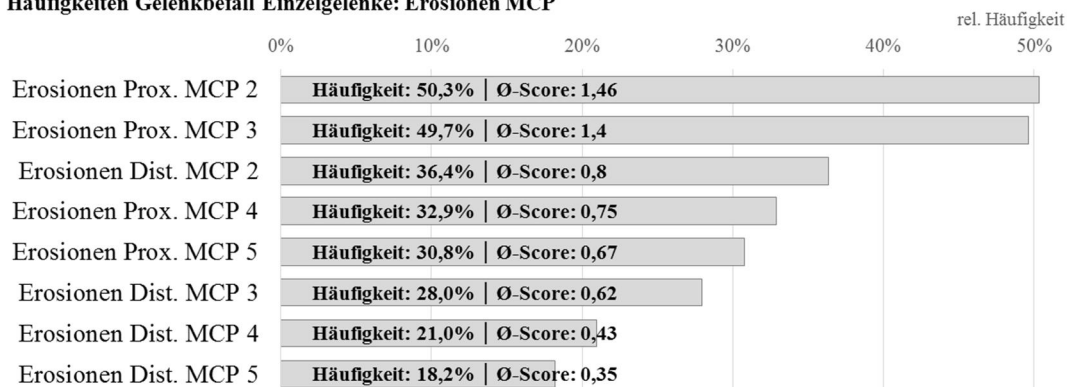


Abb. 31: Gelenkbefall Einzelgelenke für Erosion MCP zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=143)

In dieser Abbildung zeigt sich bezogen auf die Erosionslast, dass die proximalen Anteile der MCP-Gelenke 2 und 3 bei ca. 50% der Patienten erosiv verändert waren und dass dort auch die höchsten RAMRIS-Werte zu dokumentieren waren.

Die höchsten Werte bei den Erosionen zeigten sich im Handgelenk am Os triquetrum, am Os lunatum und am Os capitatum (s. Abb. 32). Dort waren auch insgesamt am häufigsten Erosionen zu finden (bei leicht über 50% bis 54% aller Patienten).

Häufigkeiten Gelenkbefall Einzelgelenke: Erosionen Handgelenk

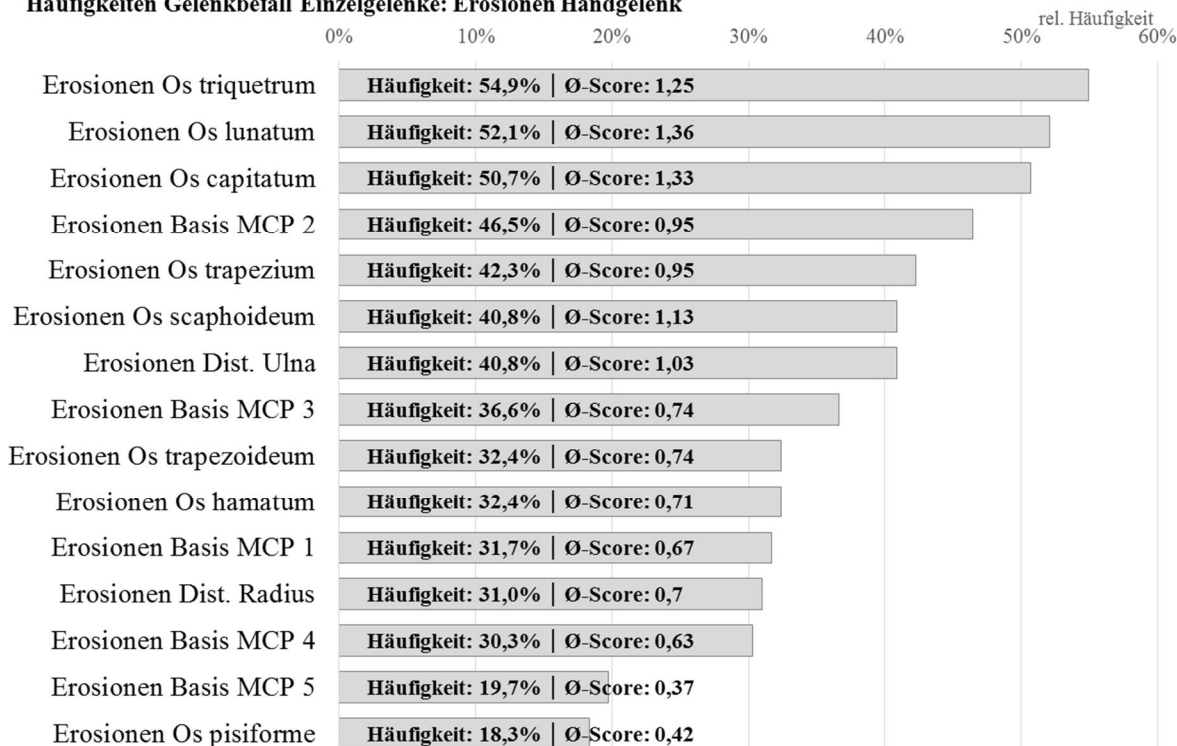


Abb. 32: Gelenkbefall Einzelgelenke für Erosion Handgelenk zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=142)

Bezüglich der Erosionen am Handgelenk waren die am häufigsten und auch die mit den höchsten Durchschnittsscores betroffenen Gelenke das Os triquetrum, das Os lunatum und das Os capitatum.

4.7.4 Gelenkbefall pathologieunabhängig: Häufigkeiten

In der Auswertung, welche Gelenke unabhängig von der jeweiligen Pathologie besonders bei Patienten mit RA betroffen sind (s. Abb. 33), fanden sich die häufigsten pathologischen Veränderungen an den MCP-Gelenken 2 und 3. Am seltensten war das Os pisiforme in den Krankheitsprozess einbezogen (23,9%). Die Befundanzahl sowie die Scorehöhe wurden hierbei nicht berücksichtigt.

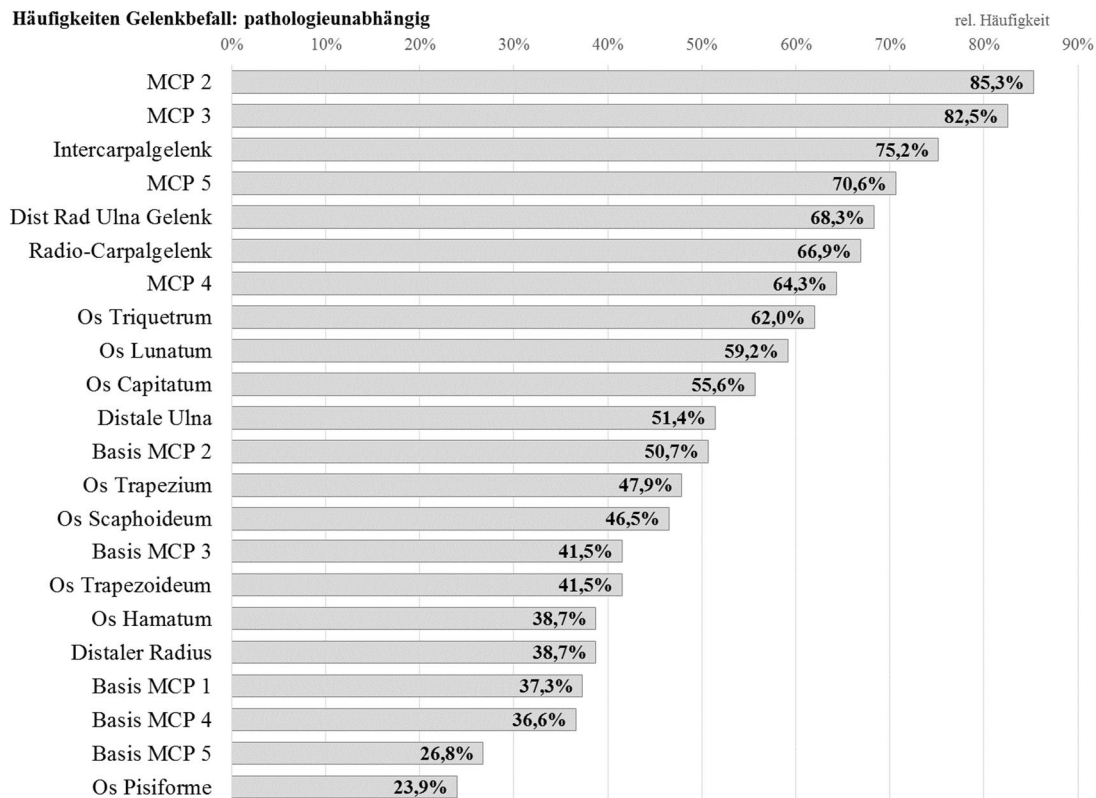


Abb. 33: Befall Gelenk(regionen) pathologieunabhängig zu T0 (n= 142; MCP n=143; Intercarpalgelenk n=141)

Die Darstellung zeigt ein Ranking der Gelenke nach dem Betroffenheitsgrad durch die Pathologien Synovialitis, Ödem oder Erosion zu T0 unabhängig vom Typ der Pathologie und auch unabhängig von der Befundanzahl oder dem Scorewert pro Patient. Es zeigte sich, dass die beiden häufigsten befallenen Regionen das MCP-Gelenk 2 und 3 waren, sowie die Intercarpalgelenken. Die Basis der Ossa metacarpalia waren hierbei deutlich seltener betroffen, ebenso wie das Os pisiforme.

4.8 RAMRIS-5

Nach Betrachtung der oben genannten Prädilektionsstellen wurde überprüft, ob es eine Möglichkeit zu einem vereinfachten RAMRIS, welcher weniger Gelenkregionen statt der ursprünglichen 23 Gelenke umfasst, gibt. Hierbei entschieden wir uns die MCP-Gelenke 2 bis 5 dem RAMRIS entsprechend für Erosionen, Knochenmarködeme und Synovialitis zu

bewerten. Zudem wurde das Handgelenk im Gesamten nur bezüglich des Auftretens von Synovialitis beurteilt.

Zwischen RAMRIS-5 und dem traditionellen RAMRIS ließen sich für alle Patienten (n=94) eine hohe Übereinstimmung zu Studienbeginn und nach 12 Monaten nachweisen. Der Korrelationskoeffizient r mit dem dazugehörigen p-Wert zeigte hier sowohl zu T0 mit $r=0,88$; $p<0,05$ als auch zu T4 ($r=0,83$; $p<0,05$) signifikante Werte.

Die höhere Anzahl an Studienteilnehmern (n=94) erklärt sich daraus, dass für diese Berechnungen auch Patienten in die Auswertung einfließen, die entweder aus dem eigentlichen Kollektiv ausgeschlossen waren, da CRP- oder DAS28- Werte fehlten, oder zum Teil auch erst nach Studienschluss gesehen worden waren.

4.9 MRT-Messungen der Füße

Neben den MRT-Messungen der Hände gab es auch 20 Patienten, bei denen die Füße bewertet und im Verlauf im MRT betrachtet wurden, 17 hiervon mit Daten zu T0 und T4 (Jahresdaten). Im Wesentlichen ist bei den untersuchten Füßen nach 12 Monaten auch ein ähnlicher Verlauf der einzelnen Parameter unter Therapie zu verzeichnen (s. Abb. 34). BSG und CRP nehmen ab, ebenso die RAMRIS-Werte für die Synovialitis und das Knochenmarködem.

Stärker noch als bei der Hand, verändert sich der Wert für die Erosion. Hier sahen wir einen Progress von einem durchschnittlichen Wert von 4,71 auf 5,0.

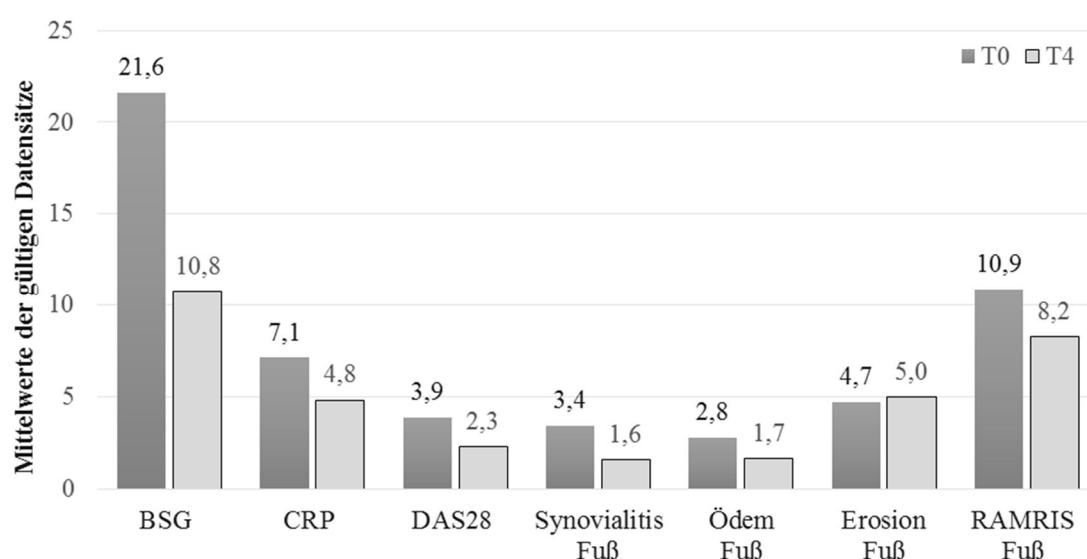


Abb. 34: Mittelwerte klinisch/laborchemischer Parameter und MRT-Scores bei RA am Fuß: Entwicklung im Studienzeitraum (T0, T4; n=17)

Analog zu den beschriebenen Verläufen an der Hand ist sowohl bei den klinischen/laborchemischen Parametern, als auch bei den radiologischen Scores ein Rückgang zu sehen. Der Erosionssubscore steigt im Mittelwert nach einem Jahr etwas an.

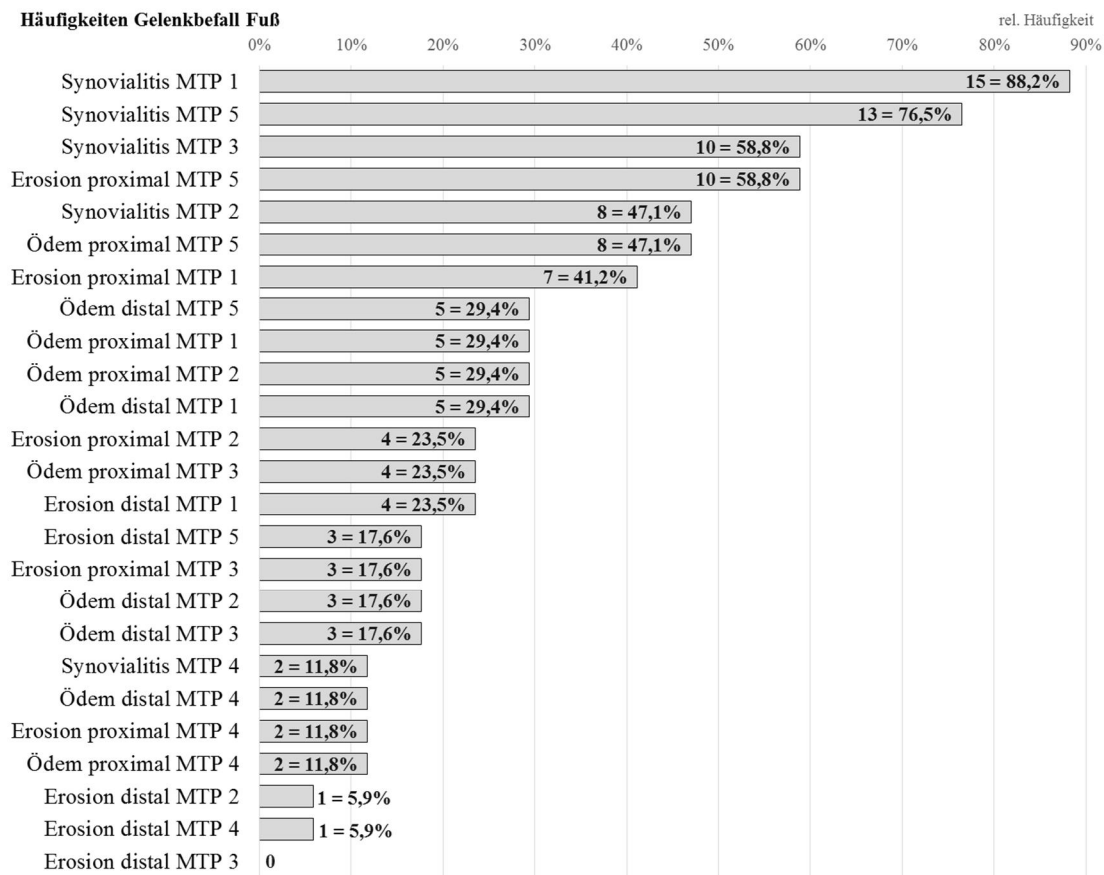


Abb. 35: Häufigkeit des Gelenkbefalls am Fuß zu T0 (n=17)

Diese Darstellung gibt den prozentualen Anteil der jeweiligen, betroffenen Gelenkregionen am Fuß zum Zeitpunkt T0 an. Mit großen Abstand sind vor allem Synovialitiden an den MTP-Gelenken 1 und 5 zu finden, ebenso sind Erosionen und Knochenmarködeme an den proximalen Anteilen dieser Gelenke gehäuft zu sehen.

Die Einzelgelenkanalyse für die Fußgelenke (s. Abb. 35) ergab, dass bei 15 von 17 Patienten am MTP-Gelenk 1 zum Zeitpunkt T0 Synovialitis gefunden werden konnte. Auch das MTP-Gelenk 5 wies bei 13 Patienten Synovialitis auf. Zudem ließen sich am proximalen MTP-Gelenk 5 die häufigsten Erosionen und Ödeme darstellen. In unserem kleinen Kollektiv war das MTP-Gelenk 4 am seltensten von einer pathologischen Veränderung betroffen.

4.10 Kombierter MRT-Hand- und Fuß-Score (n=26)

Ergänzend zu den oben stehenden Auswertungen wurden in Erweiterung der REMISSION^{PLUS} Studie noch weitere Patienten gesehen, welche ein Hand- und Fuß- MRT erhielten und zudem noch CCP-AK positiv waren und MTX als Dauermedikation einnahmen (n=26).

Ziel war die Untersuchung eines kombinierten Hand- und Fußscores.

Es ergab sich, dass Veränderungen dieses kombinierten MRT-Scores signifikant mit Änderungen des DAS28 nach 6 Monaten korrelierten ($r=0,82$; 95%-CI 0,633-0,916).

Es war zudem festzustellen, dass diese Korrelationen mit dem DAS28 signifikant besser waren als solche zum traditionellen RAMRIS (s. auch Abschnitt 4.4.1).

Nach 6 Monaten (T2) zeigten 11 der 26 untersuchten Patienten ein gutes oder moderates Therapieansprechen (nach EULAR-Kriterien).

Im Einzelnen verbesserte sich bei diesen 11 Patienten der Synovialitis-Subscore deutlich. An den MCP-Gelenken und an den Handgelenken sahen wir einen Rückgang des RAMRIS von durchschnittlich 2,5, am Fuß von ca. 3,5.

Der Knochenmarködem-Subscore verbesserte sich am Fuß (Rückgang des RAMRIS von 3,3) stärker als an der Hand (Rückgang des RAMRIS von 0,8) und dem Handgelenk (Anstieg von 0,5).

Im Mittelwert zeigte sich der Erosionssubscore für alle untersuchten Gelenksregionen ansteigend. Insgesamt entwickelten 5 Patienten neue Erosionen, wobei 3 dieser Erosionen an den Füßen lokalisiert waren.

5. Diskussion

In der hier ausgewerteten offenen, prospektiven und multizentrischen Kohortenstudie (REMISSION^{PLUS}) sollte geprüft werden, ob NF-MRT-Befunde der Hand (und in Ergänzung auch des Fußes) mit laborchemischen und klinischen Parametern korrelieren und ob der Einfluss und Effekt der medikamentösen Therapie mit der NF-MRT dargestellt werden kann.

In diesem Zusammenhang sollte mit dieser wissenschaftlichen Arbeit geprüft und bewertet werden, ob die NF-MRT als bildgebendes Verfahren im klinischen Alltag des Rheumatologen geeignet ist und in diagnostische und therapiestrategische Algorithmen implementiert werden kann.

Basierend auf den einleitenden Fragestellungen aus Abschnitt 3 wurden die folgenden expliziten Fragen formuliert. In den nachfolgenden Abschnitten der Diskussion werden diese dann systematisch beantwortet und diskutiert:

- **5.1. Wie ist das Patientenkollektiv als Ausgangssituation zu bewerten?**
- **5.2: Lässt sich mit der NF-MRT ein Therapieverlauf darstellen?**
- **5.3: Existieren Zusammenhänge zwischen MRT und Labor/DAS28?**
- **5.4: Ist subklinische Inflammation darstellbar (*silent progression*)?**
- **5.5: Wie verändern sich die einzelnen RAMRIS-Subscores unter Therapie?**
- **5.6: Welche Gelenke sind prädisponiert für Pathologien (Einzelgelenkanalyse)?**
- **5.7: Ist der RAMRIS für die Füße auch als Monitoring-Tool geeignet (kombinierter Hand/Fuß-Score)?**
- **5.8: Welche Kritikpunkte gibt es an der Studie und ihrem Design?**
- **5.9: Welche Rolle kann die MRT in Zukunft in der Rheumatologie einnehmen?**

5.1 Wie ist das Patientenkollektiv als Ausgangssituation zu bewerten?

Das Patientenkollektiv der REMISSION^{PLUS}-Studie ist in seiner Alters- und Geschlechterverteilung im Vergleich zu anderen epidemiologischen Daten (Symmons D, 2002; Doran et al. 2002b; Oliver und Silman 2009) repräsentativ. Es wird angenommen, dass Frauen zwei- bis dreimal häufiger an einer RA erkranken als Männer, was der Studienverteilung von 73% weiblichen Teilnehmern und 27% männlichen Probanden in etwa entspricht (Wiles et al. 1999). Das Durchschnittsalter von 59 Jahren spiegelt die Datenlage

mit Erkrankungsaltern von 55-70 wider (Symmons 2002; Doran et al. 2002b; Oliver und Silman 2009).

Die im Folgenden als Diskussionsgrundlage dienenden Studien anderer Arbeitsgruppen basierten auf Patientenkollektiven mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von bis zu 18 Monaten und einer durchschnittlichen Altersspanne zwischen 40 und 57,7 Jahren (Suter et al. 2011). Die demographische Verteilung und die Krankheitsdauer der REMISSION^{PLUS}-Studienteilnehmer sind demzufolge repräsentativ und ermöglichen auf diese Faktoren bezogen eine gute Vergleichbarkeit. Besonders ist hierbei hervorzuheben, dass mit einer großen Teilnehmerzahl von anfänglich 251 Patienten aus verschiedensten Ambulanzen in Deutschland eine breite Spanne an Patienten eingeschlossen werden konnte.

5.2 Lässt sich mit der NF-MRT ein Therapieverlauf darstellen?

Als kumulatives Ergebnis unserer Arbeit kann festgehalten werden, dass die Beurteilung eines Krankheitsverlaufes mit Hilfe der NF-MRT möglich ist. Es war uns möglich, bereits kleinste, entzündliche Veränderungen der Synovialis zu visualisieren und insbesondere auch diese Entwicklung semiquantitativ messbar zu machen. Der mittlere Synovialitis-Subscore ging im Studientherapieverlauf bei etwa drei von vier Patienten – meist leichtgradig – zurück (s. Abb. 18 in Abschnitt 4.3.1). Ähnliches galt auch für das Knochenmarködem. Hier zeigte sich im mittleren Subscore des untersuchten Kollektivs ein Rückgang von ca. 70% (s. Abb. 20 in Abschnitt 4.3.3). Beide Parameter waren im Gesamtkollektiv unter Neueinstellung oder Umstellung der antirheumatischen Therapie rückläufig. Dies wurde auch erwartet, da Synovialitis und Knochenmarködem beide zu den weichteilig-entzündlichen funktionellen Gelenkpathologien gehören. Veränderungen der Pathologie Erosion als Parameter für strukturelle Knochenschädigung (Schmidt et al. 2013) waren deutlich geringer, jedoch mit einem Rückgang von 36% ebenfalls messbar (s. Abb. 22).

Der RAMRIS zeigte als Summenscore über den Untersuchungszeitraum ebenso ein Änderungsverhalten (Rückgang von ca. 73%, s. Abb. 26), jedoch ist dieses vor allem durch die Variationen der oben genannten Subscores für Knochenmarködem und Synovialitis beeinflusst.

Verschiedenste wissenschaftliche Arbeiten stützen die These, dass die NF-MRT ein geeignetes bildgebendes Verfahren ist, um vor allem frühzeitig RA-typische Läsionen zu erkennen (Lindegaard et al. 2001; Savnik et al. 2001; Yoshioka et al. 2006). Hierdurch wird die Diagnose „frühe RA“ frühzeitig strukturell abgesichert, da das konventionelle Röntgenbild knöcherne Veränderungen erst nach 6-12 Monaten abbildet (McGonagle et al.

1999; Backhaus et al. 2002). Zudem kommt der MRT besonders in Kombination mit klinischen Parametern ein hoher Stellenwert zugute, wenn es um die Einschätzung der „Prognose des Krankheitsverlaufes“ (am Beispiel des Knochenmarködems in der MRT, (Benton et al. 2004)) und das frühe Erkennen minimaler Erosionen geht (Ostergaard et al. 2003; Dohn et al. 2007). Die spielt auch in der Frühdiagnostik eine entscheidende Rolle (vgl. Abschnitt 1.2.4.4).

Die in der MRT erkannten Erosionen sind per Computertomographie nachvollziehbare Erosionen und somit „echte Erosionen“ (Dohn et al. 2006; Dohn et al. 2007). Lediglich die Darstellbarkeit von Knochenmarködemen im NF-MRT ist etwas eingeschränkt. Hier bewirkt die niedrige Feldstärke der NF-MRT eine im Vergleich zum Hochfeld-MRT geringere Sensitivität, so dass die vollständige Abbildung dieser Pathologie nicht immer sicher erreicht werden kann (Ejbjerg et al. 2005a).

In der gleichen Studie konnte hingegen auch festgestellt werden, dass die NF-MRT in der Bewertung von Synovialitis und Erosion mit den Werten der Hochfeld-MRT signifikant korreliert ($r=0,92$; $p<0,05$ und $r=0,94$; $p<0,005$). Andere Studien lieferten ähnliche Ergebnisse (Schirmer et al. 2007; Taouli et al. 2004).

In Anlehnung an unsere Fragestellung untersuchten Schiff et al. die MRT als mögliches Instrument zum Therapiemonitoring. Bei ihrer Auswertung von 300 Patienten kamen sie zu dem Schluss, dass sich die Änderung der Medikation und deren Einfluss auf Parameter der Gelenkentzündung gut in der MRT erkennen lässt (Schiff et al. 2007). Diese retrospektive Auswertung der dokumentierten MRT-Bilder von Ambulanzpatienten adressierte lediglich die Fragestellung, ob Erosionen oder Ödeme darstellbar waren oder nicht. Eine Quantifizierung, wie sie in unserer REMISSION^{PLUS} Studie durch die semiquantitative Messung mit Hilfe des RAMRIS erfolgte, wurde dabei nicht vorgenommen.

Wir konnten in Abschnitt 4.3.8 sogar zeigen, dass es unterschiedliche Phasen im Symptommrückgang innerhalb eines Jahres gibt (gemessen mittels RAMRIS). So sind die gemessenen Veränderungen in den ersten drei Monaten nach Therapieneueinstellung oder Therapieumstellung im MRT signifikant am stärksten. Der RAMRIS-Summenscore verändert sich in unserer Auswertung im ersten Quartal ca. viermal schneller als während des weiteren Therapieverlaufes im Rest des Jahres.

Im Allgemeinen erwies sich das Scoring-System RAMRIS als sehr sensitiv für Veränderungen. Die Tatsache, dass bei unserer Auswertung keine Intrarater-Reliabilität berechnet werden konnte, ist ein Nachteil und eine Limitation der Studie. Der Grund hierfür lag in der zentrumsspezifischen Auswertungspraxis, da die MRT-Bilder häufig nur von einem

geschulten Arzt/Rheumatologen ausgewertet wurden. Aufgrund der regelhaften und intensiven Schulung der Untersucher im Rahmen der Initiative REMISSION^{PLUS} nehmen wir jedoch an, dass die Qualität der Bewertung ausreichend war und dass subjektive Einflüsse möglichst gering gehalten werden konnten. Die Vorgaben durch den RAMRIS waren hierbei sehr stringent. Zudem existieren Arbeiten, die gezeigt haben, dass der RAMRIS per se eine sehr hohe Inter- und Intrarater-Reliabilität hat: Haavardsholm et al. (Haavardsholm et al. 2005) zeigten für beide Werte Korrelationskoeffizienten von 0,9 und höher, sowohl zur Erstmessung als auch für die vorgenommenen Follow-up-Messungen.

5.3 Existieren Zusammenhänge zwischen MRT und Labor/DAS28?

Unser Fokus lag in den Auswertungen unter anderem auf der Korrelation von MRT-Alterationen und den Veränderungen bei den Werten für DAS28, CRP und BSG zu definierten Zeitpunkten. Auffällig erschien uns, dass zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung nur geringe Zusammenhänge zwischen diesen Parametern zu finden waren. So waren zwar leichte (statistisch signifikante) Zusammenhänge zwischen dem DAS28 und der Synovialitis an MCP- und Handgelenken zu beobachten, sowie eine Korrelation zwischen CRP und RAMRIS vom Handgelenk (s. Tabelle 8) aber alle beobachteten Korrelationswerte lagen noch unterhalb von 0,4. In der Untersuchung von Korrelationen dieser Parameter nach einem Jahr (zu T4) waren keine nennenswerten Zusammenhänge mehr festzustellen (s. Tabelle 9), hier traten keine Korrelationspaare mit Werten von mehr als 0,3 auf.

Dennoch konnten einige Auffälligkeiten festgestellt werden. Die Untersuchung von Korrelationen zwischen den Veränderungswerten (Differenzen der jeweiligen Parameterwerte zu T0 und T4) lieferte die folgenden Ergebnisse (s. Tabelle 10): bei den Handgelenk-Subscores fanden wir Zusammenhänge mit DAS28 und CRP (DAS28 und Erosion $r=0,37$; DAS28 und Synovialitis $r=0,38$; CRP mit Erosion $r=0,41$; CRP und Ödem $r=0,37$). Insbesondere zeigt sich ein möglicher systematischer Zusammenhang mit dem RAMRIS als Summenscore am Handgelenk durch erhöhte Korrelationskoeffizienten (RAMRIS und CRP $r=0,45$ bzw. RAMRIS und DAS28 $r=0,44$). Auch der Gesamtscore korrelierte mit dem CRP ($r=0,46$) und dem DAS28 ($r=0,37$).

Wie können wir die nicht signifikanten Korrelationen erklären, insbesondere zu den Messpunkten T0 und T4?

Einflussgrößen beim DAS28 sind neben den Akute-Phase Parametern (Harrison 2015) u.a. auch das Patientenurteil, welches stark vom unspezifischen aktuellen Empfinden des

Patienten abhängt. Dies ist teilweise subjektiv. Änderungen bei diesem Teilparameter haben relevanten Einfluss auf den DAS per se.

Auch der Einsatz von begleitenden Kortikosteroiden als überbrückende Therapie könnte diese Diskrepanz erklären. Es können daher Fälle eintreten, in denen eine Besserung klinisch und serologisch schon eingetreten ist, aber das MRT-Bild „hinterher hinkt“ (vgl. Pongratz 2016). Ein solches Phänomen erklärt auch die Situation, wenn konventionelle DMARDs zwar ihre volle Wirkung im Allgemeinen erst nach ca. 3 Monaten entfalten aber dennoch viele Patienten bereits Besserung bei BSG und CRP erfahren haben.

In der Literatur sind Zusammenhänge zwischen Labormarkern, DAS28 und radiologischem Outcome beschrieben. So wird das CRP – als laborchemisches Äquivalent der Synovialitis (McGonagle 2010) – zusammen mit dem CCP und dem RF als prädiktiv für Erosionen, beziehungsweise für einen destruktiven Verlauf betrachtet (Machold et al. 2007; Palosaari et al. 2006). Weiterhin ist mit Hilfe von Mikro-CT-Untersuchungen eine Korrelation zwischen DAS28 und CRP mit erosiven Oberflächenveränderungen nachgewiesen worden (Stach et al. 2010). Jedoch geben diese Studien eher Hinweise auf die prädiktive Funktion der Parameter. Eine Einordnung bezüglich einer direkten Korrelation von gelenkbezogenen Pathologien und Labor oder Klinik wird nicht vorgenommen und widerspricht somit nicht unseren Ergebnissen.

Eine Korrelation zwischen den Differenzen einzelner Parameter konnte – wenn auch nur geringgradig – beobachtet werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Höhen der einzelnen Messwerte zu einem Zeitpunkt sehr variabel und hauptsächlich patienten-/krankheitsspezifisch sind. Die Tendenz zur Veränderung der Parameter unter Therapieneueinstellung/-umstellung könnte jedoch durchaus einen Zusammenhang zeigen. In der Berechnung mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen konnte zudem festgehalten werden, dass die dargestellten Werte in ihrem Auftreten nicht zufällig sind.

In diesem Kontext wäre zu diskutieren, ob nicht genau die oben beschriebene fehlende Korrelation der Messwerte zu T0 und T4 den Zugewinn dieses modernen bildgebenden Verfahrens unterstreicht. Immerhin scheint die Darstellung des aktuellen Entzündungsgeschehens durch die MRT zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt das gesamte Krankheitsbild zu komplettieren und besser zu reflektieren. Eine Einstufung des Krankheitsstandes durch patientenbezogene Scores wie den DAS28 sowie durch

laborchemische Parameter spiegelt nur in Teilen den Ist-Zustand bzw. den Progress oder die Besserung der Erkrankung wider. Ein solcher Ansatz könnte sogar dazu führen, dass gar nicht der reelle, objektive Befund dokumentiert wird.

Im Folgenden wird dieser Zugewinn bei klinisch stabilen aber radiologisch in Progress befindlichen Patienten genauer evaluiert.

5.4 Ist subklinische Inflammation darstellbar (*silent progression*)?

Wie in Abschnitt 4.5 beschrieben, wurde bei 34 der 80 Patienten aus der REMISSION^{PLUS}-Studienkohorte zu T4 eine – durch die EULAR-Kriterien definierte – Remission erreicht. Jedoch ergab sich bei weiterer Betrachtung bei knapp einem Viertel dieser Patienten (in Remission) trotzdem ein Fortschreiten des RAMRIS oder seiner Subscores und somit ein radiologischer Progress (s. Abb. 26). Betrachtet man die Summen der jeweiligen (MCP- und Handgelenk-) Subscores pro Pathologie, so haben – bezogen auf die Erosionslast – sogar 41,2% der 34 Patienten in klinischer Remission einen radiologischen Progress, 14,7% einen Progress des Ödems und 17,6% ein Fortschreiten der Synovialitis (s. Abb. 26 in Abschnitt 4.5).

Eine solche Entwicklung deutet auf eine subklinische Inflammation in den Gelenken hin, welche in der Literatur auch als *silent progression* beschrieben wird.

Pathophysiologisch wird diskutiert, ob bei Patienten mit inaktiver RA trotz Remission weiterhin ein Knochen- und Knorpelabbau stattfindet. In vergleichenden Untersuchungen konnte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe herausgefunden werden, dass genau diese Patienten auch weiterhin einen Nachweis von Knochenresorptionsprodukten wie Pyridinolin, Desoxypyridinolin und Telopeptiden im Urin haben (Molenaar et al. 2000; Garnero et al. 2002).

In Kombination von Ultraschall und Hochfeld-MRT betrachteten Brown et al. ein Kollektiv von 90 Patienten in klinischer Remission über einen Zeitraum von 12 Monaten (Brown et al. 2008). Die zugrundeliegende Fragestellung nach radiologischer Progression konnte wegen der Verwendung sensitiver bildgebender Verfahren sehr gut beantwortet werden. Die Ergebnisse zeigten im MRT bei nahezu allen Patienten eine persistierende Synovialitis (92,6%) und Knochenmarködeme (46%) (Brown et al. 2006). Interessanterweise konnten bei Brown et al. sogar in klinisch asymptomatischen Gelenken in der MRT bei 96% der Patienten beginnende Synovialitiden und bei 46% Knochenmarködeme festgestellt werden.

Auch die Ultraschall-Ergebnisse dieser Studiengruppe belegten ähnliches. Im Verlauf wurde erfasst, dass 17 Patienten einen signifikanten erosiven Progress hatten. Interessanterweise war

dieser Progress unter anderem sowohl mit einer im Ultraschall detektierten Synovialis-Hypertrophie (*Odds Ratio*= 2,31; $p= 0,032$) als auch mit im MRT erkannter Synovialitis (*Odds Ratio*= 2,98; $p=0,002$) assoziiert. Silent progression beinhaltet hier also sowohl den bisher nicht erkannten strukturellen Defekt als auch die subklinische Entzündung, beides trotz klinischer Remission (DAS28 assoziiert). Diese Erkenntnis wird auch von unseren Ergebnissen bestätigt.

Molenaar et al. (Molenaar et al. 2004) untersuchten ebenfalls die Frage nach radiologischem Progress bei klinischer Remission in einer Studie mit 95 Patienten, die alle seit zwei oder mehr Jahren in klinischer Remission (analoge Definition über den DAS28) waren. In diesem Kollektiv konnte mit Hilfe des Sharp-Scores für konventionelles Röntgen bei 7% der Patienten trotz äußerlich stabilem Krankheitszustand ein radiologischer Progress gefunden werden. Verglichen mit unseren Ergebnissen konnten wir prozentual deutlich mehr Patienten identifizieren, die ein radiologisches Fortschreiten zeigten oder noch MR-morphologisch entzündliche Areale aufwiesen. Beurteilt der Sharp-Score lediglich den erosiven Verlauf im konventionellen Röntgen, so kann der RAMRIS auch Pathologien wie Synovialitis und Ödeme erfassen. In unserer Kohorte ($n=34$) für diese Fragestellung sahen wir bei 6 Patienten subklinische Inflammation in Form von Synovialitis und bei 5 Patienten zunehmende Knochenmarködeme, trotz Remissionsstatus.

Ein zweiter Grund für den höheren prozentualen Anteil an „*silent-progression*“ Patienten in unserer Erhebung waren vermutlich die Einschlusskriterien. Alle unsere Patienten erhielten eine Therapieumstellung und starteten mit durchschnittlich pathologischen, ergo erhöhten DAS28- und entzündlichen Laborwerten. Molenaar et al. schlossen hingegen Patienten ein, die sich bereits in klinischer Remission befanden. Unter ihren Patienten gab es eine Gruppe von „exazerbierten“ Patienten, welche eine Anpassung ihrer DMARD-Therapie während der Studien-Phase bekamen. Diese Gruppe scheint vergleichbar mit unserem Patientenkollektiv zu sein, sodass der dortige Anteil von 23% der Patienten mit radiologischem Progress eher unseren Ergebnissen entspricht. Auch sonographische Untersuchungen an Patienten in klinischer Remission belegen die Existenz von subklinischer Inflammation (Spinella et al. 2011). Die Existenz von entzündlichen Korrelaten im Status der Remission ist somit nach unserer Interpretation wahrscheinlich der Schlüssel zur Erklärung des Phänomens *silent progression*.

Unsere Ergebnisse stoßen die Diskussion an, ob das Therapieziel klinische Remission für sich allein als ausreichend angesehen werden kann. In den aktuellen EULAR-Empfehlungen (Smolen et al. 2010) zur Therapie der RA wird beschrieben, dass ein Rückgang des DAS28

alleine als Therapieziel nicht ausreicht. Vielmehr wird ein DAS28 in Remission verlangt. Vor dem Hintergrund der von uns beobachteten MRT-morphologischen Progredienz der Erosionslast bei ca. 41% der Patienten in Remission (gemäß EULAR-Kriterien) würden wir nunmehr aus unserer Sicht den Begriff der „Remission“ stärker eingrenzen wollen. Zusätzlich zur klinischen Verbesserung (z.B. gemessen über den DAS28) sollte ggf. auch eine radiologische Verbesserung vorliegen, sei es sonographisch oder MRT-morphologisch. In wieweit sich dadurch eine Therapieeskalation oder eben eine veränderte De-Eskalation bzw. Therapiestratifizierung ableiten lässt, ist derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen und klinischen Diskussion („*tapering down*“) (Fautrel et al. 2015; Verschueren et al. 2008).

Wenn man die Ergebnisse unserer Hand/Fuß-MRT-Protokolle (Sewerin 2014) in diese Diskussion mit einbezieht, kann ein weiterer Zugewinn für die Beurteilung von *silent progression* ein MR-Scoring der Füße sein. In 11 von 11 Fuß-MRT Untersuchungen wurde trotz des Stadiums der Remission mittels MRT-Scoring eine weiterhin entzündliche Aktivität nachgewiesen. Eine Beurteilung von subklinischer Aktivität sollte demnach im optimalen Fall mit modernen bildgebenden Verfahren sowohl an Händen als auch an Füßen erfolgen (Sewerin 2014). Diese Ergebnisse können dann mit in das Therapiemanagement des betroffenen Patienten inkludiert werden.

5.5 Wie verändern sich die einzelnen RAMRIS-Subscores unter Therapie?

5.5.1 Synovialitis

In der Betrachtung der einzelnen Subscores fiel auf, dass die Synovialitis unter Therapie bedeutend zurückging. Der Score für die MCP-Gelenke zeigte hier einen deutlich größeren Rückgang als der am Handgelenk (HG). Insgesamt zeigten 3 von 4 Patienten eine regrediente Synovialitis, viele auch einhergehend mit einem DAS28 Rückgang (s. Absatz 4.3.1).

Für die Bewertung des Krankheitsverlaufes eines RA-Patienten ist die Darstellung der Synovialitis und ihrer Entwicklung (Rückgang oder Progress) wichtig, wenn nicht eklatant. In unseren Ergebnissen gibt es Anzeichen dafür, dass die Synovialitis mit der Entwicklung von Erosionen in einem pathogenetischen Zusammenhang steht. Aus Tabelle 12 in Abschnitt 4.6.1 geht hervor, dass sich in 15 Fällen zu T4 eine Erosion entwickelte, obwohl zu T0 noch keine Erosion vorlag, jedoch eine Synovialitis. Dies deckt sich mit einer Studie, die bereits in den 80er Jahren einen Zusammenhang zwischen klinisch erfasster Synovialitis und konventionell radiologischem Progress beschrieb (Ingeman-Nielsen et al. 1983). Andere Studien betrachten

diesen Zusammenhang ebenfalls als erwiesen (Ostergaard et al. 1999; Savnik et al. 2002; Conaghan et al. 2003). Besonders interessant sind hierbei die Ergebnisse von Conaghan et al. (Conaghan et al. 2003), denn sie konnten in ihrem Kollektiv von 40 Patienten mit früher therapienaiver RA feststellen, dass Synovialitis mit dem Auftreten von Erosionen korreliert ($r=0,42$). Zudem konnten sie keine Erosion detektieren bei der zuvor keine Synovialitis vorlag.

Hetland et al. beobachteten in der CIMESTRA-Studie eine Verlangsamung des erosiven Prozesses, wenn RA-Patienten mit MTX-Dauertheapie durch zusätzliche intraartikuläre Glukokortikoide eine gezielte Therapie gegen die Synovialitis erhielten (Hetland et al. 2010a). In unserer Auswertung der NF-MRT Befunde fanden wir hingegen auch Gelenke, die ohne eine entzündliche Veränderung der Gelenksschleimhaut zu T0 später eine Gelenkdestruktion zu T4 hatten. In diesem Zusammenhang sollten daher auch die Ergebnisse zweier Arbeitsgruppen genannt werden, welche keinen Zusammenhang dieser Pathologien erkennen konnten und daraus schlossen, dass die Pathogenese von Synovialitis und Erosion nicht zwingend direkt zusammenhängen muss (Mulherin et al. 1996; Kirwan 1997). Jedoch sind in den oben aufgeführten aktuelleren Studien solche Ergebnisse nicht mehr beschrieben.

Wie auch schon in Abschnitt 5.4 beschrieben, beobachteten Brown et al. (Brown et al. 2006) sogar das Auftreten von Synovialitis in asymptomatischen Gelenken bei RA-Patienten. Zusammenfassend unterstreicht dies den Zugewinn durch MRT-Untersuchungen (oder auch der hochauflösenden Sonographie) sowie die Annahme, dass in regelmäßigen Abständen auch bei klinischer Beschwerdefreiheit Verlaufskontrollen durchgeführt werden sollten.

5.5.2 Knochenmarködem

Noch stärker als der Synovialitis wird dem Knochenmarködem die Bedeutung einer „Prä-Erosion“ – sprich der Vorstufe zu einer Erosion – zugesprochen.

In diesem Kontext konnte in unserer untersuchten Kohorte nachgewiesen werden, dass es bei RA-Patienten Gelenke gibt, bei denen sich im Verlauf aus einem Ödem eine Erosion entwickelt ($n=21$). Jedoch ist der Anteil derjenigen Patienten, die eine erosive Entwicklung ohne vorheriges Ödem erfuhren noch deutlich größer ($n=108$) (s. Abschnitt 4.6.2 und insbesondere Tabelle 13). Fraglich ist hier, ob die NF-MRT alle Knochenmarködeme zu T0 erfassen konnte. Wie bereits weiter oben erläutert (s. Abschnitt 1.2.4.2) ist bekannt, dass die NF-MRT im Vergleich zur Hochfeld-MRT Ödeme nicht vollständig abbildet (Ejbjerg et al. 2005a).

Trotz der beschriebenen Einschränkungen sind wir der Ansicht, dass unsere Studienergebnisse den prädiktiven Wert des Knochenmarködems unterstreichen. Unterstützend gibt es in der Literatur verschiedenste Studienergebnisse, die gezielt diese Fragestellung behandeln und die Verbindung zwischen Ödem und Erosion aufzeigen konnten (Sudol-Szopinska et al. 2013; Gandjbakhch et al. 2011a; Boyesen et al. 2011; Haavardsholm et al. 2008; Hetland et al. 2009; Savnik et al. 2002). Zusammen mit der oben diskutierten Synovialitis wurde über einen Zeitraum von drei Jahren erfasst, dass Knochenmarködeme unabhängige Prädiktoren eines radiologischen Progresses sind (Boyesen et al. 2011). Sogar über ein Untersuchungsintervall von sechs Jahren ist es möglich, Aussagen über den erosiven Verlauf bei RA zu treffen (McQueen et al. 2003) wenn Knochenmarködeme in der MRT zu Beginn bzw. vor Therapie vorliegen.

Haavardsholm et al. konnten ebenfalls in einem unserer Studie sehr ähnlichen, jedoch alters- und geschlechtsadjustierten Patientenkollektiv, eine signifikante Korrelation zwischen Ödemen zu T0 und Erosionen zu T4 im MRT nachweisen ($r=0,35$; $p=0,001$).

Hinsichtlich des pathophysiologischen Zusammenhangs dieser beiden Parameter wurde herausgefunden, dass Patienten mit Knochenmarködemen immunhistochemisch eine signifikant höhere Anzahl an Osteoklasten aufweisen. Diese hohe Anzahl korrelierte zudem mit einer erhöhten Expression von RANK-Liganden in denjenigen Zellen, welche für die Aktivierung von Osteoklasten eine Rolle spielen (Dalbeth et al. 2009; Momeni und Brindle 2009). Beide Faktoren erklären das erhöhte Risiko von Knochendestruktion bzw. Erosion bei RA-Patienten mit Knochenmarködemen.

Duer-Jensen et al. bearbeiteten ebenso die Fragestellung, ob Knochenmarködeme das Auftreten von RA vorhersagen können. Hier wurde festgestellt, dass im MRT erkannte Ödeme in Handgelenk oder MTP-Gelenken unter Berücksichtigung von Morgensteifigkeit, klinischen Zeichen einer Arthritis und RF-Serologie mit einer Sensitivität von 82% die Entwicklung einer RA vorhersagen können (Duer-Jensen et al. 2011). Dies stützt auch die Aussage der Arbeitsgruppe um Olech et al. (Olech et al. 2010), die das im NF-MRT diagnostizierte Ödem als sehr spezifisch (82,5%) für RA identifizierten (im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe).

5.5.3 Erosion

Bei der MRT-Pathologie Erosion zeigte die Gegenüberstellung der Mittelwerte von T0 und T4 nur eine leichte Verringerung des RAMRIS (s. Tabelle 6 in Abschnitt 0).

In der Betrachtung der Einzelverläufe konnten wir konstatieren, dass es bei 36,3% aller Patienten zu einem Rückgang der Erosionslast kam, bei fast allen Patienten auch einhergehend mit einer Verbesserung des DAS28. Die meisten der Rückgänge des Erosions-Scoring waren geringgradig, mit einem durchschnittlichen Rückgang des Scores von weniger als 12 Punkten (bei einem Maximalwert von 230 Punkten). Bei 11,3% der Patienten fanden sich aber auch Rückgänge zwischen 24 und 56 Punkten (s. Abschnitt 0). In der weiterführenden Literatur ist ein Rückgang von Erosionen unter Therapie immer wieder beschrieben worden (Moller et al. 2009; van der Linden Michael PM et al. 2010; Sharp et al. 2003; Stach et al. 2010; Finzel et al. 2011b). Verschiedene Arbeitsgruppen fanden in ihren Kollektiven Prozentsätze zwischen 1,8% und 10,7%, bezogen auf Patienten, deren erosive Veränderungen im konventionellen Röntgen als rückläufig bewertet wurde (Ideguchi et al. 2006; van der Linden Michael PM et al. 2010; Sharp et al. 2003). Der in unserer Arbeit erfasste prozentuale Anteil an rückläufigen Erosionen war hingegen vergleichsweise hoch, was mutmaßlich an der sensitiveren Erfassung von Erosionen mit der MRT erklärt werden könnte. Bei 94% (80 von 85) unserer Patienten, die im konventionellen Röntgen nicht erosiv waren, konnten durch unsere Auswertung in der MRT Erosionen gefunden werden (gewertet wurde ein Erosionsscore ≥ 1). Zu Studienbeginn waren in unserer Kohorte MRT-morphologisch bereits im Mittel ca. sechs Erosionen zu finden. Dies unterstreicht die hohe Sensitivität der MRT bezogen auf die Detektion von Früh-Erosionen. Diese Erkenntnisse werden in der Literatur durch Daten von hochauflösenden peripheren quantitativen CT-Messungen (HR-pQCT) unterstützt (Finzel et al. 2013). Dieses Verfahren ermöglicht die Visualisierung von Knochenarchitektur und Knochenmikrostruktur. Bezogen auf die Arthrosonographie gab es hohe Korrelationen zwischen den beiden Verfahren ($r=0,463$; $p<0,00001$) (Finzel S. et al 2011a). In weiteren Studien wurden dann auch signifikante Korrelationen zwischen HR-pQCT und der MRT ermittelt (Albrecht et al. 2012). Finzel et al. (Finzel et al. 2013) beschreiben mittels HR-pQCT auch „Heilungsprozesse“ von Erosionen unter Therapie, welche langsam ablaufen und teilweise auch nach einem Jahr noch nicht abgeschlossen sind.

Die Patienten unserer REMISSION^{PLUS} Kohorte zeigten überwiegend geringe Erosionsscores (s. Tabelle 6). Das 75%-Quartil zu T0 lag für die MCP-Gelenke bei 8 (von theoretischem Maximalwert 80) und für das Handgelenk bei 17,5 (theoretischer Maximalwert 150). Dieses Ergebnis ist möglicherweise darin begründet, dass über die Hälfte der Patienten eine Krankheitsdauer weniger als 24 Monate aufwies, ein Viertel sogar weniger als 6 Monate.

Die breite Bewertungsspanne der Erosion im RAMRIS könnte ebenso hinweisend sein für eine hohe Aufdeckung von „Heilungstendenzen von Erosionen“. Im Gegensatz zu Synovialitis und Ödem, die in ein Spektrum von 0-3 Punkten eingeschätzt werden mussten, beträgt die Spanne bei der Erosion 0-10 Punkte. In unserer Auswertung sind wir nach dem reinen Zahlenwert gegangen, ohne eine Gewichtung vorzunehmen. Daher führen auch schon eine kleine – eventuell subjektive – Veränderungen an dem Gelenk zu einem Rückgang des Scores. Wie bereits oben beschrieben, war bei einem Großteil unserer Patienten mit „Heilungsphänomen“ in der MRT der Score-Rückgang nur gering.

Ergänzend soll erwähnt werden, dass es auch Aussagen zum Thema „Untersucherabhängigkeit“ bei der Einschätzung der „Heilung von Erosionen“ gibt (Sharp et al. 2003). Diese formulieren eine gute Übereinstimmung zwischen den RAMRIS-Bewertungen und erfassten, dass ein Rückgang von Erosionen in den meisten Fällen auch von unterschiedlichen Untersuchern als ein solcher erkannt wurde.

5.6 Welche Gelenke sind prädisponiert für Pathologien (Einzelgelenkanalyse)?

Die Auswertungsanalyse von Einzelgelenken zu Studienbeginn (T0) in den Abschnitten 4.7 und 4.9 zeigen im Hand- als auch im Fuß-MRT, dass die Gelenkbetroffenheit mit RA für die verschiedenen Pathologien sehr unterschiedlich ist. Während manche Gelenkregionen selten betroffen waren, konnte für andere Regionen beim Großteil aller Patienten mindestens eine der Pathologien diagnostiziert werden.

Wie in Abb. 31 und Abb. 32 (in Abschnitt 4.7.3) erkennbar, konnten Erosionen am häufigsten und in mehr als 50% aller Fälle am Os triquetrum und Os lunatum sowie am Os capitatum und an den proximalen MCP 2 und 3 nachgewiesen werden. Danach folgen mit circa 40% das proximale MCP-Gelenk 3, die Basis des MCP 2, das Os trapezium sowie das Os scaphoideum und die distale Ulna. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Ostergaard (Ostergaard et al. 2011), welche in einem ähnlich großen Patientenkollektiv – mit der Hochfeld-MRT als bildgebendem Verfahren – vor allem das Os capitatum, die Ulna, Os lunatum und triquetrum sowie das Scaphoid am häufigsten involviert sahen. An den MCP-Gelenken detektierten sie vor allem an den MCP-Gelenken 2 und 3 Erosionen, was sich mit anderen Angaben der Literatur für RA gut deckt (Stach et al. 2010, Landewe et al. 2011).

Vergleicht man in unseren MRT-Analysen die Hauptlokalisationen des Auftretens von Erosionen mit denen des Knochenmarködems, so zeigt sich, dass die häufigsten

Gelenkregionen für Ödeme im Wesentlichen und nur mit geringen Abweichungen den am häufigsten erosiv veränderten Gelenken (vgl. Tabellen in Abschnitten 4.7.2 und 4.7.3) entsprechen. Vor dem Hintergrund der zuvor in 5.5.2 diskutierten Bedeutung des Ödems als Präerosion war dies zu erwarten, da Gelenke, an denen sich vermehrt Knochenmarködeme entwickeln, prinzipiell auch für den erosiven Progress anfälliger sind.

Synovialitis trat in der MRT bis auf eine Ausnahme (MCP 4) an allen beobachteten Gelenkregionen in mehr als zwei von drei Fällen ($> 66\%$) auf, besonders häufig am MCP-Gelenk 2 (ca. 80%) und an den Intercarpalgelenken (s. Tabellen in Abschnitt 4.7.1). Bei aktiver RA scheint eine Synovialitis also gerade vor Therapiebeginn bzw. Therapieumstellung die häufigste Pathologie zu sein (funktioneller Parameter).

In Zusammenschau aller untersuchten Pathologien (Synovialitis, Knochenmarködem und Erosion) zeigten die MCP-Gelenke 2 und 3 mit jeweils über 80% am häufigsten pathologische MRT-Veränderungen bei Patienten mit RA (s. Abb. 33 in Abschnitt 4.7.4). Im Gegensatz dazu waren das Os pisiforme und die Basen der MCP-Gelenke 5, 4 und 1 am seltensten betroffen. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus der Literatur (Landewe et al. 2011), sodass die für den RAMRIS gewählten Gelenke im Score ihre Berechtigung haben und dass in der Zukunft sogenannte Surrogat-Gelenke für die schnellere Auswertung von MRT-Bildern eine Rolle spielen könnten (vergleichbar mit den sogenannten „Wetterecken“ des konventionellen Röntgen).

Dieser Grundidee von Surrogat-Gelenken folgend, wurde von unserer REMISSION^{PLUS}-Arbeitsgruppe der „RAMRIS-5“ Score entwickelt (Schleich et al. 2015a). Hier wurden die MCP-Gelenke 2-5 unseres Patientenkollektivs für Erosionen, Knochenmarködeme und Synovialitis analog zum RAMRIS bewertet. Für das Handgelenk fand nur eine zusammengefasste Bewertung (aller Teilgelenke) bezogen auf die Synovialitis statt. Insgesamt wurden also nur 5 statt der bisher 23 Gelenke des klassischen RAMRIS bewertet.

Zwischen RAMRIS-5 und dem traditionellen RAMRIS ließen sich für alle Patienten hohe Korrelationen ($r=0,88$; $p<0,05$) zu Studienbeginn und nach 12 Monaten ($r=0,83$; $p<0,05$) nachweisen. Dieses vereinfachte MRT-Bewertungsmaß führt einerseits zu einem signifikanten Zeitgewinn, könnte andererseits aber auch zukünftig als übersichtliches Bewertungs- und Vergleichswerkzeug für Follow-Up-Untersuchungen im klinischen Alltag dienen. Dies erfolgt bereits durch die Anwendung des US 7-Scores im Rahmen des Sonographie-Therapie-monitorings bei RA (Backhaus et al. 2009).

In der Literatur finden sich auch andere Arbeitsgruppen, die vereinfachte MRT-Scores entwickelt haben, wie z.B. der SAMIS (*Simplified Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score*) (Cyteval et al. 2010). Er zeigt in Studien eine gute Vergleichbarkeit mit dem RAMRIS, Vergleiche mit dem RAMRIS-5 existieren noch nicht.

5.7 Ist der RAMRIS für die Füße auch als Monitoring-Tool geeignet (kombinierter Hand/Fuß-Score)?

Auch für die Beurteilung des Fußes zeigte sich der RAMRIS – wie im Abschnitt 4.9 beschrieben – in unseren Untersuchungen veränderungssensitiv. Für die Analyse des RAMRIS der Vorfuß-Gelenke konnte bereits eine exzellente Inter- und Intrareader-Reliabilität gezeigt werden (Baan et al. 2011). Die höchsten Synovialitis-Scoringwerte wurden in unserer Auswertung an den MTP-Gelenken 1 und 5 gefunden. Knochenmarködeme wurden am häufigsten am proximalen MTP-Gelenk 1 gefunden und waren distal gleichmäßig verteilt auf alle Gelenke. Erosionen lokalisierten sich vor allem an den proximalen Gelenkflächen (vgl. mit Baan et al. 2011).

Buchbender et al. (Buchbender et al. 2013) konnten die gleiche Häufung aufdecken. In ihrer Studiengruppe (n=39) zeigte sich in der MRT (0,2 bis 3 T) ein signifikant erhöhter Befall der MTP-Gelenke 1 und 5. Auch unter Therapieeinleitung oder -änderung zeigte sich das MTP-Gelenk 1 am geeignetsten, um Therapieeffekte darzustellen (Rückgang von Synovialitis und Knochenmarködem) und dies besonders prädisponierend bei Patienten mit früher RA (Krankheitsdauer <12 Monate).

Diese Ergebnisse decken sich zum größten Teil mit unseren Ergebnissen der Auswertungen des Fuß-Kollektivs (n=17, s. Abschnitt 4.9). Gegensätzlich bei unserer Analyse war nur die Häufung der Knochenmarködeme am proximalen MTP-Gelenk 5. Generell lag die Tendenz zur Ausbildung einer MRT-Pathologie bei unserem Kollektiv eher bei den proximalen Gelenkanteilen. Auffällig erschien uns, dass das MTP-Gelenk 4 kaum betroffen war und nur bei denjenigen Patienten befallen war, die schon in allen anderen Gelenken viele Veränderungen zeigten und hohe RAMRIS-Gesamtscores boten. Bei der Befundung von MRT-Fuß-Untersuchungen bei Patienten mit früher RA sollte daher ein besonderer Fokus auf der Beurteilung der MTP-Gelenke 1 und 5 liegen. Dies steht im Gegensatz zu den prädisponierten Stellen an der Hand, bei denen wir – wie oben diskutiert – eine Häufung an den MCP-Gelenken 2 und 3 definieren konnten.

Analysen von Hand- und Fuß-MRT Untersuchungen aus unserer Kohorte REMISSION^{PLUS} konnten belegen, dass die Kombination aus Hand- und Fuß-Messungen und anschließendem Scoring einen deutlichen Mehrwert hat für die Frühdiagnostik von entzündlichen Gelenkveränderungen. Vorarbeiten der „Arbeitsgruppe Bildgebung“ der Poliklinik für Rheumatologie der Universität Düsseldorf konnten zeigen, dass bei RA Patienten mit unauffälligem MRT-Messergebnis der Hand, in den jeweiligen Vorfüßen der untersuchten Patienten dennoch Synovialitis und Knochenmarködeme nachgewiesen werden konnten (Ostendorf et al. 2004). Der jetzt neu entwickelte kombinierte RAMRIS für Hand und Fuß ermöglicht die komplette Erfassung struktureller Gelenkveränderungen, dies eher in Anlehnung an klinische Scores (DAS44), so dass vollständigere Aussagen zur Krankheitsaktivität des Patienten erfolgen können, als nur mit der Untersuchung einer Hand. Unsere Auswertung des kombinierten MRT-Hand- und Fuß-Scores (Δ HaF-Score) ergab sogar eine signifikante Korrelation mit dem DAS28 ($r=0,82$; s. Abschnitt 4.10). Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.1 dargestellten geringen Korrelationen zwischen dem traditionellen RAMRIS und dem DAS28 (oder auch den geringen Korrelationen mit CRP) schafft dies sogar einen deutlichen Informationszugewinn. Zudem konnte auch subklinische Inflammation an den Füßen mit dem MRT visualisiert werden, wie im Abschnitt zu *silent progression* bereits diskutiert wurde (s. Abschnitt 5.4). Die kombinierte MRT-Messung könnte die Verlaufskontrolle der Patienten somit verbessern und stellt ferner auch keinen zeitlichen Mehraufwand dar, weil die Messungen seriell hintereinander durchgeführt werden.

5.8 Welche Kritikpunkte gibt es an der Studie und ihrem Design?

5.8.1 Studiendesign und Missings

Die Auswertung der multizentrischen REMISSION^{PLUS}-Real-Life-Studie mit offenem prospektivem Kohorten-Studiendesign ließ verschiedene Defizite im Studiendesign erkennen, die hinblickend auf Folgestudien diskutiert werden sollten. Die Tatsache, dass die Studienteilnehmer nicht randomisiert eingeschlossen wurden und die Kontrollmöglichkeit über die Umsetzung der Studienvorschriften in den deutschlandweiten Zentren nur sequenziell gegeben war, erschwerte die Datenerhebung und -analyse. Im Untersuchungszeitraum fehlten Kontrollmöglichkeiten, sowie ein regelmäßiges, zuverlässiges Studienmonitoring.

Die Einschlusskriterien wurden zu Beginn „offen“ formuliert, um ein möglichst großes Patientenkollektiv in die Auswertung einzuschließen. Jedoch zeigte sich in der Umsetzung,

dass die hierdurch entstehenden, unterschiedlichen Interpretationen der Kriterien zu einer Inhomogenität der Patientengruppe und der Messzeitpunkte führte.

Ungeachtet der Tatsache, dass eine genaue Einhaltung von Messzeitpunkten organisatorisch nicht immer möglich war (z.B. durch defekte MRT-Geräte oder Nichterscheinen des Patienten) wurden bei einigen Zentren die Zeitpunkte null, drei und zwölf Monate erhoben, wohingegen andere Zentren beim Stand von null, drei und sechs Monaten gemessen haben. Die Messzeitpunkte wurden demnach zentrumsspezifisch und nicht zentral festgelegt.

Insgesamt führte dies beispielsweise zu einer deutlichen Reduktion der Kollektivgröße für Verlaufsmessungen sowie zu einer Inkonsistenz und heterogenen Basis für die Berechnung der finalen Datensätze (s. Abb. 4 zur Datenbereinigung).

Zudem mussten wir feststellen, dass die nötigen Messwerte im Ambulanzalltag teilweise nur unvollständig erfasst wurden und retrospektiv auch oft nicht mehr zu überprüfen waren. Probleme in der Datenakquise gab es beispielsweise bei nicht gemessenen oder falsch abgenommenen BSG-Werten (Labor) oder aber bei nicht erhobenen DAS28-Werten (klinische Dokumentation).

Des Weiteren waren auch einzelne MRT-Untersuchungen wegen nicht applizierten Kontrastmittels, zu starker Artefaktbildung oder aber fehlender Darstellung einzelner Gelenkregionen bei zu kleinem *Field of View* nicht verwertbar.

Zudem muss die fehlende Inter- und Intrareader-Analyse kritisiert werden. Bis auf die Auswertungen im Düsseldorfer Zentrum, welches eine Doppelbefundung mittels Radiologen und Rheumatologen durchführte, sind alle MRT-Daten und -Befunde von Rheumatologen durchgeführt bzw. festgelegt worden. Diese Einschränkung sollte aber aufgrund der hohen Schulungsintensivität im Vorhinein der Studie nur in Teilen als negativ auswirkend bewertet werden.

5.8.2 Therapien

Aus wissenschaftlich-analytischer Sicht kann die Aussagekraft der Ergebnisse dahingehend kritisiert werden, dass keine einheitliche Medikation zu den festgelegten MRT-Messzeitpunkten vorgeschrieben war. Sowohl Patienten mit DMARD- als auch mit Biologika-Therapie (Neueinstellung oder Umstellung) wurden zusammen ausgewertet. Zudem wurde die Gabe von Glukokortikoiden nicht definiert dokumentiert. Möglicherweise ist dadurch nur eine durchschnittliche Beobachtung der Therapieeffekte möglich. Zudem kann der Einfluss der Glukokortikoide durch unterschiedliche Dosierungen auf die Laborserologie und das Befinden des Patienten nicht ausgeschlossen werden.

32% aller Patienten haben zusätzlich zu der DMARD- oder Biologika-Therapie NSAR eingenommen. Diese wurden auf allen Patientenbögen erfasst, jedoch nicht in die Auswertung eingeschlossen. Analgetische (gemessen in der Druckschmerzhaftigkeit des DAS28) oder antiphlogistische Effekte und deren Einfluss auf Kontrollgrößen können nicht ausgeschlossen werden.

In Zusammenschau all dieser Effekte haben wir nach ersten Auswertungen der Therapieuntergruppen gegen detaillierte Analysen der Therapien entschieden. Die im Einzelnen entstandenen Untergruppen waren sehr klein und inhomogen, auch bezogen auf Dosierungen und teilweise unklare Therapiedauern.

Durch diese fehlenden Vorgaben im Studiendesign ist dieser Auswertungsansatz leider nicht umsetzbar gewesen. Jedoch war der Grundgedanke dieser Studie initial auch nicht, die genauen Effekte einzelner Therapien abzubilden, sondern in einem realitätsnahen Setting zu erfassen, ob sich die NF-MRT zum Therapiemonitoring eignet.

5.8.3 DAS28

Der DAS28 bot für unsere Arbeit eine wichtige Grundlage als Index für den aktuellen klinischen Status von RA-Patienten, beziehungsweise für das Ansprechen von antirheumatischer Therapie. Kritisch zu betrachten ist jedoch die Tatsache, dass der DAS28 kein reiner „klinischer“ Parameter ist. In dem zugrundeliegenden Algorithmus wird je nach Auswahl entweder die BSG oder das CRP eingerechnet (van Gestel et al. 1996; Fransen et al. 2005).

In der Gesamtanalyse aller beteiligten Zentren konnte nicht immer einwandfrei erhoben werden, ob die teilnehmenden Kliniken den DAS28 „BSG“ oder „CRP“ als Grundlage genommen haben, auch wenn dies in der Studie vorgegeben war. Wichtig ist dies, da der DAS28 (CRP) in der Einstufung von moderater oder hoher Krankheitsaktivität durchschnittlich etwas tiefer liegt als der DAS28 (BSG) (Hensor et al. 2010; Wells et al. 2009). Auch die Definition von Remission schließt bei Bewertung mit dem DAS28 (CRP) ca. 10% der Patienten zusätzlich – das heißt „mehr“ – ein (Hensor et al. 2010). Fraglich ist auch, ob sich das CRP bei Therapiekontrolle schneller normalisiert als die BSG, wie Hamdi et al. (Hamdi et al. 2011) in ihren Beobachtungen vermuten. Aktivitätsindices wie der SDAI (*Simplified Disease Activity Index*), der in seinen Variablen ein vereinfachter DAS28 ist, oder der CDAI (*Clinical Disease Activity Index*), der ohne Einbeziehung eines Laborwertes berechnet wird, hätten daher als mögliche Messmethoden ggf. besser dienen können.

5.9 Welche Rolle kann die MRT in Zukunft in der Rheumatologie einnehmen?

Abschließend stellt sich die Frage, welchen Stellenwert die MRT – unabhängig ob NF- oder Hochfeld-MRT – in der Zukunft in der Rheumatologie einnehmen wird.

Im Rahmen der Entwicklung „*from bench to bedside*“ (sinnhaft: vom Labor in die klinische Anwendung) ist festzuhalten, dass die MRT ihre Berechtigung und ihren Platz in der Reihe der innovativen bildgebenden Techniken der Rheumatologie sicher bereits gefunden hat. Zwar ist die Untersuchung zeitlich noch aufwändig und mit höheren Kosten verbunden, aber aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität, sowie der Möglichkeit der semiquantitativen Auswertung bzw. des Scorings inzwischen dennoch gut umsetzbar und in den Praxisalltag integrierbar. Das offene Design der NF-MRT ist von einem hohen Komfort für RA-Patienten gekennzeichnet (Sewerin 2016).

5.9.1 Diagnoseunterstützung

Wir können zusammenfassen, dass die NF-MRT diagnoseunterstützend genutzt werden kann, da bereits früheste Strukturveränderungen der RA abgebildet werden, d.h. Synovialitis und Ödem als die Erosionen und dies bereits nach 4 Wochen Symptombdauer. Im Vergleich dazu kann das konventionelle Röntgenbild Erosionen erst nach 6-12 Monaten abbilden.

Die Möglichkeit der strukturellen Diagnoseabsicherung mit Hilfe der MRT ist also gegeben, jedoch ist dies immer nur ergänzend zu Klinik und Labor zu sehen. Incipiente inflammatorische Gelenkprozesse können sicher dargestellt werden, nur Differenzialdiagnostik zu anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen, wie z.B. Psoriasis Arthritis ist nicht immer einwandfrei nur durch das MRT möglich (Boutry et al. 2005).

5.9.2 Prognoseabschätzung

Wie schon im Vorfeld beschrieben und diskutiert, sind mit Hilfe der MRT auch Aussagen über die Prognose der RA möglich. Wie in den Abschnitten 4.6.1 und 4.6.2 erläutert, können das Auftreten von aktiver Synovialitis und Knochenmarködemen prädiktiv für die Entwicklung einer Erosion sein (Gandjbakhch et al. 2014). Diese wiederum begünstigt die Entwicklung von Funktionseinschränkungen aufgrund der irreversiblen Gelenkzerstörung.

Zudem konnte der auf Basis unserer Studienergebnisse aus REMISSION^{PLUS} entwickelte MRT-Prädiktions-Score die Voraussage eines negativen Therapienansprechens vor Beginn einer Therapie mit einem Biologikum (Vorhersagewahrscheinlichkeit von 90%) treffen (Sewerin 2016). In diese Berechnung sind Geschlecht, Vorhandensein von Rheumafaktoren oder CCP- Antikörpern, Alter und der RAMRIS-Score zu T0 eingeflossen. Sewerin et al.

konnten hiermit zeigen, dass niedrige RAMRIS-Werte zu T0 ein schlechteres Ansprechen der Biologika-Therapie sehr wahrscheinlich machen.

Der Einsatz der MRT könnte somit auch kostenregulierend wirken, da eine frühzeitige Prognoseabschätzung die Therapiestrategie beeinflussen könnte, wodurch sich wiederum die radiologische Progression, respektive die Funktionseinschränkung aufhalten bzw. die verbleibende Funktion stabilisieren ließe. Dies könnte dann auch ein besseres Outcome nach sich ziehen, ergo Kosten sparen, was die Autoren van Jaarsveld et al. in 1998 und Sullivan et al. aus 2010 diskutieren (van Jaarsveld et al. 1998; Sullivan et al. 2010). Entsprechende kontrollierte Studien, welche die Wirtschaftlichkeit einer MRT-Untersuchung im Vergleich zum Outcome unter Therapie untersuchen, stehen indes noch aus.

Die eindeutige Beurteilung des individuellen Krankheitsverlaufes der RA ist häufig erst longitudinal zu erkennen und ebenso das eindeutige Therapieansprechen oder Nichtansprechen (Ostendorf et al. 2010). Eine Anpassung des Therapieschemas könnte durch zusätzliche MRT-Ergebnisse erleichtert werden (McQueen 2000). Das genaue prognostische Potential der MRT ist sicher noch nicht ausreichend geklärt (Suter et al. 2011), jedoch sind die zu Beginn der Erkrankung abbildbaren Pathologien und strukturellen Veränderungen für den behandelnden Rheumatologen eine gute Unterstützung für die bestmögliche Therapieentscheidung.

5.9.3 Praktischer Nutzen in der Rheumatologie

Neben den zusätzlichen Informationen zur Krankheitsaktivität und Prognose sollte auch die Frage nach der tatsächlichen Integrierbarkeit der NF-MRT-Bildgebung in den rheumatologischen Praxisalltag gestellt werden. Fest steht, dass gerade die NF-MRT einen nicht zu unterschätzenden Vorteil bezogen auf den Patientenkomfort besitzt. Das offene Design und die bequeme Lagerung sind gerade für klaustrophobische Patienten enorm vorteilhaft.

Ferner hat die Entwicklung schnellerer und vereinfachter Scoring-Protokolle wie dem RAMRIS-5, (Schleich et al. 2015a) oder von Modifikationen wie dem Hand- und Fuß-Score (Sewerin 2014) die Effizienz, Umsetzbarkeit und Vergleichbarkeit von MRT-Auswertungen im klinischen Alltag erweitert.

Wir konnten darüber hinaus durch unsere Daten zeigen, dass die Entzündung im Gelenk nicht zwingend mit der Klinik oder dem Labor übereinstimmen muss und dass Krankheitsprogression übersehen werden kann. Die Aufdeckung von subklinischer Inflammation von Patienten in Remission ist somit ein wesentlicher Nutzen für den

diagnostischen Algorithmus des Rheumatologen, wie andere Studien bereits zeigen konnten (Tan und Conaghan 2011). Auch unsere REMISSION^{PLUS} Studie hat zu dieser Diskussion von *silent progression* relevant beigetragen.

5.9.4 Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten

Die Entwicklung neuer Sequenzen wie beispielsweise der dGEMRIC- (*Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage*) Technik ermöglicht dezidierte Aussagen zur Knochen- bzw. Knorpelqualität. Gerade die Darstellung von Knorpelabbau in frühen Stadien der RA, in welchen konservative radiologische Parameter wie eine Gelenkspaltverschmälerung nicht immer sichtbar sind, ist hier ein maximaler Zugewinn (Miese et al. 2012). Die dGEMRIC-Messung an Fingergelenken ist eine innovative Entwicklung, welche derzeit im Fokus wissenschaftlicher Arbeiten steht (Schleich et al. 2015b).

Des Weiteren kann man heutzutage mit dynamischen MRT-Messungen Gelenkentzündungen, ergo Arthritis quantifizieren (Sudol-Szopinska et al. 2016). Die häufig in der T1-Wichtung nach bolusartiger Kontrastmittelgabe (meist Gadolinium) durchgeführte Messung erlaubt Aussagen zur Perfusion und Gewebebeschaffenheit des jeweiligen Gelenkes (durch die quantitative Messung der Signalzunahme), was wiederum Rückschlüsse auf die Entzündungsaktivität zulässt (Muller-Lutz et al. 2015).

Die Weiterentwicklung der MRT-Techniken zielt also immer mehr auf krankheitsspezifische Aspekte ab und ist dadurch im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wie Röntgen und Sonographie mit großem Potenzial ausgestattet und weitestgehend auf diesem Sektor noch konkurrenzlos.

6. Schlussfolgerungen

Nach der Auswertung der REMISSION^{PLUS}-Studienergebnisse und auch im Vergleich mit der aktuellen Studienlage lässt sich festhalten, dass die NF-MRT als strahlungsfreie Schnittbildtechnik dreidimensionale Abbildungen ganzer Gelenkregionen ermöglicht und damit als zuverlässiges Diagnoseinstrument bei Patienten mit RA klinische und laborchemische Untersuchungen sinnvoll ergänzen kann und auch sollte.

Entzündliche Veränderungen der Weichteile und auch frühe erosive Knochendestruktionen können mit Hilfe der NF-MRT sicher abgebildet werden. Im konventionellen Röntgen ist dies nicht möglich. Der semiquantitative MRT-Score RAMRIS ermöglicht zudem eine vereinfachte Bewertung des Befundes der oft informationsüberladenen MRT-Bilder.

Der RAMRIS hat sich sowohl für die Gelenkbewertung von Händen als auch Füßen bewährt. Wie wir hier gezeigt haben, kann eine kombinierte Einschätzung beider Gelenkregionen in einem Score weiteren Zusatznutzen bringen (s. Abschnitt 5.7).

Die Analyse der häufigsten Gelenkbefallsmuster für Patienten aus der REMISSION^{PLUS}-Studie in Abschnitt 5.6 bestätigt die in der Literatur beschriebenen Systematiken, so dass die Ableitung des auf 5 wesentliche Gelenkregionen reduzierten RAMRIS-5 durch die REMISSION^{PLUS}-Arbeitsgruppe möglich war. Es hat sich gezeigt, dass der RAMRIS-5 und der klassische RAMRIS starke Abhängigkeiten aufweisen, so dass sie auch zu vergleichbaren Schlüssen führen. Der RAMRIS-5 könnte somit auch in Studien und im klinischen Alltag angewendet werden.

Durch das Studiendesign wurde insbesondere der Therapieverlauf durch das MRT-Scoring begleitet. Hier konnte der in der Literatur beschriebene durchschnittliche Rückgang der MRT-Scores bestätigt werden (s. Abschnitt 5.2). Daher eignen sich die MRT-gestützten Diagnoseansätze insbesondere auch gut zum Therapiemonitoring. Die quartalsweise Datenerhebung der REMISSION^{PLUS}-Studie ermöglichte zudem eine Abschätzung der Intensität des Therapieansprechens im Verlauf. Die Daten in Abschnitt 4.3.8 zeigen, dass die gemessenen Veränderungen (RAMRIS) im ersten Quartal nach Therapieeinstellung ca. viermal stärker sind als während des weiteren Therapieverlaufes (s. Abschnitt 5.2).

Die Änderung der RAMRIS-Subscores für die Pathologien Synovialitis und Ödem im Studienverlauf bestätigen grundsätzlich die bisherigen Beobachtungen. Bei den erosiven Veränderungen war der gemessene prozentuale Anteil an rückläufigen MRT-Scores in der REMISSION^{PLUS}-Kohorte jedoch vergleichsweise hoch. Diese starke Sensitivität zur Aufdeckung möglicher Heilungstendenzen könnte durch die detaillierte Erfassung von

Erosionen mit der MRT und die breite Bewertungsspanne im RAMRIS erklärt werden (s. Abschnitt 5.3).

Eine weitere Konsequenz aus der hohen Sensitivität des MRT-Scoringansatzes ist die Darstellung von subklinischer Inflammation (*silent progression*), die auch mit unseren Daten möglich war (s. Abschnitt 5.4).

Beim Vergleich der Zusammenhänge zwischen den MRT-Scores und laborchemischen bzw. klinischen Parametern zeigten sich nur schwache Abhängigkeiten der Messwerte zu Studienbeginn und -ende. Die Veränderungen der jeweiligen Messwerte wiesen etwas stärkere Korrelationen auf. In Summe deutet dies insbesondere auf eine starke Patientenabhängigkeit bei den direkten Messwerten hin (s. Abschnitt 5.3). Vor dem Hintergrund der objektiv vorhandenen Aussagekraft der MRT-Scores für das Krankheitsgeschehen und der anderen oben beschriebenen Phänomene, wo die MRT bisher nicht vorhanden Einblicke ermöglicht, deutet die nur schwache Korrelation von MRT und Labor/Klinik auf den expliziten Zusatznutzen der MRT-Diagnosen hin. Mit Hilfe der MRT können scheinbar weitere Aspekte des rheumatologischen Geschehens erfasst werden, die den bisherigen Instrumenten verborgen bleiben.

Für die weitere Bedeutung der NF-MRT als bildgebendes Verfahren in der Rheumatologie können wir festhalten, dass sie sowohl für die Diagnoseunterstützung als auch für die Verlaufsbeobachtung bei RA-Patienten eine bedeutende Rolle spielen kann und wahrscheinlich wird. Weiterhin kann die MRT als Hilfsmittel zur Prognoseabschätzung in der Zukunft immer mehr an Bedeutung gewinnen. Mit der Entwicklung des MRT-Prädiktionsscores sind hierzu erste Grundlagen geschaffen worden, weitere Studien sollten in diesem Kontext folgen. Ebenso kann ein vereinfachter Score wie der RAMRIS-5 die praktische Nutzung des MRT-Scorings und damit die Akzeptanz im klinischen Alltag deutlich erhöhen.

Zusammenfassend konnten unsere Auswertungsergebnisse der REMISSION^{PLUS}-Studie die Bedeutung der NF-MRT als bildgebendes Verfahren in der Rheumatologie bestätigen und die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag unterstreichen.

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Albrecht, Andreas; Finzel, Stephanie; Englbrecht, Matthias; Rech, Jurgen; Hueber, Axel; Schlechtweg, Philipp et al. (2012): The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT. In: *Ann Rheum Dis*. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201982.
- Aletaha, Daniel; Neogi, Tuhina; Silman, AlanJ; Funovits, Julia; Felson, DavidT; Bingham, CliftonO3rd et al. (2010): 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. In: *Arthritis Rheum* 62 (9), S. 2569–2581.
- Anderson, J. J.; Wells, G.; Verhoeven, A. C.; Felson, D. T. (2000): Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. In: *Arthritis Rheum* 43 (1), S. 22–29.
- Aoki, Takatoshi; Yamashita, Yoshiko; Saito, Kazuyoshi; Tanaka, Yoshiya; Korogi, Yukunori (2013): Diagnosis of early-stage rheumatoid arthritis: usefulness of unenhanced and gadolinium-enhanced MR images at 3 T. In: *Clin Imaging* 37 (2), S. 348–353.
- Arnett, F. C.; Edworthy, S. M.; Bloch, D. A.; McShane, D. J.; Fries, J. F.; Cooper, N. S. et al. (1988): The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum* 31 (3), S. 315–324.
- Baan, Henriette; Bezooijen, Roland; Avenarius, JohannesKA; Dubbeldam, Rosemary; Drossaers-Bakker, WiepkeK; van, deLaarMartinAFJ (2011): Magnetic resonance imaging of the rheumatic foot according to the RAMRIS system is reliable. In: *J Rheumatol* 38 (6), S. 1003–1008.
- Backhaus, M.; Kamradt, T.; Sandrock, D.; Loreck, D.; Fritz, J.; Wolf, K. J. et al. (1999): Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. In: *Arthritis Rheum* 42 (6), S. 1232–1245.
- Backhaus, M.; Burmester, G. R.; Sandrock, D.; Loreck, D.; Hess, D.; Scholz, A. et al. (2002): Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. In: *Ann Rheum Dis* 61 (10), S. 895–904.
- Backhaus, M.; Ohrndorf, S.; Kellner, H.; Strunk, J.; Backhaus, T. M.; Hartung, W. et al. (2009): Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. In: *Arthritis Rheum* 61 (9), S. 1194–1201.
- Baerwald, C.; Kneitz, C.; Bach, M.; Licht, M. (2012): Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. In: *Z Rheumatol*. DOI: 10.1007/s00393-011-0928-x.
- Benton, N.; Stewart, N.; Crabbe, J.; Robinson, E.; Yeoman, S.; McQueen, F. M. (2004): MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. In: *Ann Rheum Dis* 63 (5), S. 555–561.
- Bijlsma, JohannesWJ; van, derGoesMarliesC; Hoes, JosN; Jacobs, JohannesWg; Buttgereit, Frank; Kirwan, John (2010): Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: an obligatory therapy. In: *Ann N Y Acad Sci* 1193, S. 123–126.
- Bird, P.; Conaghan, P.; Ejbjerg, B.; McQueen, F.; Lassere, M.; Peterfy, C. et al. (2005): The development of the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. In: *Ann Rheum Dis* 64 Suppl 1, S. i8-10.
- Bird, Paul; Ejbjerg, Bo; Lassere, Marissa; Ostergaard, Mikkel; McQueen, Fiona; Peterfy, Charles et al. (2007): A multireader reliability study comparing conventional high-field magnetic resonance imaging with extremity low-field MRI in rheumatoid arthritis. In: *J Rheumatol* 34 (4), S. 854–856.

- Boeters, Debbie M.; Nieuwenhuis, Wouter P.; Verheul, Marije K.; Newsum, Elize C.; Reijnierse, Monique; Toes, René E. M. et al. (2016): MRI-detected osteitis is not associated with the presence or level of ACPA alone, but with the combined presence of ACPA and RF. In: *Arthritis research & therapy* 18, S. 179
- Bongartz G, Weishaupt D. Mayr M. (2008): Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) *Eur J Radiol.* 2008 May;66(2):213-9
- Boutry, Nathalie; Hachulla, Eric; Flipo, Rene-Marc; Cortet, Bernard; Cotten, Anne (2005): MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjogren syndrome. In: *Radiology* 236 (2), S. 593–600.
- Boyesen, Pernille; Hoff, Mari; Odegard, Sigrid; Haugeberg, Glenn; Syversen, SiljeW; Gaarder, PerI et al. (2009): Antibodies to cyclic citrullinated protein and erythrocyte sedimentation rate predict hand bone loss in patients with rheumatoid arthritis of short duration: a longitudinal study. In: *Arthritis Res Ther* 11 (4), S. R103.
- Boyesen, Pernille; Haavardsholm, EspenA; Ostergaard, Mikkel; van, derHeijdeDesiree; Sesseng, Solve; Kvien, ToreK (2011): MRI in early rheumatoid arthritis: synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression. In: *Ann Rheum Dis* 70 (3), S. 428–433.
- Brown, A. K.; Quinn, M. A.; Karim, Z.; Conaghan, P. G.; Peterfy, C. G.; Hensor, E. et al. (2006): 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. In: *Arthritis Rheum* 54 (12), S. 3761–3773.
- Brown, A. K.; Conaghan, P. G.; Karim, Z.; Quinn, M. A.; Ikeda, K.; Peterfy, C. G. et al. (2008): An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum* 58 (10), S. 2958–2967.
- Buchbender, Christian; Scherer, Axel; Miese, Falk; Sewerin, Philipp; Haferkamp, Alexandra; Brinks, Ralph et al. (2013): Patterns of magnetic resonance imaging of the foot in rheumatoid arthritis: which joints are most frequently involved? In: *Rheumatol Int* 33 (7), S. 1731–1736.
- Choy, Ernest (2012): Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology (Oxford)* 51 Suppl 5, S. v3-11.
- Chu, C. Q.; Field, M.; Allard, S.; Abney, E.; Feldmann, M.; Maini, R. N. (1992): Detection of cytokines at the cartilage/pannus junction in patients with rheumatoid arthritis: implications for the role of cytokines in cartilage destruction and repair. In: *Br J Rheumatol* 31 (10), S. 653–661.
- Colebatch, Alexandra N.; Edwards, Christopher John; Ostergaard, Mikkel; van der Heijde, Desiree; Balint, Peter V.; d'Agostino, Maria-Antonietta et al. (2013): EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. In: *Ann Rheum Dis* 72 (6), S. 804–814.
- Combe, Bernard (2009): Progression in early rheumatoid arthritis. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23 (1), S. 59–69.
- Conaghan, PhilipG; O'Connor, Philip; McGonagle, Dennis; Astin, Paul; Wakefield, RichardJ; Gibbon, WayneW et al. (2003): Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum* 48 (1), S. 64–71.
- Conigliaro, P.; Chimenti, M. S.; Triggianese, P.; Sunzini, F.; Novelli, L.; Perricone, C.; Perricone, R. (2016): Autoantibodies in inflammatory arthritis. In: *Autoimmunity reviews* 15 (7), S. 673–683

- Cush, JohnJ (2007): Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? In: *J Rheumatol Suppl* 80, S. 1–7.
- Cyteval, Catherine; Miquel, Anne; Hoa, Denis; Daures, JeanPierre; Mariette, Xavier; Combe, Bernard (2010): Rheumatoid arthritis of the hand: monitoring with a simplified MR imaging scoring method--preliminary assessment. In: *Radiology* 256 (3), S. 863–869
- Dalbeth, N.; Smith, T.; Gray, S.; Doyle, A.; Antill, P.; Lobo, M. et al. (2009): Cellular characterisation of magnetic resonance imaging bone oedema in rheumatoid arthritis; implications for pathogenesis of erosive disease. In: *Ann Rheum Dis* 68 (2), S. 279–282.
- de Groot L; Posthumus, MarcelD; Kallenberg, CeesGM; Bijl, Marc (2010): Risk factors and early detection of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. In: *Eur J Clin Invest* 40 (9), S. 835–842.
- Dekkers, Jacqueline; Toes, René E. M.; Huizinga, Tom W. J.; van der Woude, Diane (2016): The role of anticitrullinated protein antibodies in the early stages of rheumatoid arthritis. In: *Current opinion in rheumatology* 28 (3), S. 275–281
- Dietel, Manfred; Suttrop, Norbert; Zeits, Martin (Hg.) (2005): *Harrisons Innere Medizin*. 16. Aufl.: ABW Wissenschaftsverlag.
- Dohn, UffeMoller; Ejbjerg, BoJ; Court-Payen, Michel; Hasselquist, Maria; Narvestad, Eva; Szkudlarek, Marcin et al. (2006): Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. In: *Arthritis Res Ther* 8 (4), S. R110.
- Dohn, UffeMoller; Ejbjerg, BoJ; Hasselquist, Maria; Narvestad, Eva; Court-Payen, Michel; Szkudlarek, Marcin et al. (2007): Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI: reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. In: *Ann Rheum Dis* 66 (10), S. 1388–1392.
- Doran, MicheleF; Crowson, CynthiaS; Pond, GregoryR; O'Fallon, WMichael; Gabriel, SherineE (2002a): Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. In: *Arthritis Rheum* 46 (9), S. 2287–2293.
- Doran, MicheleF; Pond, GregoryR; Crowson, CynthiaS; O'Fallon, WMichael; Gabriel, SherineE (2002b): Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. In: *Arthritis Rheum* 46 (3), S. 625–631.
- Duer-Jensen, Anne; Horslev-Petersen, Kim; Hetland, MereteLund; Bak, Lene; Ejbjerg, BoJannik; Hansen, MichaelSejer et al. (2011): Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. In: *Arthritis Rheum* 63 (8), S. 2192–2202.
- Ejbjerg, B. J.; Narvestad, E.; Jacobsen, S.; Thomsen, H. S.; Ostergaard, M. (2005a): Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography. In: *Ann Rheum Dis* 64 (9), S. 1280–1287.
- Ejbjerg, BoJannik; Vestergaard, Aage; Jacobsen, Soren; Thomsen, HenrikS; Ostergaard, Mikkel (2005b): The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist, and toe joints: a comparison of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the Sharp/van der Heijde radiographic score. In: *Arthritis Rheum* 52 (8), S. 2300–2306.
- Emery, P.; Salmon, M. (1995): Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? In: *Ann Rheum Dis* 54 (12), S. 944–947.
- Evangelisto, Amy; Wakefield, Richard; Emery, Paul (2004): Imaging in early arthritis. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol* 18 (6), S. 927–943.

- Farragher, TraceyM; Lunt, Mark; Plant, Darren; Bunn, DianeK; Barton, Anne; Symmons, DeborahPM (2010): Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62 (5), S. 664–675.
- Fautrel, Bruno; Den Broeder, Alfons A. (2015): De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? In: *Best practice & research. Clinical rheumatology* 29 (4-5), S. 550–565.
- Finzel S (2011a): A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions. In: *Arthritis Rheum* 2011, 2011 May.
- Finzel, Stephanie; Rech, Juergen; Schmidt, Sarah; Engelke, Klaus; Englbrecht, Matthias; Stach, Christian; Schett, Georg (2011b): Repair of bone erosions in rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors is based on bone apposition at the base of the erosion. In: *Ann Rheum Dis* 70 (9), S. 1587–1593.
- Finzel, S.; Rech, J.; Kleyer, A. (2013): Hochauflösende periphere quantitative CT (HR-pQCT). Neue Einblicke in die Arthritis. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 72 (2), S. 129–136.
- Fransen, J.; Moens, H; Bernelet; Speyer, I.; van, RielPLCM (2005): Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. In: *Ann Rheum Dis* 64 (9), S. 1294–1298.
- Herold, Gerd (Hg) (2016), Köln, Auflage 2015, 978-3-9814660-5-8 (ISBN)
- Gandjbakhch, F.; Foltz, V.; Mallet, A.; Bourgeois, P.; Fautrel, B. (2011a): Bone marrow oedema predicts structural progression in a 1-year follow-up of 85 patients with RA in remission or with low disease activity with low-field MRI. In: *Ann Rheum Dis*. 2011 Dec;70(12):2159-62
- Gandjbakhch, Frederique; Conaghan, PhilipG; Ejbjerg, Bo; Haavardsholm, EspenA; Foltz, Violaine; Brown, AndrewK et al. (2011b): Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission: results from an MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state. In: *J Rheumatol* 38 (9), S. 2039–2044.
- Gandjbakhch, Frédérique; Haavardsholm, Espen A.; Conaghan, Philip G.; Ejbjerg, Bo; Foltz, Violaine; Brown, Andrew K. et al. (2014): Determining a magnetic resonance imaging inflammatory activity acceptable state without subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: results from a followup MRI study of 254 patients in clinical remission or low disease activity. In: *The Journal of rheumatology* 41 (2), S. 398–406.
- Garnero, Patrick; Landewe, Robert; Boers, Maarten; Verhoeven, Arco; van, derLindenSjef; Christgau, Stephan et al. (2002): Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. In: *Arthritis Rheum* 46 (11), S. 2847–2856.
- Gasson, J.; Gandy, S. J.; Hutton, C. W.; Jacoby, R. K.; Summers, I. R.; Vennart, W. (2000): Magnetic resonance imaging of rheumatoid arthritis in metacarpophalangeal joints. In: *Skeletal Radiol* 29 (6), S. 324–334.
- Gibofsky, Allan (2006): Combination therapy for rheumatoid arthritis in the era of biologicals. In: *HSS J* 2 (1), S. 30–41.
- Gorter, S. L.; Bijlsma, JohannesW; Cutolo, M.; Gomez-Reino, J.; Kouloumas, M.; Smolen, J. S.; Landewe, R. (2010): Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. In: *Ann Rheum Dis* 69 (6), S. 1010–1014.
- Gravallese, E. M.; Darling, J. M.; Ladd, A. L.; Katz, J. N.; Glimcher, L. H. (1991): In situ hybridization studies of stromelysin and collagenase messenger RNA expression in rheumatoid synovium. In: *Arthritis Rheum* 34 (9), S. 1076–1084.

- Gregersen, P. K.; Silver, J.; Winchester, R. J. (1987): The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum* 30 (11), S. 1205–1213.
- Hettenkofer, H. (Hg.) (2014): *Rheumatologie. Klinik - Diagnostik - Therapie*. 6. überarbeitete Aufl.: Thieme.
- Haavardsholm, EspenA; Ostergaard, Mikkel; Ejbjerg, BoJ; Kvan, NilsP; Uhlig, TillA; Lilleas, FinnG; Kvien, ToreK (2005): Reliability and sensitivity to change of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score in a multireader, longitudinal setting. In: *Arthritis Rheum* 52 (12), S. 3860–3867.
- Haavardsholm, EspenA; Ostergaard, Mikkel; Ejbjerg, BoJ; Kvan, NilsP; Kvien, ToreK (2007): Introduction of a novel magnetic resonance imaging tenosynovitis score for rheumatoid arthritis: reliability in a multireader longitudinal study. In: *Ann Rheum Dis* 66 (9), S. 1216–1220.
- Haavardsholm, E. A.; Boyesen, P.; Ostergaard, M.; Schildvold, A.; Kvien, T. K. (2008): Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. In: *Ann Rheum Dis* 67 (6), S. 794–800.
- Hamdi, W.; Neji, O.; Ghannouchi, M. M.; Kaffel, D.; Kchir, M. M. (2011): Comparative study of indices of activity evaluation in rheumatoid arthritis. In: *Ann Phys Rehabil Med*.
- Harrison, Michael (2015): Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. In: *Australian prescriber* 38 (3), S. 93–94.
- Hensor, ElizabethMA; Emery, Paul; Bingham, SarahJ; Conaghan, PhilipG (2010): Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28(ESR) and DAS-28(CRP): can they be reduced? In: *Rheumatology (Oxford)* 49 (8), S. 1521–1529.
- Hetland, M. L.; Ejbjerg, B.; Horslev-Petersen, K.; Jacobsen, S.; Vestergaard, A.; Jurik, A. G. et al. (2009): MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRa). In: *Ann Rheum Dis* 68 (3), S. 384–390.
- Hetland, Merete Lund; Christensen, Ib Jarle; Tarp, Ulrik; Dreyer, Lene; Hansen, Annette; Hansen, Ib Tonder et al. (2010a): Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. In: *Arthritis and rheumatism* 62 (1), S. 22–32
- Hetland, MereteL; Stengaard-Pedersen, Kristian; Junker, Peter; Ostergaard, Mikkel; Ejbjerg, BoJ; Jacobsen, Soren et al. (2010b): Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRa trial. In: *Ann Rheum Dis* 69 (10), S. 1789–1795.
- Huizinga, TomWJ; Machold, KlausP; Breedveld, FerdinandC; Lipsky, PeterE; Smolen, JosefS (2002): Criteria for early rheumatoid arthritis: from Bayes' law revisited to new thoughts on pathogenesis. In: *Arthritis Rheum* 46 (5), S. 1155–1159.
- Ideguchi, Haruko; Ohno, Shigeru; Hattori, Hideaki; Senuma, Akiko; Ishigatsubo, Yoshiaki (2006): Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. In: *Arthritis Res Ther* 8 (3), S. R76.
- Ingeman-Nielsen, M.; Halskov, O.; Hansen, T. M.; Halberg, P.; Stage, P.; Lorenzen, I. (1983): Clinical synovitis and radiological lesions in rheumatoid arthritis. A prospective study of 25 patients during treatment with remission-inducing drugs. In: *Scand J Rheumatol* 12 (3), S. 237–240.
- Jawaheer, Damini; Gregersen, PeterK (2002): Rheumatoid arthritis. The genetic components. In: *Rheum Dis Clin North Am* 28 (1), S. 1-15

- Jones, G.; Halbert, J.; Crotty, M.; Shanahan, E. M.; Batterham, M.; Ahern, M. (2003): The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. In: *Rheumatology (Oxford)* 42 (1), S. 6–13.
- Kaewlai, Rathachai; Abujudeh, Hani (2012): Nephrogenic systemic fibrosis. In: *AJR Am J Roentgenol* 199 (1), S. W17-23. DOI: 10.2214/AJR.11.8144.
- Kauffmann G, E. Moser R. Sauer (Hg.) (2006): *Radiologie*. 3. Aufl.: Elsevier.
- Keystone, Edward C.; Smolen, Josef; van Riel, Piet (2012): Developing an effective treatment algorithm for rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology (Oxford)* 51 Suppl 5, S. v48-54.
- Kirwan, J. R. (1997): The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. In: *Br J Rheumatol* 36 (2), S. 225–228.
- Klareskog, Lars; Stolt, Patrik; Lundberg, Karin; Kallberg, Henrik; Bengtsson, Camilla; Grunewald, Johan et al. (2006): A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. In: *Arthritis Rheum* 54 (1), S. 38–46.
- Landewe, RobertBM; Strand, Vibeke; Conaghan, PhilipG; van, derHeijdeDesiree (2011): Damage and progression on radiographs in individual joints: data from pivotal randomized controlled trials. In: *J Rheumatol* 38 (9), S. 2018–2022.
- Lard, L. R.; Visser, H.; Speyer, I.; vander, Horst-BruinsmaIE; Zwinderman, A. H.; Breedveld, F. C.; Hazes, J. M. (2001): Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. In: *Am J Med* 111 (6), S. 446–451.
- Lee, D. M.; Weinblatt, M. E. (2001): Rheumatoid arthritis. In: *Lancet* 358 (9285), S. 903–911.
- Lindgaard, H.; Vallo, J.; Horslev-Petersen, K.; Junker, P.; Ostergaard, M. (2001): Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. In: *Ann Rheum Dis* 60 (8), S. 770–776. Macovski, Albert (2009): MRI: a charmed past and an exciting future. In: *J Magn Reson Imaging* 30 (5), S. 919–923.
- Lindgaard, H. M.; Vallo, J.; Horslev-Petersen, K.; Junker, P.; Ostergaard, M. (2006): Low-cost, low-field dedicated extremity magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis: a 1-year follow-up study. In: *Ann Rheum Dis* 65 (9), S. 1208–1212.
- Lüllmann, Heinz; Mohr, Klaus; Hein, Lutz (Hg.) (2006): *Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*. 16. Aufl.: Thieme.
- MacGregor, A. J.; Snieder, H.; Rigby, A. S.; Koskenvuo, M.; Kaprio, J.; Aho, K.; Silman, A. J. (2000): Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. In: *Arthritis Rheum* 43 (1), S. 30–37.
- Machold, K. P.; Stamm, T. A.; Nell, V. P.K.; Pflugbeil, S.; Aletaha, D.; Steiner, G. et al. (2007): Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. In: *Rheumatology (Oxford)* 46 (2), S. 342–349.
- Malleon, P. (1998): Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. In: *J Rheumatol* 25 (6), S. 1242.
- Marhadour, Thierry; Jousse-Joulin, Sandrine; Chales, Gerard; Grange, Laurent; Hacquard, Cecile; Loeuille, Damien et al. (2010): Reproducibility of joint swelling assessments in long-lasting rheumatoid arthritis: influence on Disease Activity Score-28 values (SEA-Repro study part I). In: *J Rheumatol* 37 (5), S. 932–937.

- Marzo-Ortega, Helena; Rhodes, LauraA; Tan, AiLyn; Tanner, StevenF; Conaghan, PhilipG; Hensor, ElizabethMA et al. (2007): Evidence for a different anatomic basis for joint disease localization in polymyalgia rheumatica in comparison with rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum* 56 (10), S. 3496–3501.
- Marzo-Ortega, H.; Tanner, S. F.; Rhodes, L. A.; Tan, A. L.; Conaghan, P. G.; Hensor, E. M.A. et al. (2009): Magnetic resonance imaging in the assessment of metacarpophalangeal joint disease in early psoriatic and rheumatoid arthritis. In: *Scand J Rheumatol* 38 (2), S. 79–83.
- Matsui, Toshihiro; Kuga, Yoshiaki; Nishino, Jinju; Kaneko, Atsushi; Eto, Yoshito; Tohma, Shigeto (2011): Comparison of composite disease activity indices for rheumatoid arthritis. In: *Mod Rheumatol* 21 (2), S. 134–143.
- McCachren, S. S.; Haynes, B. F.; Nidel, J. E. (1990): Localization of collagenase mRNA in rheumatoid arthritis synovium by in situ hybridization histochemistry. In: *J Clin Immunol* 10 (1), S. 19–27.
- McGonagle, D.; Conaghan, P. G.; O'Connor, P.; Gibbon, W.; Green, M.; Wakefield, R. et al. (1999): The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. In: *Arthritis Rheum* 42 (8), S. 1706–1711.
- McGonagle, Dennis; Tan, AiLyn (2008): What magnetic resonance imaging has told us about the pathogenesis of rheumatoid arthritis--the first 50 years. In: *Arthritis Res Ther* 10 (5), S. 222.
- McGonagle, Dennis (2010): The history of erosions in rheumatoid arthritis: are erosions history? In: *Arthritis Rheum* 62 (2), S. 312–315.
- McQueen, F. M.; Stewart, N.; Crabbe, J.; Robinson, E.; Yeoman, S.; Tan, P. L.; McLean, L. (1998): Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. In: *Ann Rheum Dis* 57 (6), S. 350–356.
- McQueen, FionaM; Benton, Nick; Perry, David; Crabbe, Jeff; Robinson, Elizabeth; Yeoman, Sue et al. (2003): 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. In: *Arthritis Rheum* 48 (7), S. 1814–1827.
- McQueen, FionaM; Ostendorf, Benedikt (2006): What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? In: *Arthritis Res Ther* 8 (6), S. 222.
- Miese, Falk; Buchbender, Christian; Scherer, Axel; Wittsack, Hans-Jorg; Specker, Christof; Schneider, Matthias et al. (2012): Molecular imaging of cartilage damage of finger joints in early rheumatoid arthritis with delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. In: *Arthritis Rheum* 64 (2), S. 394–399.
- Minaur, NicolaJ; Jacoby, RichardK; Cosh, JohnA; Taylor, Gordon; Rasker, JohannesJ (2004): Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity, and mortality. In: *J Rheumatol Suppl* 69, S. 3–8.
- Mjaavatten, MariaD; Uhlig, Till; Haugen, AnneJ; Nygaard, Halvor; Sidenvall, Goran; Helgetveit, Knut; Kvien, ToreK (2009): Positive anti-citrullinated protein antibody status and small joint arthritis are consistent predictors of chronic disease in patients with very early arthritis: results from the NOR-VEAC cohort. In: *Arthritis Res Ther* 11 (5), S. R146.
- Molenaar, E. T.; Lems, W. F.; Dijkmans, B. A.; de, KoningMH; van, deStadtRJ; Voskuyl, A. E. (2000): Levels of markers of bone resorption are moderately increased in patients with inactive rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology (Oxford)* 39 (7), S. 742–744.
- Molenaar, EsmeraldaTH; Voskuyl, AlexandreE; Dinant, HuibJ; Bezemer, PDick; Boers, Maarten; Dijkmans, BenAC (2004): Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. In: *Arthritis Rheum* 50 (1), S. 36–42.

- Moller, DohnU; Boonen, A.; Hetland, M. L.; Hansen, M. S.; Knudsen, L. S.; Hansen, A. et al. (2009): Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. A 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure. In: *Ann Rheum Dis* 68 (10), S. 1585–1590.
- Momeni, Mahnaz; Brindle, Kathleen (2009): MRI for assessing erosion and joint space narrowing in inflammatory arthropathies. In: *Ann N Y Acad Sci* 1154, S. 41–51.
- Mottonen, T.; Hannonen, P.; Leirisalo-Repo, M.; Nissila, M.; Kautiainen, H.; Korpela, M. et al. (1999): Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. In: *Lancet* 353 (9164), S. 1568–1573.
- Mulherin, D.; Fitzgerald, O.; Bresnihan, B. (1996): Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. In: *Br J Rheumatol* 35 (12), S. 1263–1268.
- Muller-Lutz, Anja; Schleich, Christoph; Sewerin, Philipp; Gross, Janina; Pentang, Gael; Wittsack, Hans-Jorg et al. (2015): Comparison of quantitative and semiquantitative dynamic contrast-enhanced MRI with respect to their correlation to delayed gadolinium-enhanced MRI of the cartilage in patients with early rheumatoid arthritis. In: *Journal of computer assisted tomography* 39 (1), S. 64–69
- Ogishima, Hiroshi; Tsuboi, Hiroto; Umeda, Naoto; Horikoshi, Masanobu; Kondo, Yuya; Sugihara, Makoto et al. (2013): Analysis of subclinical synovitis detected by ultrasonography and low-field magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis. In: *Mod Rheumatol*. DOI: 10.1007/s10165-013-0849-4.
- Oguz, F.; Akdeniz, C.; Unuvar, E.; Kucukbasmaci, O.; Sidal, M. (2002): Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. In: *J Paediatr Child Health* 38 (4), S. 358–362.
- Olech, Ewa; Crues, JohnV3rd; Yocum, DavidE; Merrill, JoanT (2010): Bone marrow edema is the most specific finding for rheumatoid arthritis (RA) on noncontrast magnetic resonance imaging of the hands and wrists: a comparison of patients with RA and healthy controls. In: *J Rheumatol* 37 (2), S. 265–274.
- Oliver, JacquelineE; Silman, AlanJ (2009): What epidemiology has told us about risk factors and aetiopathogenesis in rheumatic diseases. In: *Arthritis Res Ther* 11 (3), S. 223.
- Ostendorf, B.; Dann, P.; Friemann, J.; Pauly, T.; Schneider, M. (2002): Synovialis-Diagnostik bei Rheumatoider Arthritis. In: *Z Rheumatol* 61 (2), S. 139–150.
- Ostendorf, B.; Scherer, A.; Backhaus, M.; Edelmann, E.; Kellner, H.; Schalm, J.; Rau, R. (2003): [Imaging techniques in rheumatology: magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis]. *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Magnetresonanztomographie bei Rheumatoider Arthritis*. In: *Z Rheumatol* 62 (3), S. 274–286.
- Ostendorf, Benedikt; Scherer, Axel; Modder, Ulrich; Schneider, Matthias (2004): Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. In: *Arthritis Rheum* 50 (7), S. 2094–2102.
- Ostendorf, B.; Scherer, A.; Kellner, H.; Backhaus, M. (2008): [Project REMISSION(PLUS): clinical and radiological remission : new treatment goals in the management of rheumatoid arthritis]. *Projekt REMISSION(PLUS): klinische und radiologische Remission : Neue Therapieziele in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis*. In: *Z Rheumatol* 67 (8), S. 707-10, 712-5.
- Ostendorf, Benedikt; Wirrwar, Andreas; Mattes-Gyorgy, Katalin; Iking-Konert, Christof; Blondin, Dirk; Modder, Ulrich et al. (2009): High-resolution SPECT imaging of bony pathology in early arthritis of finger joints. In: *Rheumatology (Oxford)* 48 (7), S. 853–854.
- Ostendorf, B.; Edelmann, E.; Kellner, H.; Scherer, A. (2010): Niederfeldmagnetresonanztomographie bei rheumatoider Arthritis. In: *Z Rheumatol* 69 (1), S. 79–86.

- Ostergaard, M.; Hansen, M.; Stoltenberg, M.; Gideon, P.; Klarlund, M.; Jensen, K. E.; Lorenzen, I. (1999): Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum* 42 (5), S. 918–929.
- Ostergaard, Mikkel; Hansen, Michael; Stoltenberg, Michael; Jensen, KarlErik; Szkudlarek, Marcin; Pedersen-Zbinden, Brigitta; Lorenzen, Ib (2003): New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. In: *Arthritis Rheum* 48 (8), S. 2128–2131.
- Ostergaard, Mikkel; Moller, DohnUffe; Duer-Jensen, Anne; Hetland, MereteLund; Horslev-Petersen, Kim; Stengaard-Pedersen, Kristian et al. (2011): Patterns of magnetic resonance imaging bone erosion in rheumatoid arthritis -- which bones are most frequently involved and show the most change? In: *J Rheumatol* 38 (9), S. 2014–2017.
- Palosaari, Kari; Vuotila, Jorma; Takalo, Reijo; Jartti, Airi; Niemela, RaijaK; Karjalainen, Anna et al. (2006): Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA--a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. In: *Rheumatology (Oxford)* 45 (12), S. 1542–1548.
- Parasannanavar, Devaraj Jatteppa; Yeola, Avani; Pradhan, Vandana; Rajyadhaksha, Anjali; Ghosh, Kanjaksha (2012): HLA-DRbeta1*04 typing by simple in-house PCR-SSP technique for rheumatoid arthritis patients. In: *Rheumatol Int.* DOI: 10.1007/s00296-012-2448-7.
- Pongratz, Georg (2016): Glukokortikoid-Therapie bei rheumatoider Arthritis - Pro. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 141 (22), S. 1650.
- Rau R., G. Lingg S. Wassenberg C. Schorn A. Scherer (2007): Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis. Darmstadt: Steinkopff Verlag 2007.
- Rau, R.; Wassenberg, S.; Herborn, G.; Stucki, G.; Gebler, A. (1998): A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. In: *J Rheumatol* 25 (11), S. 2094–2107.
- Rau, R.; Lingg, G.; Wassenberg, S.; Schorn, C.; Scherer, A. (2005): [Imaging techniques in rheumatology: conventional radiography in rheumatoid arthritis]. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis. In: *Z Rheumatol* 64 (7), S. 473–487.
- Rantalaiho, Vappu; Korpela, Markku; Laasonen, Leena; Kautiainen, Hannu; Jarvenpaa, Salme; Hannonen, Pekka et al. (2010): Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. In: *Arthritis Res Ther* 12 (3), S. R122.
- Rat, Anne-Christine; Boissier, Marie-Christophe (2004): Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. In: *Joint Bone Spine* 71 (6), S. 518–524.
- Riemsma, RobertP; Taal, Erik; Kirwan, JohnR; Rasker, JohannesJ (2002): Patient education programmes for adults with rheumatoid arthritis. In: *BMJ* 325 (7364), S. 558–559.
- Rintelen B, Leeb B. F. (2009): Krankheitsaktivitätsindizes für die rheumatoide Arthritis in der täglichen Praxis. *J Miner Stoffwechs J.*, 16 (1), 20-23
- Sandrock D, Backhaus M. (2009) Nuclear medicine in rheumatology, arthritis + rheuma 2009; 29: 168–178
- Savnik, A.; Malmkov, H.; Thomsen, H. S.; Bretlau, T.; Graff, L. B.; Nielsen, H. et al. (2001): MRI of the arthritic small joints: comparison of extremity MRI (0.2 T) vs high-field MRI (1.5 T). In: *Eur Radiol* 11 (6), S. 1030–1038.
- Savnik, Anette; Malmkov, Hanne; Thomsen, HenrikS; Graff, LykkeB; Nielsen, Henrik; Danneskiold-Samsøe, Bente et al. (2002): MRI of the wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at 1-year interval: MRI features to predict bone erosions. In: *Eur Radiol* 12 (5), S. 1203–1210.

- Scheel, AlexanderK; Hermann, Kay-GeertA; Kahler, Elke; Pasewaldt, Daniel; Fritz, Jacqueline; Hamm, Bernd et al. (2005): A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum* 52 (3), S. 733–743.
- Scherer, A.; Wirrwar, A.; Mattes-Gyorgy, K.; Blondin, D.; Reichelt, D.; Muller, H-W et al. (2009): [Bony pathologies of the metacarpophalangeal joints in early rheumatoid arthritis: comparison of MRI and high-resolution SPECT]. *Knocherne Pathologien der Metacarpophalangeal-Gelenke bei fruher rheumatoider Arthritis: Vergleich zwischen MRT und hochauflösender SPECT*. In: *Rofo* 181 (9), S. 875–880.
- Schiff, MichaelH; Hobbs, KathrynF; Gensler, Timothy; Keenan, GregoryF (2007): A retrospective analysis of low-field strength magnetic resonance imaging and the management of patients with rheumatoid arthritis. In: *Curr Med Res Opin* 23 (5), S. 961–968.
- Schirmer, Claudia; Scheel, AlexanderK; Althoff, ChristianE; Schink, Tania; Eshed, Iris; Lembcke, Alexander et al. (2007): Diagnostic quality and scoring of synovitis, tenosynovitis and erosions in low-field MRI of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional MRI. In: *Ann Rheum Dis* 66 (4), S. 522–529.
- Schleich, Christoph; Buchbender, Christian; Sewerin, Philipp; Miese, Falk; Aissa, Joel; Brinks, Ralph et al. (2015 a): Evaluation of a simplified version of the Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) comprising 5 joints (RAMRIS5). In: *Clinical and experimental rheumatology* 33 (2), S. 209–215.
- Schleich, C.; Muller-Lutz, A.; Sewerin, P.; Ostendorf, B.; Buchbender, C.; Schneider, M. et al. (2015 b): Intra-individual assessment of inflammatory severity and cartilage composition of finger joints in rheumatoid arthritis. In: *Skeletal radiology* 44 (4), S. 513–518.
- Schmidt, Wolfgang A.; Schicke, Bernd; Ostendorf, Benedikt; Scherer, Axel; Krause, Andreas; Walther, Marisa (2013): Low-field MRI versus ultrasound: which is more sensitive in detecting inflammation and bone damage in MCP and MTP joints in mild or moderate rheumatoid arthritis? In: *Clin Exp Rheumatol* 31 (1), S. 91–96.
- Schneider, M.; Ostendorf, B.; Specker, C. H. (2005): Fruhdiagnose einer rheumatoiden Arthritis. In: *Z Rheumatol* 64 (8), S. 516–523.
- Schneider M.; M. Lelgemann; H.-H. Abholz; R. Caratti; C. Flügge; H. Jäniche et al. (2011): *Interdisziplinäre Leitlinie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 3. erweiterte und überarbeitete Auflage*. Berlin.
- Schwarz, EdwardM; Looney, RJohn; Drissi, MHicham; O'Keefe, RegisJ; Boyce, BrendanF; Xing, Lianping; Ritchlin, ChristopherT (2006): Autoimmunity and bone. In: *Ann N Y Acad Sci* 1068, S. 275–283.
- Scott, DavidL; Smith, Claire; Kingsley, Gabrielle (2005): What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? In: *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19 (1), S. 117–136.
- Sewerin, P. (2014): Advantages of a combined rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score Advantages of a combined rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score(RAMRIS) for hand and feet: does the RAMRIS of the hand alone underestimate disease activity and progression? In: *BMC Musculoskelet Disord* 2014, 2014 (05.2014), S. 15:104. doi: 10.1186/1471-2474-15-104.
- Sewerin P, Klein S, Brinks R, Hoyer A, Schleich C, Miese F, Blaschke S, Edelmann E, Gao I, Georgi J, Kellner H, Keyßer G, Lorenz HM, Müller-Ladner U, Pott HG, Schulze-Koops H, Walther M, Schmidt WA, Schneider M, Ostendorf B (2016) REMISSIONPLUS: Eine Initiative zur Integration moderner Bildgebung in die rheumatologische Versorgung Rückblick, Einblick, Ausblick: Auswertung der Niederfeld-MRT Daten. *Akt Rheumatol* 2016 42:1-10
- Sharp, J. T.; Bluhm, G. B.; Brook, A.; Brower, A. C.; Corbett, M.; Decker, J. L. et al. (1985): Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum* 28 (1), S. 16–24.

- Sharp, JohnT; van, derHeijdeDesiree; Boers, Maarten; Boonen, Annelies; Bruynesteyn, Karin; Emery, Paul et al. (2003): Repair of erosions in rheumatoid arthritis does occur. Results from 2 studies by the OMERACT Subcommittee on Healing of Erosions. In: *J Rheumatol* 30 (5), S. 1102–1107.
- Silman, A. J.; MacGregor, A. J.; Thomson, W.; Holligan, S.; Carthy, D.; Farhan, A.; Ollier, W. E. (1993): Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. In: *Br J Rheumatol* 32 (10), S. 903–907.
- Smolen, JosefS; Landewe, Robert; Breedveld, FerdinandC; Dougados, Maxime; Emery, Paul; Gaujoux-Viala, Cecile et al. (2010): EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. In: *Ann Rheum Dis* 69 (6), S. 964–975. DOI: 10.1136/ard.2009.126532.
- Spinella, A.; Sandri, G.; Carpenito, G.; Belletti, L.; Mascia, M. T. (2011): The discrepancy between clinical and ultrasonographic remission in rheumatoid arthritis is not related to therapy or autoantibody status. In: *Rheumatol Int.* *Rheumatol Int.* 2012 Dec;32(12):3917-21
- Stach, ChristianM; Bauerle, Michael; Englbrecht, Matthias; Kronke, Gerhard; Engelke, Klaus; Manger, Bernhard; Schett, Georg (2010): Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. In: *Arthritis Rheum* 62 (2), S. 330–339.
- Stenger, A. A.; Van, LeeuwenMA; Houtman, P. M.; Bruyn, G. A.; Speerstra, F.; Barendsen, B. C. et al. (1998): Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. In: *Br J Rheumatol* 37 (11), S. 1157–1163.
- Stolt, P.; Bengtsson, C.; Nordmark, B.; Lindblad, S.; Lundberg, I.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. (2003): Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. In: *Ann Rheum Dis* 62 (9), S. 835–841.
- Sudol-Szopinska, Iwona; Kontny, Ewa; Maslinski, Włodzimierz; Prochorec-Sobieszek, Monika; Warczynska, Agnieszka; Kwiatkowska, Brygida (2013): Significance of bone marrow edema in pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: *Pol J Radiol* 78 (1), S. 57–63. DOI: 10.12659/PJR.883768.
- Sudol-Szopinska, Iwona; Mroz, Joanna; Ostrowska, Monika; Kwiatkowska, Brygida (2016): Magnetic resonance imaging in inflammatory rheumatoid diseases. In: *Reumatologia* 54 (4), S. 170–176. DOI: 10.5114/reum.2016.62471.
- Sullivan, PatrickW; Ghushchyan, Vahram; Huang, Xing-Yue; Globe, DeniseR (2010): Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. In: *J Rheumatol* 37 (3), S. 544–549.
- Suter, LisaG; Fraenkel, Liana; Braithwaite, RScott (2011): Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 (5), S. 675–688.
- Suwannalai, Parawee; Trouw, Leendert A.; Toes, Rene E. M.; Huizinga, Tom W. J. (2012): Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in early rheumatoid arthritis. In: *Mod Rheumatol* 22 (1), S. 15–20. DOI: 10.1007/s10165-011-0486-8.
- Suzuki, Takeshi; Ito, Satoshi; Handa, Shinya; Kose, Katsumi; Okamoto, Yoshikazu; Minami, Manabu et al. (2010): New low-field extremity MRI, compacTscan: comparison with whole-body 1.5 T conventional MRI. In: *Mod Rheumatol* 20 (4), S. 331–336.
- Symmons, D. P.; Jones, M.; Osborne, J.; Sills, J.; Southwood, T. R.; Woo, P. (1996): Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. In: *J Rheumatol* 23 (11), S. 1975–1980.
- Symmons, Deborah (2002): Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16 (5), S. 707–722.

- Szkudlarek, Marcin; Klarlund, Mette; Narvestad, Eva; Court-Payen, Michel; Strandberg, Charlotte; Jensen, KarlE et al. (2006): Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. In: *Arthritis Res Ther* 8 (2), S. R52.
- Tan, YorkKiat; Conaghan, PhilipG (2011): Imaging in rheumatoid arthritis. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25 (4), S. 569–584.
- Taouli, Bachir; Zaim, Souhil; Peterfy, CharlesG; Lynch, JohnA; Stork, Alexander; Guermazi, Ali et al. (2004): Rheumatoid arthritis of the hand and wrist: comparison of three imaging techniques. In: *AJR Am J Roentgenol* 182 (4), S. 937–943.
- van Everdingen, Amalia; Jacobs, JohannesWg; Siewerts, VanReesemaDirkR; Bijlsma, JohannesWJ (2002): Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. In: *Ann Intern Med* 136 (1), S. 1–12.
- van Gestel; Prevoo, M. L.; van, 'tHofMA; van, RijswijkMH; van, dePutteLB; van, RielPL (1996): Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. In: *Arthritis Rheum* 39 (1), S. 34–40.
- van Jaarsveld, C. H.; Jacobs, J. W.; Schrijvers, A. J.; Heurkens, A. H.; Haanen, H. C.; Bijlsma, J. W. (1998a): Direct cost of rheumatoid arthritis during the first six years: a cost-of-illness study. In: *Br J Rheumatol* 37 (8), S. 837–847.
- van Jaarsveld, C. H.; Jacobs, J. W.; Schrijvers, A. J.; van, Albada-KuipersGA; Hofman, D. M.; Bijlsma, J. W. (1998b): Effects of rheumatoid arthritis on employment and social participation during the first years of disease in The Netherlands. In: *Br J Rheumatol* 37 (8), S. 848–853.
- Verschueren, P.; Esselens, G.; Westhovens, R. (2008): Daily practice effectiveness of a step-down treatment in comparison with a tight step-up for early rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 47 (1), S. 59–64.
- Verstappen, S. M.M.; van, Albada-KuipersGA; Bijlsma, J. W.J.; Blaauw, A. A.M.; Schenk, Y.; Haanen, H. C.M.; Jacobs, J. W.G. (2005): A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. In: *Ann Rheum Dis* 64 (1), S. 38–43.
- Visser, Henk; le, CessieSaskia; Vos, Koen; Breedveld, FerdinandC; Hazes, JohannaMW (2002): How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. In: *Arthritis Rheum* 46 (2), S. 357–365.
- Vliet, VlielandTP; Zwinderman, A. H.; Vandenbroucke, J. P.; Breedveld, F. C.; Hazes, J. M. (1996): A randomized clinical trial of in-patient multidisciplinary treatment versus routine out-patient care in active rheumatoid arthritis. In: *Br J Rheumatol* 35 (5), S. 475–482.
- Vogel, M.; Kotter, I.; Henes, J.; Baumann, M.; Horger, M. (2012): MR Imaging Findings in Rheumatoid Arthritis - MRT of the hand in rheumatoid arthritis. In: *Rofo* 184 (7), S. 593–596. DOI: 10.1055/s-0032-1318787.
- Wakefield, Richard J.; D'Agostino, Maria Antonietta; Naredo, Esperanza; Buch, Maya H.; Iagnocco, Annamaria; Terslev, Lene et al. (2012): After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? In: *Ann Rheum Dis* 71 (6), S. 799–803. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201048.
- Wells, G.; Becker, J-C; Teng, J.; Dougados, M.; Schiff, M.; Smolen, J. et al. (2009): Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. In: *Ann Rheum Dis* 68 (6), S. 954–960.

- Westhoff, G.; Listing, J.; Zink, A. (2000): Loss of physical independence in rheumatoid arthritis: interview data from a representative sample of patients in rheumatologic care. In: *Arthritis Care Res* 13 (1), S. 11–22.
- Wiles, N.; Symmons, D. P.; Harrison, B.; Barrett, E.; Barrett, J. H.; Scott, D. G.; Silman, A. J. (1999): Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: trying to hit a moving target? In: *Arthritis Rheum* 42 (7), S. 1339–1346.
- Wolfe, F.; Hawley, D. J. (1998): The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients. In: *J Rheumatol* 25 (11), S. 2108–2117.
- Wollenhaupt, J.; Albrecht, K.; Krüger, K.; Müller-Ladner, U. (2013): The new 2012 German recommendations for treating rheumatoid arthritis. Differences compared to the European standpoint. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 72 (1), S. 6–9. DOI: 10.1007/s00393-012-1093-6.
- Wood, N. C.; Symons, J. A.; Dickens, E.; Duff, G. W. (1992): In situ hybridization of IL-6 in rheumatoid arthritis. In: *Clin Exp Immunol* 87 (2), S. 183–189.
- Yoshioka, Hiroshi; Ito, Satoshi; Handa, Shinya; Tomiha, Sadanori; Kose, Katsumi; Haishi, Tomoyuki et al. (2006): Low-field compact magnetic resonance imaging system for the hand and wrist in rheumatoid arthritis. In: *J Magn Reson Imaging* 23 (3), S. 370–376.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten zum ausgewerteten Patientenkollektiv.....	38
Tabelle 2: Verteilung Medikation zu Messzeitpunkten T0 und T4.....	40
Tabelle 3: Deskriptive Statistik: klinisch/laborchemische Parameter	40
Tabelle 4: Deskriptive Statistik: Synovialitis MCP-, Handgelenk und Subscore	44
Tabelle 5: Deskriptive Statistik: Ödem MCP-, Handgelenk und Subscore.....	46
Tabelle 6: Deskriptive Statistik: Erosion MCP-, Handgelenk und Subscore.....	49
Tabelle 7: Deskriptive Statistik: RAMRIS MCP-Gelenk, Handgelenk und Gesamtscore.....	51
Tabelle 8: Paarweise Spearman-Korrelationen für die Messwerte zu T0 von Klinik/Labor- und MRT-Parametern.....	54
Tabelle 9: Paarweise Spearman-Korrelationen für die Messwerte zu T4 von Klinik/Labor- und MRT-Parametern.....	54
Tabelle 10: Paarweise Spearman-Korrelationen für Differenzen T4-T0 von Klinik/Labor- und MRT-Parametern.....	55
Tabelle 11: Wilcoxon p-Werte für Differenzen der Messwerte T4-T0.....	56
Tabelle 12: Zusammenhang Synovialitis zu T0 mit Erosion zu T4 pro Gelenk für diejenigen Patienten, bei denen zu T0 noch keine Erosionen vorlagen	58
Tabelle 13: Zusammenhang Ödem zu T0 mit Erosion zu T4 pro Gelenk für diejenigen Patienten, bei denen zu T0 noch keine Erosionen vorlagen	59

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Patientenlagerung für NF-MRT-Messungen	14
Abb. 2: Geographische Übersicht der an der REMISSION ^{PLUS} -NF-MRT-Studie beteiligten Zentren.....	22
Abb. 3: Werbematerial: Bierdeckel mit Bildgebungsseminarterminen und Einladungen zu Workshops. Mit freundlicher Genehmigung von AbbVie, Dr. Rolf Hecker.	24
Abb. 4: Übersicht Bereinigungsverfahren statistischer Datensatz (<i>Flowchart</i>).....	25
Abb. 5: REMISSION ^{PLUS} -Dokumentationsbogen MRT Seite 1, klinische Angaben	27
Abb. 6: Hand in axialer (syn. transversale) Schnittebene (T1-Wichtung mit KM).....	28
Abb. 7: Hand in coronarer Schnittebene (T1-Wichtung mit KM)	29
Abb. 8: Dediziertes NF-MRT-System.....	30
Abb. 9: REMISSION ^{PLUS} -Dokumentationsbogen MRT Seite 2, radiologische Angaben.....	31
Abb. 10: Synovialitis am Beispiel MRT der Hand in coronarer Schnittführung (T1 mit und ohne KM).....	32
Abb. 11: Knochenmarködem am Beispiel MRT der Hand in coronarer Schnittführung (STIR-Sequenz)	33
Abb. 12: Erosionen am Beispiel MRT der Hand in coronarer Schnittführung (T1 ohne KM)	34
Abb. 13: Übersicht Bereinigungsverfahren statistischer Datensatz (<i>Flowchart</i>).....	37
Abb. 14: BSG Entwicklung T0-T4; klassifizierte relative Veränderungen (n=75).....	41
Abb. 15: CRP Entwicklung T0-T4; klassifizierte relative Veränderungen (n=80).....	41
Abb. 16: DAS28 Entwicklung T0-T4; klassifizierte relative Veränderungen (n=80)	42
Abb. 17: Mittelwerte klinisch/laborchemische Parameter: unterjährige Entwicklung (n=47).	43
Abb. 18: Entwicklung T0-T4 der Synovialitis-MRT-Scores; klassifizierte Veränderungen (n=80)	45
Abb. 19: Mittelwerte Synovialitis-Subscore: unterjährige Entwicklung (n=47).....	46
Abb. 20: Entwicklung T0-T4 der Ödem-MRT-Scores; klassifizierte Veränderungen (n=80)	47
Abb. 21: Mittelwerte Ödem-Subscore: unterjährige Entwicklung (n=47).....	48
Abb. 22: Entwicklung T0-T4 der Erosion-MRT-Scores; klassifizierte Veränderungen (n=80)	50
Abb. 23: Mittelwerte Erosionsscores: unterjährige Entwicklung (n=47).....	51
Abb. 24: Entwicklung T0-T4 der RAMRIS MRT-Scores; klassifizierte Veränderungen (n=80)	52
Abb. 25: Mittelwerte RAMRIS: unterjährige Entwicklung (n=47)	53

Abb. 26: Entwicklung von RAMRIS und Subscores für Patienten in Remission (Variable Rückgang T0-T4, n=34)	57
Abb. 27: Gelenkbefall Einzelgelenke für Synovialitis MCP zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=143).....	60
Abb. 28: Gelenkbefall Einzelgelenke für Synovialitis Handgelenk zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=142; für Intercarpalgelenk n=141)	60
Abb. 29: Gelenkbefall Einzelgelenke für Ödeme MCP zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=143)	60
Abb. 30: Gelenkbefall Einzelgelenke für Ödeme Handgelenk zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=142; Basis MCP 5 n=141)	61
Abb. 31: Gelenkbefall Einzelgelenke für Erosion MCP zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=143)	62
Abb. 32: Gelenkbefall Einzelgelenke für Erosion Handgelenk zu T0: Häufigkeiten mit Angabe des Durchschnittsscores (n=142)	62
Abb. 33: Befall Gelenk(regionen) pathologieunabhängig zu T0 (n= 142; MCP n=143; Intercarpalgelenk n=141).....	63
Abb. 34: Mittelwerte klinisch/laborchemischer Parameter und MRT-Scores bei RA am Fuß: Entwicklung im Studienzeitraum (T0, T4; n=17)	64
Abb. 35: Häufigkeit des Gelenkbefalls am Fuß zu T0 (n=17)	65

Danksagung

Ich danke meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Professor Dr. Benedikt Ostendorf für seine immer freundliche und engagierte Betreuung, die fachliche Beratung und die ständige Hilfsbereitschaft. Die stetige Motivation und der Optimismus haben mich immer wieder angespornt.

In diesem Zuge gilt mein Dank auch Herrn Professor Dr. Matthias Schneider, der als Direktor der Klinik meine Promotion ständig unterstützt und ihre Entwicklung verfolgt hat. Herrn Dr. Philipp Sewerin danke ich für die Hilfe bei der Auswertung der Studie und die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit, Herrn Dr. Ralph Brinks und Frau Annika Hoyer für die tatkräftige Unterstützung bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse sowie für die wertvollen Tipps für statistische Datenauswertung.

Ich danke den Firmen Abbott (jetzt AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) und Esaote GmbH sowie der „Kommission bildgebende Verfahren“ der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie für die Mitorganisation der Studie, die Finanzierung des Projektes und die Unterstützung bei der Datenerhebung und Sammlung.

Ich danke meinen Eltern für die immer motivierende und herzliche Unterstützung bei allen meinen Schritten der Ausbildung bis zur Erstellung dieser Dissertation. Mein Dank gilt auch meinem Bruder Daniel, der in der gesamten Zeit mit Ratschlägen und Motivation an meiner Seite gestanden hat, und allen weiteren, die mich in der Zeit der Arbeit an der Dissertation begleitet, immer an die Fertigstellung geglaubt und mich dabei unterstützt haben.

Zu guter Letzt danke ich meinem Ehemann Andreas für die großartige Unterstützung und Motivation über die gesamte Zeit der Dissertationserstellung. Gerade in schweren Zeiten war dies die notwendige Hilfe um das Projekt zu Ende zu führen. Das Mitfiebern und die immer verständnisvollen Worte bis zum letzten Abschnitt der Arbeit haben die Finalisierung erst möglich gemacht.