

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

**Unterscheidung von Arthritis und Arthrose des
radiokarpalen Knorpels mittels morphologischer und
biochemischer Magnetresonanztomographie**

Dissertation

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

vorgelegt von

Valentina Mori

2020

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

gez.: Valentina Mori

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD Dr. med. Christoph Schleich

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Stefan Vordenbäumen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Differences of radiocarpal cartilage alterations in arthritis and osteoarthritis using morphological and biochemical magnetic resonance imaging without gadolinium-based contrast agent administration. **Mori V**, Sawicki LM, Sewerin P, Eichner M, Schaarschmidt BM, Oezel L, Gehrman S, Bittersohl B, Antoch G, Schleich C. Eur Radiol. 2019 May;29(5):2581-2588.

I Zusammenfassung (Deutsch)

Ziel dieser Studie war es, Unterschiede zwischen *radiocarpalen* Knorpelveränderungen bei Arthrose und Arthritis mittels *multiparametrischer* Magnetresonanztomographie (MRT), bestehend aus *morphologischen* und *biochemischen* Sequenzen, zu identifizieren. Zu diesem Zweck haben wir eine *prospektive* Studie erstellt und eine multiparametrische MRT des *radiocarpalen* Knorpels mit 47 Teilnehmern mittels 3-Tesla-MRT durchgeführt.

Insgesamt litten 11 der Patienten an Arthritis, 10 Patienten an Arthrose, 14 Patienten hatten eine *distaler Radiusfraktur* erlitten und 12 Teilnehmer waren gesund. Der *radiocarpale* Knorpel wurde mittels *morphologischer* (*DESS*, *TrueFISP*) und *biochemischer* Bildgebung (*T2**) untersucht. Die Gabe von *intravenösem* Kontrastmittel war während der gesamten Untersuchung nicht erforderlich. Die *morphologische* Auswertung basierte auf dem Klassifizierungssystem von *Outerbridge*. Für die *biochemische* Analyse wurde eine *Region-of-Interest-Analyse* verwendet, um den Grad der Knorpelschädigung bei jedem Teilnehmer zu ermitteln. Anschließend wurden mittels eines *post-hoc Tukey-Tests* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen errechnet. Im Rahmen der *morphologischen* Auswertung fanden wir heraus, dass Knorpelschäden bei Arthritis und Arthrose signifikant häufiger als bei gesunden Probanden. Darüber hinaus zeigten sich in der *T2**-Bildgebung bei Patienten mit Arthrose höhere Knorpelverluste als bei Patienten mit Arthritis.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die *multiparametrische* MRT eingesetzt werden kann, um Unterschiede in den Veränderungen des *radiocarpalen* Knorpels bei Patienten mit Arthritis und Arthrose festzustellen und zu bewerten. Ermöglicht wird dies durch die Kombination von *morphologischer* und *biochemischer* MR-Bildgebung des *radiocarpalen* Knorpels. Ein großer Vorteil ist, dass bei den Untersuchungen weder eine Kontrastmittelgabe noch Strahlenexposition erforderlich sind. Daher kann die *multiparametrische* MRT eine sehr schonende Methode und ein kompetentes Werkzeug sein, um beide Krankheitsbilder zu unterscheiden und die diagnostischen Möglichkeiten zu erweitern.

II Zusammenfassung (Englisch)

The aim of this study was to identify differences of radiocarpal cartilage alterations in osteoarthritis and arthritis using multiparametrical magnetic resonance imaging (MRI) consisting of morphological and biochemical sequences. For this purpose, we have enrolled 47 participants in a prospective study performing multiparametrical MRI of the radiocarpal cartilage on a 3 Tesla MRI.

In total 11 patients were suffering from arthritis, 10 patients from osteoarthritis, 14 patients endured a distal radius fracture and 12 participants were healthy volunteers. The radiocarpal cartilage was examined using morphological (*DESS*, *TrueFISP*) and biochemical imaging ($T2^*$). The administration of intravenous gadolinium-based contrast agents was not necessary during the entire examination. The morphological evaluation was based on the *Outerbridge* classification system. For biochemical analysis, a region-of-interest analysis was used to assess the degree of cartilage damage in each participant. Subsequently, significant group differences were calculated using a *post-hoc Tukey* test. In the context of the morphological evaluation, we found out that cartilage damage was significantly more frequent in arthritis and osteoarthritis than in healthy volunteers. Furthermore, in $T2^*$ imaging, higher cartilage losses were reported in patients with osteoarthritis compared to patients with arthritis.

In summary, it could be shown that multiparametric MRI can be used to detect and assess differences in radiocarpal cartilage changes in patients with arthritis and osteoarthritis. This is facilitated by the combination of morphological and biochemical MRI of the radiocarpal cartilage. A major advantage is that neither contrast agent administration nor radiation exposure is necessary in image acquisition. Consequently, multiparametric MRI can be an innocuous method and capable tool to distinguish both diseases and expand diagnostic capabilities.

III Abkürzungsverzeichnis

ACR American College of Rheumatology

bDMARD biological synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

CCP-Antikörper zyklisches citrulliniertes Peptid -Antikörper

COX2 Cyclooxygenase-2

CRP C-reaktives Protein

csDMARD conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

CT Computertomographie

DESS Double Echo Steady State

dGEMRIC delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of
Cartilage

EULAR European League Against Rheumatism

G-SCF Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

IL Interleukin

KM Kontrastmittel

ml Milliliter

mm Millimeter

MRT Magnetresonanztomographie

ms Millisekunde

MTX Methotrexat

NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs

NSAR nichtsteroidalen Antirheumatika

OMERACT Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials

RANK/RANKL Receptor Activator of Nuklear Faktor- κ B /-Ligand

ROI Region of Interest

s/ sec Sekunden

SE spin echo

TENS Transkutane Elektrische Nervenstimulation

TNF α Tumornekrosefaktor α

TRPV-1 transient receptor potential cation channel subfamily V member 1

TRUFI/ TrueFISP True Fast Imaging With Steady Precession

T2 map* T2stern map

TSE turbo spin echo

T2 map* T2stern map

UAWs Unerwünschte Arzneimittelwirkung

IV Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Pathophysiologie	2
1.2.1 Arthritis	2
1.2.2 Arthrose.....	3
1.3 Klinische und laborchemische Diagnostik	4
1.4 Bildgebende Diagnostik	6
1.4.1 Arthritis	6
1.4.2 Arthrose.....	7
1.5 MRT-Bildgebung.....	8
1.6 Therapieoptionen.....	10
1.6.1 Arthritis	11
1.6.2 Arthrose.....	13
1.7 Ziel der Studie	15
2. Differences of radiocarpal cartilage alterations in arthritis and osteoarthritis using morphological and biochemical magnetic resonance imaging without gadolinium-based contrast agent administration, Mori V, Sawicki LM, Sewerin P, Eichner M, Schaarschmidt BM, Oezel L, Gehrmann S, Bittersohl B, Antoch G, Schleich C, European Radiology 2019 May;29(5):2581-2588	17
3. Diskussion.....	18
3.1 Studiendesign.....	18
3.2 Interpretation und Einordnung der Studie	19
3.3 Limitationen	21
3.4 Schlussfolgerungen	23
4. Literaturverzeichnis	25
5. Anhang.....	31

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis ist eine *chronisch-inflammatorische* Erkrankung und entspricht einem komplexen Krankheitsbild, welches unter anderem mit einer *Polyarthrit* einhergeht. In der Regel verläuft sie schubweise progredient [1]. Sie stellt die häufigste Form der chronischen Arthritis dar und weist hierbei eine Prävalenz von etwa 1% in der adulten Bevölkerung auf [1], [2], [3]. Am häufigsten tritt diese Erkrankungen bei Frauen im Alter zwischen 55 und 64 Jahren auf, bei Männern hingegen liegt der Häufigkeitsgipfel im Bereich von 65 bis 75 Jahren, aber auch Kinder und Jugendliche können von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen betroffen sein [4], [5]. Zudem scheint das Geschlecht eine Rolle zu spielen, so sind Frauen etwa zweimal bis dreimal so häufig betroffen wie Männer [6].

Im Verlauf der Erkrankung entstehen bei den meisten Betroffenen deutliche Gelenkschäden und können neben chronischer Funktionsbeeinträchtigung sogar zu einem vollständigen Verlust der Gelenkfunktion führen [1], [7]. Demnach kann dieses Krankheitsbild oft schon früh zu Behinderungen führen. Unter anderem im Rahmen vermehrter Arbeitsausfälle sowie häufig notwendiger Frühberentung hat die Rheumatoide Arthritis folglich auch eine große sozioökonomische Relevanz [5], [6].

Nicht minder relevant ist das zweite von uns untersuchte Krankheitsbild, die Arthrose. Sie ist weltweit verbreitet und gilt als häufigste Erkrankung des Gelenks [8], [9]. Im Gegensatz zu der zuvor dargestellten Arthritis, handelt es sich hier um eine degenerative Erkrankung, welche in der Regel primär durch andauernde Über- oder Fehlbelastung entsteht und mit einer progredienten Schädigung des Gelenkknorpels, sowie im Verlauf auch der angrenzenden ossären Strukturen, einhergehen kann [10], [11]. Aufgrund dieser Entstehung sind vor allem ältere

Patienten betroffen, so dass gerade im Zuge des demographischen Wandels mit einer weiter steigenden Prävalenz zu rechnen ist [8]. Die durchschnittliche *Prävalenz* liegt bei Männern bei 18,1%, während 22,3% der Frauen betroffen sind, was die Relevanz der Erkrankung weiter verdeutlicht [10]. Das Häufigkeitsgefälle zwischen beiden Geschlechtern ist bei Arthrose demnach weniger ausgeprägt als bei Arthritispatienten. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es bei Arthrosepatienten nicht selten zu chronischen Beeinträchtigungen der Gelenkfunktion bis hin zum kompletten Funktionsausfall [8].

1.2 Pathophysiologie

1.2.1 Arthritis

Bei der rheumatoiden Arthritis, der häufigsten Unterform der Arthritiden, kommt es im Rahmen einer Autoimmunreaktion zu einer Entzündung der Synovia [12]. Ursache ist eine komplexe Interaktion verschiedener Mediatoren, wobei besonders *TNF-alpha*, *Interleukin-1* und *Interleukin-6* eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen [13]. Man vermutet, dass dies vor allem bei entsprechender genetischer Disposition hervorgerufen wird, aber auch extrinsische Risikofaktoren, wie Rauchen, werden diskutiert [14]. Die genauen Ursachen der Erkrankung sind jedoch bis heute nicht abschließend geklärt.

Durch Reaktionen der autoreaktiven Zellen, vor allem der Lymphozyten und Monozyten werden *proinflammatorische Zytokine* ausgeschüttet, welche im Verlauf zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Enzymen wie Kollagenase führen. Diese greifen den Gelenkknorpel an. Zusätzlich kommt es durch die typische *Pannusbildung*, eine Verdickung der *Synovia*, zu weiteren Knorpelschäden. Klinisch kommt es folglich zu typischen Entzündungszeichen

mit Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung, Funktionseinschränkung der betroffenen Gelenke, wobei sich im Verlauf oft auch eine *Tendovaginitis* und *Bursitis* entwickeln können. In den Endstadien sind an den betroffenen Gelenken in vielen Fällen Destruktionen mit Versteifungen und Fehlstellungen zu verzeichnen [6].

1.2.2 Arthrose

Bei der zweiten Erkrankung, Arthrose, kommt es zu einer Ausdünnung des Knorpelgewebes und zu Schäden der kartilaginären Matrix, welche im Verlauf zu einer reaktiven Gewebeproliferation des Bindegewebes führen [15].

Physiologisch herrscht ein Gleichgewicht zwischen einem stetigen Aufbau und Abbau der Knorpelmatrix durch anabol (*insulin-like growthfactor-1*) und katabol (*Interleukin-1*) wirkende Faktoren [16]. Bei Überlastung dieses Systems kommt es zu einer Degeneration der Knorpelmatrix und der physiologisch vorhandene *hyaline* Knorpel kann im Zuge der ständigen Destruktionen nicht mehr durch gleichwertiges Gewebe ersetzt werden. Durch den konsekutiven Mangel an gesundem Knorpel entsteht eine Druckerhöhung auf *subchondrale, ossäre* Strukturen. Im weiteren Erkrankungsverlauf beginnt das ohne schützende Knorpelschicht freiliegende Knochengewebe bei dem Versuch der Reparatur zu *sklerosieren*, in Form von seitlicher *Osteophyten* zu *hypertrophieren*, um Stabilität zu fördern und *Pseudozysten*, sogenannte „*Geröllzysten*“ zu bilden [15], [17], [18]. Zudem kann das betroffene Gelenk einem chronisch-entzündlichen Prozess im Rahmen der Gelenkschäden unterliegen. Zudem kommt es typischerweise zu einem Verlust von *Proteoglykanen* im Gelenk, welche physiologischerweise unter anderem der Gleitfähigkeit und Wasserbindungskapazität dienen [15].

Auch Auswirkungen auf periartikuläre Strukturen sind nicht selten zu verzeichnen, so können beispielsweise rezidivierende Gelenkergüsse durch eine reaktiv verdickte und entzündete *Synovialis* entstehen [15]. Zusätzlich wird auch

der Bandapparat vermehrt belastet, verliert im Verlauf an Elastizität und kann sich ebenfalls im Rahmen einer aktivierten Arthrose entzünden.

Auch bei Arthrose werden diverse Risikofaktoren diskutiert. So scheinen neben genetischen Dispositionen beispielsweise Übergewicht und vorangegangene Traumata von übergeordneter Bedeutung zu sein [19].

1.3 Klinische und laborchemische Diagnostik

Die Grundlage der Diagnostik von sowohl Arthritis als auch Arthrose umfasst zunächst eine ausführliche Anamnese und befundorientierte körperliche Untersuchung. Die dort gewonnen Erkenntnisse sind anschließend wegweisend für die Auswahl der Zusatzuntersuchungen zur genaueren Abklärung.

Hier muss bei Verdacht auf Arthritis unter anderem das Ausmaß der Gelenkentzündungen geprüft werden. So gelten Entzündungen einzelner Gelenke als *Monoarthritis*, einiger Gelenke als *Oligoarthritis* und vieler Gelenke als *Polyarthritis*. Besteht zum Zeitpunkt der Untersuchung ein größerer Gelenkerguss, kann der Erguss punktiert werden und Rückschlüsse auf die Genese der Entzündung ermöglichen. Laborchemisch geben Rheumafaktoren und unspezifische erhöhte Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein, Ferritin und BSG einen allgemeinen Hinweis auf eine Arthritis [20]. Zudem sollte ergänzend eine Autoantikörperdiagnostik erfolgen. Besondere Wichtigkeit kommt hierbei vor allem dem Nachweis von *CCP-Antikörpern* zu, da sie auch die Prognoseeinschätzung erleichtern und eine besonders hohe Spezifität aufweisen [21], [22], [23], [24], [25].

Zur Objektivierung klinischer Diagnosekriterien hat sich die *ACR/EULAR-Klassifikation* etabliert [26].

Als Voraussetzung für die Anwendbarkeit dieser Klassifikationskriterien gilt eine gesicherte *Synovialitis* in mindestens einem Gelenk sowie das Fehlen einer alternativen Diagnose als Erklärung der *Synovialitis* [27]. Die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis wird nach *ACR/EULAR* als gesichert bezeichnet, wenn aus Punktzahlen vier verschiedener Domänen eine Gesamtpunktzahl von mindestens 6 von maximal 10 möglichen Punkten resultiert [27]. Diese Domänen beinhalten folgende klinische Kriterien: Zeitlicher Verlauf (0-1 Punkte), Lokalisation und Anzahl der betroffenen Gelenke (0-5 Punkte), Serologie bezüglich beispielsweise Rheumafaktoren und *Anti-CCP-Antikörpern* (0-3 Punkte) und Entzündungsparameter wie *CRP* oder *BSG* (0-1 Punkte).

Auch bei Verdacht auf eine Arthrose wird schon anamnestisch auf typische Merkmale geachtet. Klassischerweise sind unter anderem Steifheit, motorische Einschränkung und Schmerzen entscheidend [15], [28]. Da der Schmerz als führendes Symptom der Arthrose gilt, wird besonders auf eine detailliertere Differenzierung von Schmerzqualität und Schmerzintervallen geachtet [28], [29]. So werden beispielsweise Anlaufschmerz und Ermüdungs- oder Belastungsschmerz und Ruheschmerz unterschieden, wobei Ruheschmerzen schon für ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung sprechen [16]. Außerdem unterliegt auch die Steifigkeit der betroffenen Gelenke einer tageszeitlichen und bewegungsabhängigen Dynamik, so dass Patienten typischerweise von morgendlicher oder abendlicher Versteifung, sowie einer Verschlechterung der Symptomatik nach längerer Zeit der Inaktivität berichten [28]. Gerade im Vergleich zu entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gilt es zu beachten, dass sich diese Steifheit der Gelenke jedoch meist innerhalb von wenigen Minuten bessert [28]. Neben Schmerz und Steifheit gilt es zudem auch im Rahmen einer körperlichen Untersuchung auf das Maß der Bewegungseinschränkung und mögliche periartikuläre Beteiligungen zu achten [8]. Zudem kann die Arthrose neben der *subklinischen* Phase auch als aktivierte oder dekompenzierte Arthrose vorliegen, was die Diagnostik erschweren kann [8]. Labordiagnostisch können bei Arthrose, im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, meistens keine charakteristischen Auffälligkeiten dargestellt werden [8], [15]. Dennoch kann eine serologische Untersuchung im

Sinne einer Ausschlussdiagnostik sinnvoll sein, so spricht beispielsweise das Ausbleiben von *CCP-AK* gegen eine rheumatoide Arthritis oder unauffällige Harnsäure-Werte gegen eine Gicht [28]. Die Bemühungen, arthrosespezifische Knorpelabbaumarker zum klinischen Langzeitmonitoring zu nutzen, konnten bis heute keinen durchgreifenden Erfolg verzeichnen [8]. Wenn zusätzlich zu den oben genannten Symptomen Gelenkergüsse vorliegen, sollte zudem eine Punktion und anschließende Analyse der *Synovia* angestrebt werden. Das Ziel besteht primär in der Differenzierung degenerativer und rheumatisch-entzündlicher Prozesse, aber auch in dem Ausschluss akuter *septischer* Arthritiden. Bei einer nicht aktivierten Arthrose sind allenfalls moderat erhöhte Zellzahlen und *Leukozytenanteile* bei ansonsten unauffälligem gelblich-klaren und *viskösen* Punktat zu erwarten [8].

1.4 Bildgebende Diagnostik

1.4.1 Arthritis

Neben klinischen und laborchemischen Untersuchungen haben auch verschiedene bildgebende Verfahren einen hohen Stellenwert in der Diagnostik von Arthritiden. So sind konventionelle Röntgenuntersuchungen sowohl zu Beginn aus diagnostischen Gründen, als auch im Verlauf zur Krankheitsbeurteilung sinnvoller Bestandteil der *apparativen* Diagnostik einer Arthritis [30], [31]. Hierbei hat sich beispielsweise zur Untersuchung von Handgelenk und Fingern die Röntgenuntersuchung der Hände in *dorsovolarer* Aufnahme etabliert, welche gegebenenfalls jedoch auch um andere Aufnahmen, wie beispielsweise die Zitherspielaufnahme als schräge Aufnahme, ergänzt werden können [32]. Primär erleichtert das konventionelle Röntgen die Beurteilung *ossärer* Strukturen, so dass Knochenschädigungen gut dargestellt werden können. Die als direktes Arthritiszeichen zu wertenden Erosionen,

welche etwa *Kortikalisunterbrechungen* beinhalten, können folglich zuverlässig dargestellt werden, sind aber oft erst in fortgeschrittenen Stadien sichtbar [33]. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass ein Großteil der neu aufgetretenen *Erosionen* in konventionellen Röntgenaufnahmen erst mindestens ein Jahr später erkannt werden konnten als im MRT [34]. Indirekte Arthritiszeichen wie Weichteilschwellungen durch *Synoviaproliferation*, *perifokale Ödeme* oder Gelenkergüsse sind oft nur eingeschränkt beurteilbar.

Demnach empfiehlt sich ergänzend auch eine Ultraschalluntersuchung zur Diagnostik heranzuziehen. Sonographisch lassen sich besonders Weichteile, Gelenke und Sehnen gut darstellen, so dass unter anderem das Ausmaß einer *Synovialhyperthrophie*, sowie *Enthesiopathien* beurteilt werden können [35]. Zudem sind auch ossäre Läsionen wie *Erosionen* sonographisch sichtbar, sodass diese Untersuchungsmethode vielseitige Informationen liefern kann. Zusätzlich kann eine ergänzende Farbdoppler-Sonographie Aufschluss über die Krankheitsaktivität geben, indem sie veränderte *Perfusionsverhältnisse* darstellt [36], [37].

Beide Verfahren sind kostengünstig, schnell und flächendeckend verfügbar [32], [38]. Vorteil der *Sonographie* ist zudem die Durchführung ohne Verwendung ionisierender Strahlung, was sie für den Patienten zu einer besonders schonenden Bildgebung macht. Allerdings besteht einschränkend eine größere Untersucherabhängigkeit [38].

1.4.2 Arthrose

Die bildgebende Diagnostik der Arthrose basiert meist auf konventionellen Röntgenaufnahmen des betroffenen Gelenks, welche standardisiert in zwei Ebenen (*anterior-posterior* und *lateral*) durchgeführt werden sollten [16]. Bei der

Auswertung wird in der Regel als erstes eine *subchondrale Sklerosierung* auffällig. Weitere arthrosetypischen Zeichen, wie eine Gelenkspaltverschmälerung, *Geröllzystenbildung* und *periartikuläre Osteophytenbildung*, werden häufig erst in fortgeschrittenen Stadien abgrenzbar [8]. Die zuvor genannten in konventionellen Röntgenuntersuchungen erkennbaren Veränderungen werden in der Klassifikation nach *Kellgren* und *Lawrence* (Grad 0-4) zusammengefasst. [16], [39]. Seltener können auch andere Klassifikationssysteme angewandt werden.

Auch bei einer Arthrose kann eine Gelenksonographie erwogen werden, da diese frühzeitig *intraartikuläre* Ergussbildung und *synoviale* Beteiligung darstellen kann [40]. Gegebenenfalls können anschließende Untersuchungen mittels CT miteinbezogen werden. Besonders die Früherkennung bleibt jedoch weiterhin erschwert.

1.5 MRT-Bildgebung

Insbesondere bei der Früherkennung einer rheumatoiden Arthritis, aber auch bei der Beurteilung von Arthrose, gewinnt die Magnetresonanztomographie (MRT) zunehmend an Bedeutung [41], [42]. Da es sich bei der MRT um ein Schnittbildverfahren handelt, ermöglicht sie eine dreidimensionale Darstellung und stellt besonders Weichteilstrukturen wie beispielsweise Muskulatur, Sehnen, Bänder und *kartilaginäre* Strukturen in hochauflösender Qualität dar [43], [44]. Gerade Gelenkknorpel kann mit hoher örtlicher Auflösung dargestellt und quantitativ erfasst werden [40]. Demnach besteht ein Vorteil der MRT im Vergleich zur Röntgenuntersuchung oder CT unter anderem darin nicht nur Knochen, sondern auch Knorpel detailliert darzustellen, so dass sie für Erkrankungen welche primär mit Knorpelschäden einhergehen, wie bei Arthrose oder Arthritis, frühzeitige Erkenntnisgewinne liefern kann.

Hinzu kommen Informationsgewinne über frühzeitige Strukturveränderungen durch ergänzende Anwendung biochemischer Bildgebung wie in diesem Fall mittels *T2* Mapping*. Diese Sequenz ermöglicht die Bewertung des Wassergehalts und der Integrität des Kollagennetzes und kann daher Aufschluss über frühe Veränderungen geben, die *morphologisch* oft noch nicht nachweisbar sind [41]. Zudem haben neueste Studien gezeigt, dass auch der Kollagengehalt angezeigt werden kann, was die diagnostische Aussagekraft noch steigern könnte [45]. *T2* Mapping* birgt viele Vorteile, so kann eine dreidimensionale isotrope Knorpelauswertung bei guter Auflösung, ohne Gabe von Kontrastmittel, gewährleistet werden, und gleichzeitig eine verhältnismäßig kurze Untersuchungszeit sichergestellt werden [46].

Neben der Früherkennung bietet sich die MRT auch bei Verlaufskontrollen der entsprechenden Erkrankungen an, da sie ohne lange Vorlaufzeit Veränderungen an Weichteilstrukturen und Knochen darstellen kann [47]. Zudem geht diese Untersuchung mit keinerlei Strahlenbelastung einher, da keine ionisierende Strahlung, sondern eine Kombination aus Magnetfeld und Hochfrequenzimpuls zur Anregung von Wasserstoffprotonen, zur Bildgenerierung angewandt wird [48].

Folglich basiert die Magnetresonanztomographie auf einem starken Magnetfeld, in dem sich die Wasserstoffprotonen im Körper ausrichten. Während der Messungen gibt das MRT-Gerät zudem durch das Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses, welcher die Ausrichtung der Protonen im Magnetfeld verändert, Energie in dieses System ab. Anschließend kehren die Wasserstoffatome erneut in die durch den Magneten vorgegebene Längsrichtung zurück [48]. Das hierbei entstehende Signal kann anschließend mit einer Antenne gemessen und von Computern weiterverarbeitet werden. Je nach Protonengehalt eines Gewebes werden verschiedene Signale vom Körper ausgesendet. Zusätzlich können die Messeinstellungen so verändert werden,

dass bewusst bestimmte Arten von Gewebe abgeschwächt oder verstärkt dargestellt werden.

Dennoch gilt es auch die Einschränkungen bezüglich der MRT zu beachten. So ist die Untersuchungsdauer deutlich länger als beispielsweise bei einer vergleichbaren CT und auch der Kostenfaktor ist deutlich höher [49]. Zudem kann es patientenbezogene Ausschlusskriterien geben, besonders im Hinblick auf *intrakorporales* Fremdmaterial. So ist beispielsweise nicht jeder Herzschrittmacher MRT-tauglich, die gespeicherten Daten von *Eventrekordern* können beeinträchtigt werden oder Metallimplantate können Artefakte generieren [49], [50]. Patienten mit Klaustrophobie können sehr unter der Enge der Untersuchungsröhre leiden [51]. Die verhältnismäßig lange Liegedauer in teils unangenehmen Positionen, sowie das lange Stillhalten, kann unter anderem für Patienten mit ausgeprägten muskuloskelettalen Erkrankungen und der damit verbundenen Schmerzen und Beeinträchtigungen, die Durchführung einer MRT erschweren. Bei Untersuchungen mit gadoliniumhaltiger Kontrastmittelgabe würde zudem das, wenn auch geringe, Risiko allergischer Reaktionen oder der Auslösung einer *nephrogenen systemischen Fibrose* abgewogen werden müssen [52]. Zusätzlich sollte neuerdings auch das kürzlich gewonnene Wissen über die nach *intravenöser* MR-Kontrastmittelgabe entdeckten Gadolinium-Ablagerungen im Gehirn, besonders im Bereich des *Nucleus dentatus*, sowie des *Globus pallidum*, miteinbezogen werden, auch wenn die klinische Relevanz und der Krankheitswert der entdeckten Ablagerungen noch nicht vollends geklärt werden konnten [53].

1.6 Therapieoptionen

Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie der verglichenen Erkrankungen, bieten sich auch in der Therapie verschiedene Ansatzmöglichkeiten.

1.6.1 Arthritis

Aufgrund möglicher weiterer Unterteilungen innerhalb des Krankheitsbildes der Arthritis kann auch die Therapie variieren. Das grundlegende Konzept basiert jedoch stets auf einem interdisziplinären Therapieansatz. Dementsprechend sollten nicht nur Rheumatologen, sondern auch Orthopäden, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Pflegekräften, Psychologen und weitere Berufsgruppen an der Therapie beteiligt sein [54]. Oftmals muss ein ganzes Spektrum verschiedener therapeutischer Maßnahmen erfolgen, um die Symptome und die Aktivität der Erkrankung zu mildern und die Prognose zu verbessern.

Im Laufe der letzten Jahre hat sich eine Neuerung bezüglich des Therapiekonzeptes ergeben. So soll inzwischen gleich nach Auftreten typischer Symptome und somit unmittelbar nach Krankheitsbeginn mit der Therapie begonnen werden. Diese sollte unter anderem auch mit einer möglichst frühen Gabe von nachgewiesenermaßen sehr wirksamen Medikamenten einhergehen [55]. Gerade zu Beginn der Erkrankung scheinen die *bildmorphologisch* erkennbaren Gelenkzerstörungen am schnellsten voranzuschreiten [56]. Zudem kann eine antirheumatische Therapie das Fortschreiten solcher Veränderungen in diesem Zeitraum am effektivsten aufhalten [57], [58]. So kann die Einleitung einer antirheumatischen Therapie innerhalb der ersten sechs Monate laut aktueller Studienlage das Risiko für permanente Funktionseinschränkungen der Gelenke signifikant reduzieren und die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Krankheitsremission erhöhen [59]. Außerdem wirkt sich ein früher Beginn der antirheumatischen Therapie positiv auf die Lebenserwartung der Patienten aus, welche somit durch keine signifikante Erhöhung der Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung mehr gekennzeichnet sind [60].

Trotz der Vielseitigkeit der Behandlungsoptionen kommt der medikamentösen Therapie eine besonders große Bedeutung zu, um das zentrale Ziel einer vollständigen Krankheitsremission zu erreichen [61]. Hierbei unterscheidet man Basistherapeutika, die sogenannten konventionellen synthetischen *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARD)* und *biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs)*. Durch die dauerhafte Einnahme der Basistherapeutika, wie beispielsweise Methotrexat (MTX) als Vertreter der *csDMARDs*, kann neben einer Symptomlinderung vor allem der Gelenkdestruktion entgegengewirkt werden [62]. Das häufig eingesetzte MTX gilt hierbei als verhältnismäßig nebenwirkungsarm, besonders wenn zusätzlich eine zeitversetzte Folsäuregabe erfolgt [63]. Dies ist auf die Wirkung des MTX als Folsäureantagonist zurückzuführen. In der Regel wird bei erstmaliger medikamentöser Therapie mit einer MTX - *Monotherapie* begonnen, was etwa in 20% bis 30% der Fälle eine Remission zur Folge hat [64], [65]. Falls unter MTX keine Remission erreicht werden konnte, wird empfohlen auf ein anderes der *csDMARDs*, wie beispielsweise Sulfasalazin, zurückzugreifen oder mehrere Medikamente aus dieser Gruppe zu kombinieren [66]. Alternativ besteht die Möglichkeit einer Kombination aus *csDMARD* und Biologikum [61], [65].

Neben der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, wird häufig auch im Rahmen onkologischer Therapien auf die Arzneistoffgruppe der *Biologika* zurückgegriffen. Meist handelt es sich hierbei um *rekombinant* hergestellte Antikörper. Bei der Therapie von Arthritis kommen unter anderem *Biologika* aus der Gruppe der *Tumornekrosefaktor-alpha-Blocker (TNF- α -Blocker)*, wie beispielweise *Etanercept*, oder Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD20, welches sich auf den B-Lymphozyten befindet, zum Einsatz [67]. Ein häufiger Vertreter der *anti-CD20-Antikörper* ist zum Beispiel das Rituximab [68].

Eine *Biologika-Monotherapie* im Rahmen der rheumatoiden Arthritis ist bisher umstritten, doch es gibt Ansätze, welche sogar eine Überlegenheit von *bDMARDs* gegenüber einer *MTX-Monotherapie* zeigen, auch wenn die Ergebnisse einer Kombinationstherapie beider Medikamentengruppen weiterhin

als überlegen im Hinblick auf Symptomkontrolle, Hemmung eines Fortschreitens radiologischer Krankheitszeichen und höheren Remissionsraten gilt [61], [69]. Gerade bei ausgeprägter Krankheitsaktivität kann der Einsatz von Biologika in Kombination mit *csDMARDs* folglich durchaus bessere Therapieerfolge erzielen [70].

Zusätzlich kann gerade in Phasen akuter starker Krankheitsaktivität der Einsatz von *Glukokortikoiden* eine schnelle Besserung bewirken. Neben der üblicherweise systemischen Therapie sind je nach Lokalisation auch *intraartikuläre Injektionen* zur zügigen Symptomlinderung möglich.

1.6.2 Arthrose

Das grundsätzliche Therapieziel bei Arthrose besteht darin, die Schmerzen der Erkrankten zu lindern und ihre Bewegungsfähigkeit wiederherzustellen [15], [71], [72]. Um dies zu erreichen, stehen sowohl konservative als auch operative Behandlungsoptionen zur Auswahl.

Patientenschulung, Selbsthilfe, *pharmakologische* und *nicht-pharmakologische* Behandlungen und gegebenenfalls operative Eingriffe gelten hierbei als Bestandteile der Behandlungsmöglichkeiten [15].

Grundlegend sollten demnach ein ausgiebiger Zugang zu Informationen, sowie eine Schulung des Patienten im Umgang mit seiner Erkrankung sichergestellt werden [73]. Zudem sollte moderate körperliche Aktivität unter anderem zur Stärkung der Muskulatur empfohlen werden, welche beispielsweise im Rahmen gezielter Physiotherapie, zusätzlich zu allgemeiner Bewegung, ermöglicht werden kann [73]. So kann das Fortschreiten der Arthrose, beziehungsweise das Ausmaß an Symptomatik und Funktionseinschränkung anderem durch das Vermeiden von Fehlbelastungen bei gleichzeitig gezielt schonender sportlicher Belastung, verlangsamt werden [74], [75]. Auch stellt die körperliche Betätigung

einen Bestandteil zur Erreichung eines weiteren Zieles dar, des Gewichtsverlusts im Falle von Übergewicht [73]. Ergänzend können konservative *nicht-pharmakologische* physikalische Therapien wie beispielsweise Wärme- oder Kälteanwendungen, sowie *Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS)* erwogen werden [73].

Die pharmakologische Therapie bei Arthroseschmerzen umfasst *topische, orale* und *intraartikulär* injizierte Arzneimittel [71].

Die Verwendung *multimodaler Analgesie* kann hierbei die Medikamentendosis verringern, so dass die Nebenwirkungen minimiert und gleichzeitig die Linderung maximiert werden können [15], [76].

Bei geringgradigen Schmerzen können, aufgrund der oberflächlichen Lage von Gelenken gerade bei Arthrose der Hand und des Knies, *topische nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs)* vor oralen NSARs, Cyclooxygenase-2 (COX 2) - Hemmern und *Opioiden* in Betracht gezogen werden sollen [71], [73]. *Topisches Capsaicin* kann verwendet werden, wenn andere Behandlungen unwirksam oder kontraindiziert sind [71]. Bei kontinuierlicher *Capsaicinexposition* soll es durch eine verminderte Expression von *TRPV1* und eine verminderte Neurotransmitterausschüttung zu einer *Desensibilisierung* der Schmerzfasern und damit zu einer Schmerzreduktion kommen [71]. Im Falle stärkerer Arthroseschmerzen kann eine orale Einnahme von NSAR nötig werden [77]. Hierbei sollte generell versucht werden, Schmerzmittel nur während symptomatischer Phasen einzusetzen, da primär symptomatische statt krankheitsmodifizierender Effekte verzeichnet werden und zudem das Ausmaß unerwünschter Nebenwirkungen (UAW) zunehmen kann [78]. Besonders *renale, gastrointestinale* und *kardiovaskuläre* UAW sind beschrieben [79], [80], [81]. Ein weltweit häufig eingesetztes Medikament ist das den *Aminophenolen* zugehörige *Paracetamol* [82]. *Opioide* sollen nicht standardmäßig eingesetzt werden, können bei ausgeprägten Schmerzen jedoch in Kombination mit NSARs angewandt werden [71].

Bei ausgeprägten Schmerzen können auch *intraartikuläre Glukokortikoidinjektionen* eine kurzfristige Schmerzlinderung bewirken [71].

Chirurgische Therapieansätze bis hin zur *Gelenkendoprothese* oder Gelenksversteifung sollten erst eingesetzt werden, wenn mittels zuvor beschriebener konventioneller Therapieoptionen keine Symptomkontrolle erreicht werden konnte [73].

1.7 Ziel der Studie

Muskuloskeletale Erkrankungen gehören zu den häufigsten Krankheiten in Deutschland [10]. Besonders wichtige Vertreter dieser Formenkreises sind die meist degenerativ bedingte Arthrose und die chronisch-entzündliche Arthritis.

Das Ziel der Studie besteht darin, neue Möglichkeiten zur Frühdiagnostik von Knorpelschäden zu entwickeln, die zudem frühzeitig Hinweise darauf geben können, ob es sich um ein degeneratives Krankheitsbild, wie etwa Arthrose oder um eine entzündlich-immunologische Genese wie bei der Arthritis handelt. Diese Unterscheidung stellt sich klinisch trotz zahlreicher moderner Untersuchungen und *Biomarker* oft als schwer heraus [83].

Da, wie bereits erläutert, gerade bei Arthritispatienten eine frühe und adäquate Therapie entscheidenden Einfluss auf *Morbidität* und *Mortalität* hat, wäre eine frühzeitige Diagnostik von großer klinischer Relevanz [21], [84], [85]. Gleichzeitig bringen die bei Arthritis empfohlenen Medikamente keinen Gewinn für Arthrosepatienten, so dass zudem vermieden werden sollte, dass diese fälschlicherweise mit solchen Medikamenten belastet werden. Unabhängig von den medikamentösen Möglichkeiten spielen Genese und Ausmaß der Knorpelschäden auch eine entscheidende Rolle bei der Auswahl physiotherapeutischer oder anderer *interdisziplinärer* Therapieverfahren. Die Relevanz der Unterscheidung beider Krankheitsbilder, sowie der Frühdiagnostik, wird zudem deutlich, wenn man die hohe Prävalenz der Gelenkschmerzen, hier

genauer der Schmerzen im *distalen Radiocarpalgelenk*, betrachtet, welche auf eine der beiden Diagnosen zurückzuführen sind [86].

Dementsprechend soll diese Studie zeigen, ob es durch eine *multiparametrische* MRT mit *morphologischen* und biochemischen Sequenzen ohne *intravenöse* KM-Gabe möglich ist, Arthritis und Arthrose anhand von Knorpelveränderungen zu differenzieren.

Ein Ethikvotum mit dem Aktenzeichen 5087R liegt vor.

2. Publizierte Originalarbeit

Die Dissertation wurde kumulativ mit Bezug zur folgenden Veröffentlichung verfasst:

Differences of radiocarpal cartilage alterations in arthritis and osteoarthritis using morphological and biochemical magnetic resonance imaging without gadolinium-based contrast agent administration

Mori V, Sawicki LM, Sewerin P, Eichner M, Schaarschmidt BM, Oezel L, Gehrman S, Bittersohl B, Antoch G, Schleich C, European Radiology 2019 May;29(5):2581-2588. doi: 10.1007/s00330-018-5880-6.

3. Diskussion

3.1 Studiendesign

Wie bereits beschrieben stellt uns die Unterscheidung der beiden Gelenkerkrankungen Arthritis und Arthrose noch immer vor eine große Herausforderung. Die in der Einleitung erläuterte Relevanz dieser Unterscheidung und auch der Krankheitsbilder selbst hat uns dazu veranlasst eine Studie aufzubauen, in welcher wir sowohl einzelne MRT-Sequenzen, als auch deren Kombination in Anwendung auf ein Kollektiv aus Gesunden, Arthritispatienten und Arthrosepatienten, untersuchen konnten.

Diverse vorherige eigene Erfahrungen aus der Arbeitsgruppe und Studien hatten bereits bewiesen, dass neben verschiedensten Möglichkeiten *multimodaler* Gelenkbildgebung die MRT zunehmend an Bedeutung und Aussagekraft gewonnen hat [87], [88], [89], [90]. Demnach haben wir uns für eben diese Untersuchungsmethode entschieden. Während oft entweder *morphologische* oder *molekulare* Sequenzen in Anwendung auf Gelenkdestruktionen untersucht wurden, haben wir uns zudem entschieden ein Untersuchungsprotokoll zu erstellen, welches sowohl *morphologische* als auch *molekulare* beinhalten sollte.

Rehnitz et al. hatten bereits zuvor gezeigt, dass die *True-FISP* bei 3T als Goldstandard zur Beurteilung von Knorpelstrukturen am Handgelenk zu empfehlen sei, so dass wir diese als morphologische Sequenz untersuchten [91]. Ergänzend haben wir die *DESS* als weitere *morphologische* Sequenz untersucht und eine vergleichbare Aussagekraft in Bezug auf die untersuchten *kartilaginären* Läsionen beider Sequenzen festgestellt [92]. Unter anderem haben auch Arbeiten von Kijowksi et al. und Algin et al. gezeigt, dass die *DESS* Knorpelschäden nachweisen kann [93], [94].

Neben der *T2* Mapping* hätten auch andere *biomolekulare* MRT-Sequenzen, wie beispielsweise *dGEMERIC*, *gagCEST* und *T1rho imaging* zur Verfügung gestanden, doch hätte der Einsatz all dieser verschiedenen Verfahren den Rahmen der Studie und besonders der Untersuchungsdauer überstiegen. Die Entscheidung für den Einsatz der *T2* Mapping* kann jedoch unter anderem durch Vorarbeiten von Hesper et al. gerechtfertigt werden [95]. So wurden unter anderem der Vorteil der Durchführung ohne die Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe, wie auch die Ermöglichung der Erzeugung eines hochauflösenden dreidimensionalen Bildes hervorgehoben. Zudem konnten eine hohe *Spezifität* und *Sensitivität* der *T2* Mapping* nachgewiesen werden, was die diagnostische Qualität weiter unterstreicht. Nicht minder relevant ist der von Hesper et al. erwähnte Vorteil der moderaten Untersuchungsdauer, sodass eine klinische Anwendbarkeit durchaus möglich erscheint.

Den *radiokarpalen* Knorpel als Untersuchungsregion haben wir gewählt, da er einerseits weniger genau erforscht ist als die *kartilaginären* Strukturen größerer Gelenke, wie beispielsweise des Kniegelenks. Andererseits hat er als zentraler Bestandteil des Handgelenks große klinische Relevanz und kann im Rahmen einer Schädigung großen Einfluss auf den Alltag und die Selbstständigkeit der Patienten haben [6], [73].

3.2 Interpretation und Einordnung der Studie

Unsere Daten haben gezeigt, dass die *multiparametrische* MRT des *radiokarpalen* Knorpels mit der Kombination von hochauflösenden, *morphologischen DESS-* und *TRUFI-*Sequenzen und biochemischem *T2* Mapping* das Potenzial hat, Unterschiede von Knorpelveränderungen bei Patienten mit Arthritis und Arthrose nachzuweisen [92].

Diese Erkenntnis gewinnt zudem an Relevanz, wenn man beachtet, dass es sich klinisch oft als schwierig herausstellen kann, beide Krankheiten zu unterscheiden. Dies trifft besonders auf Fälle mit *erosiver* Arthrose zu [96].

Braum et al. machten bereits zusätzlich auf die Grenzen der Unterscheidungsmöglichkeiten zwischen verschiedener Arthritisformen und Arthrose aufmerksam, besonders wenn auch Phasen aktivierter Arthrose mit einbezogen werden müssen. Dies sei weniger auf unzureichende technische Möglichkeiten im Bereich der Bildgebung, als vielmehr auf *mikroanatomische* Ähnlichkeiten innerhalb der Krankheitsbilder zurückzuführen [83]. So wurde beispielweise auch hervorgehoben, dass gerade bei stark betroffenen Patienten das Ausmaß an *Synovialitis* und *Erosionen* innerhalb der Krankheitsbilder des rheumatischen Formenkreises, sehr ähnlich sein könne.

Darüber hinaus haben unsere Daten gezeigt, dass die *multiparametrische* MRT neben der Beurteilung des *radiokarpalen* Knorpels, gesunde Teilnehmer von Patienten unterscheiden kann, die an Arthritis, Arthrose oder einer *distalen Radiusfraktur* leiden [92]. In vielen Fällen wird ein Gelenkknorpelschaden oder -Verlust als Ursache für Handgelenksschmerzen vermutet [97].

Als weitere Stärke unserer Arbeit gilt es zudem zu beachten, dass es sich um eine prospektive Studie handelt und dementsprechend auch mit in diesem Rahmen gezielt gewonnen eigenen Datensätzen einhergeht.

Zudem waren die Untersucher bei der Auswertung der Daten verblindet in Hinsicht auf die Erkrankungen des Studienkollektivs.

Auch die für eine komplexe MRT-Untersuchung überschaubare Untersuchungsdauer von 22 Minuten verbessert die Anwendbarkeit des Studienprotokolls auf den klinischen Alltag. Gerade bei einem Patientenkollektiv,

welches aufgrund *muskuloskelettaler* Beschwerden oft nur eine begrenzte Zeitspanne lang schmerzfrei oder unter moderaten Schmerzen untersucht werden kann, ist dieser Aspekt von großer praktischer Bedeutung.

Ein weiterer Vorteil unseres MRT-Protokolls besteht außerdem darin, dass für diese Knorpeluntersuchung kein Kontrastmittel erforderlich ist [92]. Da gadoliniumhaltiges Kontrastmittel neben möglichen allergischen Reaktionen die seltene aber schwerwiegende Komplikation einer *nephrogenen systemischen Fibrose* bei *nephrologisch* vorerkrankten Patienten birgt, stellt unser MRT-Protokoll somit eine besonders schonende Möglichkeit der Untersuchung dar [52]. Auch im Hinblick auf die zudem kürzlich entdeckten Gadolinium-Ablagerungen im Gehirn, die aus der Anwendung von *intravenösem* MRT-Kontrastmittel resultieren können, rückt die Gadolinium-freie Bildgebung des Gelenkknorpels sowohl für die Forschung als auch für die klinische Bildgebung weiter in den Fokus [53], [98].

Das von uns untersuchte Areal, der *radiocarpale* Knorpel des Handgelenks, ist von durchgreifender Relevanz, da er neben dem technischen Anspruch der Auswertung kleiner Gelenkflächen und dünner *hyaliner* Knorpelschichten, auch klinisch von großer Bedeutung ist. So stellt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Hand durch Schmerzen oder Versteifung einen enormen Einschnitt in die Lebensqualität und Unabhängigkeit im Alltag dar. Auch Erol et al. haben die Relevanz *radiocarpaler* Erkrankungen und damit verbundener Schmerzen in Bezug auf Alltag und Lebensqualität hervorgehoben [99].

3.3 Limitationen

Dennoch hat unsere Studie auch Einschränkungen. Die größte Limitation besteht trotz der 47 untersuchten Teilnehmer in der geringen Stichprobengröße. Hier

wäre die Durchführung anschließender Studien in größerem Umfang und entsprechend mit höherer Probandenzahl sinnvoll um die Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse genauer einschätzen zu können.

Zudem gilt es zu beachten, dass die Studie ohne *arthroskopische* oder *histologische* Korrelation durchgeführt wurde. Dies wäre jedoch aus ethischen Gründen nicht möglich gewesen, da es eine *Invasivität* erfordert hätte, welche wir strikt vermeiden wollten, da sie dem Grundsatz der Studienüberlegungen ein für den Patienten schonendes Verfahren anzuwenden, widersprochen hätte.

Konventionelle Röntgenaufnahmen wurden in dieser *prospektiven* Studie ebenfalls nicht durchgeführt. Demnach konnte kein direkter Vergleich zu ebensolchen Aufnahmen gezogen werden. Allerdings ist zu bedenken, dass dies mit einer Strahlenbelastung der Patienten und auch der Probanden innerhalb der gesunden Kontrollgruppe einhergegangen wäre. So ist gerade die Möglichkeit der hohen Aussagekraft unserer Untersuchungen ohne Kontrastmittel und ohne Strahlenbelastung ein Aspekt, der für uns bei der Durchführung aller Untersuchungen im Rahmen der Studie von besonderer Wichtigkeit war.

Während bei der morphologischen Bildgebung mittels *TrueFISP* und *DESS* eine hinreichende *Inter-* und auch *Intrareader-Reliabilität* sichergestellt wurde, besteht in diesem Zusammenhang eine Einschränkung bezüglich ebendieser Reliabilität bei der Auswertung der mittels *T2* Mapping* gewonnenen Ergebnisse. Diese Einschränkung betrifft folglich die fehlende *Inter-* und *Intrareader-Reliabilität* für die biomolekulare Bildgebung. Aus unserer Sicht stellt dies jedoch nur eine geringfügige Einschränkung dar, da *T2* Mapping* bereits in früheren Studien nachweislich eine hohe Zuverlässigkeit zwischen *Inter-* und *Intrareader-*Systemen aufweisen konnte [95], [100].

3.4 Schlussfolgerungen

Der Einsatz der Magnetresonanztomographie im Bereich der muskuloskelettalen Radiologie, besonders in dem Bereich der Diagnostik von Knorpelschäden, gilt heutzutage bereits als etabliert.

Zusätzlich konnten wir nun auch einen signifikanten Unterschied zwischen Knorpeldefekten bei Patienten mit bekannter Arthritis und bekannter Arthrose nachweisen. Folglich ist die Erkenntnis, dass bei kombinierter Anwendung morphologischer und biomolekularer Sequenzen Knorpelschäden nicht nur identifiziert werden können, sondern auch eine Unterscheidung zwischen Arthritis und Arthrose als Ursache des radiocarpalen Knorpeldefekts möglich wird, eine zentrale Aussage dieser Studie.

Unsere aktuelle Studie liefert folglich vor allem Information im Bereich der Grundlagenforschung und stellt dementsprechend eine Basis dar, auf welcher weiteren Studien aufbauen könnten.

So wäre neben der Durchführung einer vergleichbaren Studie mit deutlich größeren Fallzahlen zur Verbesserung der allgemeinen Übertragbarkeit, auch eine weitere Einteilung in Subgruppen denkbar. Beispielsweise könnte es interessant sein, zu kontrollieren, ob die von uns getesteten Sequenzen je nach Altersgruppe in Ihrer Aussagekraft variieren.

Da wir beispielsweise keine Untergruppe mit früher Arthritis untersucht haben, würde sich eine solche Unterteilung für Anschlussstudien anbieten und könnte einen klinisch relevanten Informationsgewinn bedeuten.

Da wir außerdem auch Patienten mit vorausgegangener *distaler Radiusfraktur* untersucht haben, welche des Öfteren im Verlauf eine Arthrose entwickelt haben, wäre zudem interessant in einer weiteren Studie zu untersuchen, ob eine signifikante Korrelation zwischen *distaler Radiusfraktur* und der Entwicklung eines früheren oder ausgeprägteren arthrosotypischen *kartilaginären* Defektes, besonders im Bereich der *Frakturlinie* besteht. Hierbei wäre auch ein Unterschied bezüglich des Knorpelschadens zwischen *intra-* und *extraartikulärer distaler Radiusfraktur* denkbar.

Eine weitere Möglichkeit einer Anschlussstudie wäre außerdem das von uns angewandte MRT-Protokoll, neben dem Handgelenk, auch an anderen Gelenken bei Arthritis und Arthrose zu testen.

Letztlich sollte trotz der Fortschritte in der Aussagekraft von MRT-Bildgebung zur Beurteilung der *radiocarpalen* Knorpeldefekte eine Diagnose weiterhin *interdisziplinär* unter Einbezug klinischer, laborchemischer und radiologischer Kriterien erfolgen. Hierbei kann das von uns getestete *multiparametrische* MRT jedoch durchaus eine relevante Hilfestellung liefern.

4. Literaturverzeichnis

1. Koch-Institut, R., *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012"*. 2014, Robert Koch-Institut.
2. Hense, S., et al., [*Prevalence of rheumatoid arthritis in Germany based on health insurance data : Regional differences and first results of the PROCLAIR study*]. *Z Rheumatol*, 2016. **75**(8): p. 819-827.
3. Lawrence, R.C., et al., *Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(5): p. 778-99.
4. Symmons, D.P., *Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002. **16**(5): p. 707-22.
5. Zink, A., K. Minden, and S. List, *Themenheft 49 "Entzündlich-rheumatische Erkrankungen"*. 2010, Robert Koch-Institut.
6. Zink, A., W. Mau, and M. Schneider, *Epidemiologische und sozialmedizinische Aspekte entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen*. *Der Internist*, 2001. **42**(2): p. 211-222.
7. Young, A., et al., *How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS)*. *Rheumatology (Oxford)*, 2000. **39**(6): p. 603-11.
8. Theiler, R., *Arthrose - Epidemiologie, Diagnose und Differentialdiagnose, Abklärung und Dokumentation*. 2002.
9. *The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium*. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2003. **919**: p. i-x, 1-218, back cover.
10. Fuchs, J., M. Rabenberg, and C. Scheidt-Nave, *Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen*. 2013, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
11. Brown, J.P. and L.J. Boulay, *Clinical experience with duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. A focus on osteoarthritis of the knee*. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2013. **5**(6): p. 291-304.
12. Smolen, J.S., D. Aletaha, and I.B. McInnes, *Rheumatoid arthritis*. *Lancet*, 2016. **388**(10055): p. 2023-2038.
13. Korb-Pap, A., et al., *Early structural changes in cartilage and bone are required for the attachment and invasion of inflamed synovial tissue during destructive inflammatory arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(6): p. 1004-11.
14. Chang, K., et al., *Smoking and rheumatoid arthritis*. *Int J Mol Sci*, 2014. **15**(12): p. 22279-95.
15. Saccomano, S.J., *Osteoarthritis treatment: Decreasing pain, improving mobility*. *Nurse Pract*, 2018. **43**(9): p. 49-55.
16. Michael, J.W., K.U. Schluter-Brust, and P. Eysel, *The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee*. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. **107**(9): p. 152-62.
17. Kretzschmar, M., et al., *Central osteophytes develop in cartilage with abnormal structure and composition: data from the Osteoarthritis Initiative cohort*. *Skeletal Radiol*, 2019.
18. Goldring, M.B. and S.R. Goldring, *Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis*. *Ann N Y Acad Sci*, 2010. **1192**: p. 230-7.
19. Johnson, V.L. and D.J. Hunter, *The epidemiology of osteoarthritis*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014. **28**(1): p. 5-15.
20. Sokka, T. and T. Pincus, *Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid*

- arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol*, 2009. **36**(7): p. 1387-90.
21. Schneider, M. and K. Kruger, *Rheumatoid arthritis--early diagnosis and disease management*. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(27-28): p. 477-84.
 22. Syversen, S.W., et al., *High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(2): p. 212-7.
 23. Mathsson Alm, L., et al., *The performance of anti-cyclic citrullinated peptide assays in diagnosing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2018. **36**(1): p. 144-152.
 24. Nishimura, K., et al., *Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis*. *Ann Intern Med*, 2007. **146**(11): p. 797-808.
 25. Whiting, P.F., et al., *Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis*. *Ann Intern Med*, 2010. **152**(7): p. 456-64; w155-66.
 26. Schneider, M., et al., *DGRh-Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis*. 2011, Springer Verlag.
 27. Aletaha, D., et al., *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(9): p. 1580-8.
 28. Bijlsma, J.W., F. Berenbaum, and F.P. Lafeber, *Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice*. *Lancet*, 2011. **377**(9783): p. 2115-26.
 29. Neogi, T., *The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis*. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013. **21**(9): p. 1145-53.
 30. Wick, M.C. and A.S. Klauser, *[Radiological differential diagnosis of rheumatoid arthritis]*. *Radiologe*, 2012. **52**(2): p. 116-23.
 31. Salaffi, F., et al., *Radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis*. *Radiol Med*, 2019.
 32. Rau, R., et al., *Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis*. 1970. p. 1-25.
 33. Larsen, A., K. Dale, and M. Eek, *Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films*. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 1977. **18**(4): p. 481-91.
 34. Østergaard, M., et al., *New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2003. **48**(8): p. 2128-2131.
 35. Wakefield, R.J., et al., *Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology*. *J Rheumatol*, 2005. **32**(12): p. 2485-7.
 36. Hau, M., et al., *Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array)*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(11): p. 2303-8.
 37. Taljanovic, M.S., et al., *High-Resolution US of Rheumatologic Diseases*. *Radiographics*, 2015. **35**(7): p. 2026-48.
 38. Schmidt, W.A., et al., *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Sonographie bei rheumatoider Arthritis*. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2003. **62**(1): p. 23-33.
 39. Pereira, D., E. Ramos, and J. Branco, *Osteoarthritis*. *Acta Med Port*, 2015. **28**(1): p. 99-106.
 40. Zacher, J., et al., *Bildgebung bei der Arthrose peripherer Gelenke*. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2007. **66**(3): p. 257-266.

41. Sewerin, P., et al., *Update on imaging in rheumatic diseases: cartilage*. Clin Exp Rheumatol, 2018. **36 Suppl 114**(5): p. 139-144.
42. Ostendorf, B., et al., *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Magnetresonanztomographie bei Rheumatoider Arthritis*. Zeitschrift für Rheumatologie, 2003. **62**(3): p. 274-286.
43. Kainberger, F., et al., *Magnetresonanztomographie (MRT) zur Frühdiagnostik und Verlaufskontrolle bei Rheumatoider Arthritis*. Aktuelle Rheumatologie, 2002. **27**(06): p. 311-316.
44. Meier, R., C. Krettek, and H. Krimmer, *Bildgebende Verfahren am Handgelenk*. Der Unfallchirurg, 2003. **106**(12): p. 999-1009.
45. Thuring, J., et al., *Multiparametric MRI and Computational Modelling in the Assessment of Human Articular Cartilage Properties: A Comprehensive Approach*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 9460456.
46. Hesper, T., et al., *T2* mapping for articular cartilage assessment: principles, current applications, and future prospects*. Skeletal Radiol, 2014. **43**(10): p. 1429-45.
47. Ostergaard, M. and M. Szkudlarek, *Magnetic resonance imaging of soft tissue changes in rheumatoid arthritis wrist joints*. Semin Musculoskelet Radiol, 2001. **5**(3): p. 257-74.
48. Weishaupt, D., V.D. Köchli, and B. Marincek, *Wie funktioniert MRI?: eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 2009: Springer.
49. Oldendorf, W. and W. Oldendorf, *Advantages and Disadvantages of MRI*, in *Basics of Magnetic Resonance Imaging*. 1988, Springer US: Boston, MA. p. 125-138.
50. Nitschke, T., K. Schurmann, and H. Heuer, *[A patient with an event recorder in MRI]*. Rofo, 2010. **182**(11): p. 1011-3.
51. Caraianni, C., et al., *Reasons for inadequate or incomplete imaging techniques*. Med Ultrason, 2018. **20**(4): p. 498-507.
52. Heinrich, M. and M. Uder. *Nephrogene systemische Fibrose nach Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel-ein Statuspapier zum aktuellen Stand des Wissens. in RÖFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2007. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York.
53. Gulani, V., et al., *Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations*. Lancet Neurol, 2017. **16**(7): p. 564-570.
54. Vliet Vlieland, T.P., et al., *A randomized clinical trial of in-patient multidisciplinary treatment versus routine out-patient care in active rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(5): p. 475-82.
55. Nell, V.P., et al., *Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(7): p. 906-14.
56. Plant, M.J., et al., *Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study*. J Rheumatol, 1998. **25**(3): p. 417-26.
57. van der Kooij, S.M., et al., *Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(1): p. 4-12.
58. Zhao, J., et al., *Long-term prognosis and quality of life in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the 2015 ACR guideline (LELAND): protocol for a multicentre prospective observational study in Southern China*. BMJ Open, 2018. **8**(11): p. e023798.
59. Möttönen, T., et al., *Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2002. **46**(4): p. 894-898.
60. Peltomaa, R., et al., *Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(10): p. 889-94.

61. Combe, B., et al., *Effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs on the radiographic progression of rheumatoid arthritis: a systematic literature review*. Clin Exp Rheumatol, 2018. **36**(4): p. 658-667.
62. Finckh, A., H.K. Choi, and F. Wolfe, *Progression of radiographic joint damage in different eras: trends towards milder disease in rheumatoid arthritis are attributable to improved treatment*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(9): p. 1192-7.
63. Puchner, R., *Rheumatische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen*, in *Rheumatologie aus der Praxis*. 2012, Springer. p. 159-166.
64. Ferraccioli, G.F., et al., *Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(8): p. 892-8.
65. Emery, P., et al., *Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial*. Lancet, 2008. **372**(9636): p. 375-82.
66. O'dell, J.R., et al., *Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(20): p. 1287-1291.
67. Saag, K.G., et al., *American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis*. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2008. **59**(6): p. 762-784.
68. Edwards, J.C., et al., *Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(25): p. 2572-2581.
69. Breedveld, F.C., et al., *The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(1): p. 26-37.
70. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(6): p. 960-977.
71. Nees, T.A. and M. Schiltenswolf, *[Pharmacological treatment of osteoarthritis-related pain]*. Schmerz, 2019. **33**(1): p. 30-48.
72. Bruyere, O., et al., *A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting*. Semin Arthritis Rheum, 2016. **45**(4 Suppl): p. S3-11.
73. Conaghan, P.G., J. Dickson, and R.L. Grant, *Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance*. Bmj, 2008. **336**(7642): p. 502-3.
74. Mayer, F., H. Schmitt, and H.-H. Dickhuth, *Die Bedeutung von Sport in der Entstehung, Prävention und Rehabilitation der Arthrose*. Aktuelle Rheumatologie, 2003. **28**(04): p. 210-217.
75. Kladny, B., *Physikalische Therapie der Arthrose*. Zeitschrift für Rheumatologie, 2005. **64**(7): p. 448-455.
76. Dale, R. and B. Stacey, *Multimodal Treatment of Chronic Pain*. Med Clin North Am, 2016. **100**(1): p. 55-64.
77. Grifka, J. and U. Müller-Ladner, *Medikamentöse Therapie bei Arthrose*. Der Orthopäde, 2004. **33**(7): p. 809-816.
78. McAlindon, T.E., et al., *OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis*. Osteoarthritis Cartilage, 2014. **22**(3): p. 363-88.

79. Henry, D. and P. McGettigan, *Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs*. Int J Clin Pract Suppl, 2003(135): p. 43-9.
80. Chou, R., et al., *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, in Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review*. 2011, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
81. Schneider, V., et al., *Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis*. Am J Epidemiol, 2006. **164**(9): p. 881-9.
82. Blieden, M., et al., *A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2014. **7**(3): p. 341-8.
83. Braum, L.S., et al., *Characterisation of hand small joints arthropathy using high-resolution MRI--limited discrimination between osteoarthritis and psoriatic arthritis*. Eur Radiol, 2013. **23**(6): p. 1686-93.
84. Hua, C., et al., *Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis*. RMD Open, 2017. **3**(1): p. e000406.
85. Combe, B., et al., *2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(6): p. 948-959.
86. Watt, F.E. and M. Gulati, *New Drug Treatments for Osteoarthritis: What is on the Horizon?* European Medical Journal. Rheumatology, 2017. **2**(1): p. 50-58.
87. Rubin, D.A., *MRI and ultrasound of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. I. Imaging findings*. Skeletal Radiol, 2019.
88. Boesen, M., et al., *Osteoarthritis year in review 2016: imaging*. Osteoarthritis Cartilage, 2017. **25**(2): p. 216-226.
89. Crema, M.D., et al., *A narrative overview of the current status of MRI of the hip and its relevance for osteoarthritis research - what we know, what has changed and where are we going?* Osteoarthritis Cartilage, 2017. **25**(1): p. 1-13.
90. Sudół-Szopińska, I., et al. *Recommendations of the ESSR arthritis subcommittee for the use of magnetic resonance imaging in musculoskeletal rheumatic diseases*. in *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2015. Thieme Medical Publishers.
91. Rehnitz, C., et al., *Comparison of Modern 3D and 2D MR Imaging Sequences of the Wrist at 3 Tesla*. Rofo, 2016. **188**(8): p. 753-62.
92. Mori, V., et al., *Differences of radiocarpal cartilage alterations in arthritis and osteoarthritis using morphological and biochemical magnetic resonance imaging without gadolinium-based contrast agent administration*. Eur Radiol, 2019. **29**(5): p. 2581-2588.
93. Kijowski, R. and G.E. Gold, *Routine 3D magnetic resonance imaging of joints*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2011. **33**(4): p. 758-771.
94. Algin, O., G. Gokalp, and G. Ocakoglu, *Evaluation of bone cortex and cartilage of spondyloarthropathic sacroiliac joint: efficiency of different fat-saturated MRI sequences (T1-weighted, 3D-FLASH, and 3D-DESS)*. Academic radiology, 2010. **17**(10): p. 1292-1298.
95. Hesper, T., et al., *T2*-Mapping of Acetabular Cartilage in Patients With Femoroacetabular Impingement at 3 Tesla: Comparative Analysis with Arthroscopic Findings*. Cartilage, 2017: p. 1947603517741168.
96. Ehrlich, G.E., *Osteoarthritis beginning with inflammation. Definitions and correlations*. 1975. Bull World Health Organ, 2003. **81**(9): p. 691-3.
97. Strickland, C.D. and R. Kijowski, *Morphologic imaging of articular cartilage*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2011. **19**(2): p. 229-48.
98. Kanda, T., et al., *Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy*. Radiology, 2015. **276**(1): p. 228-232.

99. Erol, K., et al., *Hand functions in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis and influence on clinical variables*. Int J Rheum Dis, 2018. **21**(1): p. 249-252.
100. Andreisek, G. and M. Weiger, *T2* mapping of articular cartilage: current status of research and first clinical applications*. Invest Radiol, 2014. **49**(1): p. 57-62.

5. Anhang

Patienten- und Probandeninformation

Direktor

Univ.-Prof. Dr.
G. Antoch

MRT-Bildgebung zur Unterscheidung von entzündlichen und Verschleiß bedingten Gelenkveränderungen

Sekretariat: Frau Gabriele Bester

Tel.: (0211) 81-17752

Fax: (0211) 81-16145

e-mail: Gabriele.Bester@med.uni-
duesseldorf.de

Moorenstrasse 5

D-40225 Düsseldorf

Sehr geehrte/r Studienteilnehmer/in,

Stellv. Direktor

im Rahmen dieser Studie wollen wir eine Verbesserung der diagnostischen Mittel zur Unterscheidung zwischen entzündlichen und verschleißbedingten Gelenkveränderungen am Handgelenk erzielen, da bei beiden Erkrankungen unterschiedliche Behandlungen durchgeführt werden und eine frühe, schonende Untersuchung möglicherweise die Behandlung entscheidend beeinflusst. Im Rahmen der Untersuchung wird keine Medikamentengabe (z.B. Kontrastmittel) durchgeführt.

Univ.-Prof. Dr.
G. Fürst

Tel. (0211) 81-19456

Fuerst@med.uni-duesseldorf.de

Das bei Ihnen geplante Untersuchungsprotokoll umfasst mehrere Bilder in unterschiedlichen Aufnahmetechniken, die es ermöglichen Ihre Grunderkrankung genauer zu analysieren und von anderen Erkrankungen abzugrenzen, was in der klinischen Routine häufig nicht möglich ist.

Im Rahmen der Studie muss darüber hinaus geklärt werden, ob die Veränderungen, die bei erkrankten Patienten gefunden werden, sich gegenüber gesunden Probanden abgrenzen lassen.



HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Die Untersuchungsdauer beträgt ungefähr 30-40 Minuten. Die geplante MRT-Untersuchung wird in Bauchlage durchgeführt, das zu untersuchende Handgelenk wird über den Kopf nach vorne gestreckt („Superman-Position“).

Die Untersuchungssequenzen dienen lediglich den Studienzwecken und beeinflussen nicht das weitere klinische Vorgehen. Durch die Teilnahme an der Studie erwächst kein für Sie relevanter Nutzen, allerdings könnten die Ergebnisse möglicherweise in Zukunft einen medizinischen Fortschritt darstellen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist absolut freiwillig. Wenn Sie sich entscheiden, nicht an dieser Studie teilzunehmen, werden Sie weiterhin die normale medizinische Versorgung von Ihrem Arzt bekommen. Sie haben ebenso das Recht, von der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen zurückzutreten ohne dass Ihnen Nachteile in Bezug auf Ihre weitere medizinische Versorgung entstehen. Ebenso kann die Studie nach Ermessen des ärztlichen Leiters (z. B. aus Gründen der Verträglichkeit) für Sie beendet werden. Sollten im Verlauf der Studie neue Erkenntnisse gewonnen werden, die Ihre Entscheidung, weiter teilzunehmen beeinflussen könnten, werden Ihnen diese Informationen ohne Verzögerung zugänglich gemacht.

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist eine MRT-Untersuchung für den Menschen nicht schädlich.

Bei Implantation eines neuen Fremdmaterials ist die Fortführung der Studie kritisch durch den Studienarzt zu prüfen.

Nicht teilnehmen können Patienten mit Herzschrittmachern, implantierten Medikamentenpumpen, Innenohr-Implantaten oder Platzangst. Bei künstlichen Herzklappen ist die MRT-Tauglichkeit zunächst durch den Studienarzt zu überprüfen. Bei bestehender Schwangerschaft ist eine Teilnahme an dieser Studie nicht möglich.

Alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen personenbezogenen Daten werden entsprechend der ärztlichen Schweigepflicht und den gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzes vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Bei der wissenschaftlichen Auswertung wird ihr Name durch eine fortlaufende Nummer ausgetauscht. Falls Sie nicht mit der Anfertigung der zusätzlichen Untersuchungssequenzen einverstanden sind, entsteht für Sie selbstverständlich kein Nachteil.

Patienten- und Probandeneinverständnis zur Teilnahme an der Studie:

MRT-Bildgebung zur Unterscheidung von entzündlichen und Verschleiß bedingten Gelenkveränderungen

Hiermit bestätige ich, dass ich die Patienten- und Probandeninformation gelesen und in einer Aufklärung durch einen Arzt ausführlich und verständlich über die Bedeutung, Risiken und Tragweite der Untersuchung aufgeklärt worden bin. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Untersuchung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Untersuchung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Untersuchung teilnehmen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Untersuchung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie aufgezeichnet werden.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an

der klinischen Untersuchung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung an der Studie teilzunehmen werden alle personenbezogenen Daten unverzüglich gelöscht.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Untersuchung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ich bin darüber informiert worden und einverstanden, dass meine Daten im Rahmen der Studie sowie in wissenschaftlichen Publikationen anonymisiert verwendet werden.

Entstehen durch die Untersuchung Personen- oder Sachschäden, sind diese, soweit von den beteiligten Mitarbeitern verursacht, durch die Betriebshaftpflichtversicherung des Universitätsklinikums Düsseldorf versichert. Für unverschuldete Schäden besteht kein Versicherungsschutz.

Name Patient(-in)/Proband(-in): _____, geb. _____

Teilnehmer-Nr.: _____

Düsseldorf, Unterschrift Patient(-in)/Proband(in) Unterschrift Arzt

6. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinen Betreuer PD Dr. med. Christoph Schleich für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung, sowie für die unermüdliche Stärkung und Motivierung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem gilt mein Dank Frau Rädisch, MTA des Universitätsklinikums Düsseldorf, die diese Arbeit erst möglich machte und mich besonders bei der Datenerhebung durch anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Auch allen weiteren Beteiligten meiner Studien, besonders auch allen Mitarbeitern kooperierender Fachrichtungen bin ich sehr dankbar für die gute und zahlreiche Unterstützung sowie die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit, besonders im Bereich der Patientenakquise.