

Aus dem Institut für Klinische Radiologie der  
Universität München

Direktor: Prof.Dr.med. Dr.h.c. Maximilian Reiser

**Evaluation der Kernspintomographie zur  
Verlaufsbeurteilung entzündlicher spinaler Läsionen bei  
Patienten mit Morbus Bechterew unter Therapie mit  
TNF- $\alpha$  Antagonisten**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Malte Tryzna

aus

Köln

2006

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: \_\_\_\_\_ Prof. Dr. Dr. h. c. Reiser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. S. Schewe, Priv. Doz. Dr. K. Adelhard

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: \_\_\_\_\_ Dr. med. C. Becker Gaab

Dekan: \_\_\_\_\_ Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: \_\_\_\_\_ 30.11.2006

Meinen Eltern

1	Einleitung.....	- 1 -
2	Grundlagen.....	- 3 -
2.1	Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).....	- 3 -
2.1.1	Historie .....	- 4 -
2.1.2	Epidemiologie .....	- 4 -
2.1.3	Prävalenz.....	- 5 -
2.1.4	Inzidenz .....	- 5 -
2.1.5	Ätiologie und Genetik .....	- 6 -
2.1.6	Altersverteilung.....	- 7 -
2.1.7	Pathologie.....	- 8 -
2.2	Klinische Manifestationen.....	- 9 -
2.2.1	Skelettale Manifestationen.....	- 9 -
2.2.1.1	Der entzündliche Rückenschmerz .....	- 9 -
2.2.1.2	Brustschmerzen.....	- 10 -
2.2.1.3	Insertionstendopathien .....	- 10 -
2.2.1.4	Gelenke .....	- 10 -
2.2.2	Extraskelleltale Manifestationen .....	- 11 -
2.2.2.1	Augen .....	- 11 -
2.2.2.2	Kardiovaskulär.....	- 11 -
2.2.2.3	Pulmonal.....	- 11 -
2.2.2.4	Neurologie .....	- 12 -
2.2.2.5	Nieren .....	- 12 -
2.3	Klinische Tests .....	- 12 -
2.3.1	Körperliche Untersuchung .....	- 12 -
2.3.2	Funktionsprüfungen .....	- 13 -
2.3.3	Drei-Stufen-Hyperextensionstest.....	- 14 -
2.3.4	Ott- und Schobermaß .....	- 14 -
2.3.5	Mennell-Zeichen .....	- 14 -
2.3.6	Spine-Test .....	- 15 -
2.3.7	Vorlauf-Phänomen.....	- 15 -
2.3.8	Hinterhaupt Wandabstand .....	- 15 -
2.3.9	In- und expiratorische Thoraxdifferenz .....	- 15 -
2.3.10	Intermalleoläre Distanz .....	- 16 -
2.3.11	Vorlaufphänomen .....	- 16 -
2.3.12	Diagnostisches Vorgehen.....	- 16 -
2.3.13	Labor .....	- 18 -
2.4	Therapie .....	- 18 -
2.4.1	Physiotherapie.....	- 19 -
2.4.2	Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) .....	- 19 -
2.4.3	Glukokortikoide.....	- 21 -
2.4.4	Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs).....	- 22 -
2.4.5	TNF- $\alpha$ Blockade.....	- 22 -
2.4.6	Operative Verfahren .....	- 24 -
2.5	Magnetresonanztomographie.....	- 25 -
2.5.1	Physikalische Grundlagen .....	- 25 -
2.5.1.1	T1: Longitudinale Relaxation .....	- 27 -
2.5.1.2	T2: Transversale Relaxation.....	- 28 -
2.5.1.3	Sequenzparameter und Bildkontrast .....	- 28 -
2.5.2	Bildgebungssequenzen .....	- 30 -
2.5.2.1	Spinechosequenz .....	- 30 -
2.5.2.2	Inversion-Recovery-Sequenz .....	- 30 -

2.5.2.3	Gradientenechosequenzen .....	- 31 -
2.5.3	MR-Kontrastmittel.....	- 31 -
2.6	Maßstäbe der Krankheitsaktivität und MRT Score .....	- 33 -
2.6.1	New York Clinical Criteria for Ankylosing Spondylitis (Modification) ..	- 33 -
2.6.2	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) .....	- 34 -
2.6.3	Bath Ankylosing Spondylitis Funktional Index (BASFI).....	- 34 -
2.6.4	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI).....	- 35 -
2.6.5	Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G) .....	- 37 -
2.6.6	Dougados Funktional Index (DF-I).....	- 37 -
2.6.7	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES).....	- 38 -
2.6.8	World Health Organisation Disability Assessment Schedule II .....	- 39 -
2.6.9	Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQol) .....	- 39 -
2.6.10	Patient Generated Index.....	- 40 -
2.6.11	Ankylosing Spondylitis Assessment Working Group Kriterien .....	- 40 -
2.6.12	Magnetresonanztomographischer Score ASspiMRI .....	- 42 -
2.7	Bildgebung .....	- 44 -
2.7.1	Sakroiliakalgelenke.....	- 45 -
2.7.2	Wirbelsäule.....	- 49 -
3	Material und Methoden.....	- 57 -
3.1	MRT Studie .....	- 57 -
3.1.1	MRT der Wirbelsäule .....	- 57 -
3.1.2	MRT Bewertung mit dem ASspiMRI .....	- 58 -
3.1.3	Paravertebrale Läsionszählung .....	- 59 -
3.1.4	Signalintensitätsmessungen .....	- 59 -
3.1.5	Statistische Analyse .....	- 60 -
3.2	ASSERT Studie.....	- 61 -
3.2.1	Patientengut .....	- 61 -
3.2.2	Studiendesign der Medikamentenstudie.....	- 62 -
3.2.3	Klinische Parameter .....	- 66 -
3.2.4	Endpunkte .....	- 67 -
4	Ergebnisse .....	- 68 -
4.1	Klinische Scores.....	- 68 -
4.1.1	BASDAI .....	- 69 -
4.1.2	BASFI .....	- 70 -
4.1.3	BASMI .....	- 70 -
4.1.4	Night Pain VAS.....	- 71 -
4.1.5	C-reaktives Protein .....	- 72 -
4.1.6	Korrelationen der klinischen Scores .....	- 73 -
4.2	MRT Befundmorphologie .....	- 74 -
4.2.1	Spondylitis (Romanus Läsion) im Verlauf der Therapie.....	- 74 -
4.2.2	Diskovertebrale Läsion im Verlauf der Therapie.....	- 76 -
4.2.3	Manifestationen außerhalb der vertebrealen Einheit .....	- 77 -
4.2.4	Syndesmophyten.....	- 80 -
4.2.5	Verlaufsbeobachtung am Beispiel des Patienten N-G.....	- 80 -
4.3	MRT Auswertungen.....	- 84 -
4.3.1	Anzahl und Verteilung von Läsionen bewertet mit dem ASspiMRI-a ..	- 84 -
4.3.2	Leistungsverhalten und Reliabilität des ASspiMRI-a .....	- 86 -
4.3.3	Paravertebrale Läsionszählung (pVU).....	- 91 -
4.3.4	Erweiterung des ASspiMRI-a durch paravertebrale Läsionszählung ..	- 92 -
4.3.5	Verläufe der Signalintensitätsmessungen .....	- 95 -
5	Diskussion .....	- 98 -

5.1	MRT befundmorphologische Diskussion .....	- 99 -
5.1.1	Spondylitis (Romanus Läsion) .....	- 99 -
5.1.2	Syndesmophyten .....	- 100 -
5.1.3	Diskovertebrale Läsion .....	- 101 -
5.1.4	Manifestationen außerhalb der vertebrealen Einheit .....	- 101 -
5.1.5	Verlaufsbeobachtung .....	- 102 -
5.2	Ergebnisdiskussion .....	- 103 -
5.2.1	Klinische Scores .....	- 103 -
5.2.2	Abbildungstechnik mit der MRT .....	- 104 -
5.2.3	ASspiMRI-a .....	- 105 -
5.2.4	Paravertebrale Läsionszählung und Erweiterung des ASspiMRI....	- 107 -
5.2.5	Signalintensität .....	- 109 -
5.2.6	Vergleich zur Gesamtstudie .....	- 110 -
6	Zusammenfassung .....	- 112 -
7	Literaturverzeichnis .....	- 113 -
8	Danksagung .....	- 123 -
9	Lebenslauf .....	- 124 -
10	Anhang .....	- 126 -
10.1	ASspiMRI-a .....	- 126 -
10.2	BASDAI Fragebogen .....	- 127 -
10.3	BASFI Fragebogen .....	- 128 -
10.4	BASMI Fragebogen .....	- 129 -
10.5	BASRI Auswertbogen .....	- 130 -
10.6	Digitale Dissertation .....	- 131 -

## Abkürzungsverzeichnis

µm	Mykrometer
a. -p.	Anterior-Posterior
Abb.	Abbildung
ADC	Analog zu Digital Konverter
Spondylitis ankylosans	Spondylitis ankylosans
ASAS	Ankylosing Spondylitis Assessment
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
ASS	Acetylsalicylsäure
ASspiMRI	Ankylosing Spondylitis Spine Magneticresonanceimaging
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BASRI	Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BWS	Brustwirbelsäule
C	Cervikalwirbelsegment
ca.	Cirka
cm	Zentimeter
CNR	Kontrast zu Rausch Verhältnis
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-Reaktives Protein
CsJ	Cäsiumjodid
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
DISH	Diffuse Idiopathische Skelett Hyperostose
DMARDS	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DQE	Detective quantum efficiency
ESSG	European Spondylarthropathie Study Group
et al.	Und Mitarbeiter
FD	Flachbilddetektor
Gd	Gadolinium
HF	Hochfrequenzimpuls
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HWS	Halswirbelsäule
Ig	Immunglobulin
IR	Inversion-Recovery
ISG	Iliosakralgelenk
KM	Kontrastmittel
LCD	Liquid Crystal Display
Lp	Linienpaare

LWS	Lendenwirbelsäule
MEI	Mender Enthesitis Index
mg	Miligram
MHC	Major Histocompatibiliy Complex
min.	Minuten
MR	Magnetresonance
MRT	Magnetresonancetomographie
ms	Milisekunden
mS	Milisievert
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
PGI	Patient Generated Index
PsSpa	Spondylarthritis bei Psoriasis
ROI	Region of interest
S	Sacroiliakalsegment
s. u.	siehe unten
SASSS	Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score
sec.	Sekunden
SF	Short Form
SI	Signalintensität
Si	Silicium
SNR	Signal zu Rausch Verhältnis
SpA	Spondylarthritis
STIR	Short-TI-Inversion-Recovery
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TFT	Thin Film Transistor
TI	Inversionzeit
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TR	Repetitionenzeit
TSE	Turbo Spin Echo
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	World Health Organisation
WHODAS	World Health Organisation Disability Assessment Schedule
z.B.	Zum Beispiel

## 1 Einleitung

Die Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) ist der Prototyp der Spondylarthropathien und gehört mit einer Prävalenz von 0,1 bis 1,1% zu den häufigsten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises [53, 62].

Zu den seronegativen Spondylarthropathien gehören neben der Spondylitis ankylosans die reaktive Arthritis, Psoriasisarthritis, die Arthritis bei Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa sowie die undifferenzierten Spondylarthritiden [16]. Die Erkrankung befällt vorzugsweise junge Männer im dritten Lebensjahrzehnt [21] im Verhältnis drei zu eins gegenüber Frauen. Das häufigste klinische Symptom ist der entzündliche Rückenschmerz, der durch die Sakroiliitis sowie Spondylitis und Spondylodiszitis bedingt ist [28]. Eine Progression dieser entzündlichen Prozesse führt regelmäßig zu Verknöcherungen des Bandapparates und schließlich zu Spondylophytenbildung und Ankylose der betroffenen Gelenke [22].

Für lange Zeit wurde die Spondylitis ankylosans als relativ leichte Form der Arthritis dargestellt [90]. Heute weiß man, dass die Spondylitis ankylosans gleich hohe Raten schwerer Schmerzen und körperlicher Beeinträchtigungen aufweist wie die rheumatoide Arthritis [71]. Die Symptome, insbesondere der entzündliche Rückenschmerz, halten meist auch noch Jahrzehnte nach Diagnosestellung an [41, 42]. Deshalb ist eine effektive antientzündliche Therapie zur Verhinderung einer Progression der spinalen Läsionen und Ankylosen sehr wichtig [76]. Zur Darstellung und Quantifizierung des Stadiums und eines therapeutischen Effekts sind Abbildungsverfahren, wie z.B. die Magnetresonanztomographie oder Projektionsradiographie, essentiell [17].

Neue antientzündliche Medikamente wie Infliximab oder Etanercept, die beide über eine Blockade des Tumor Nekrose Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) wirken, haben das Potential, den Verlauf der Erkrankung wesentlich zu verbessern [5, 23, 79]. Viele klinische Studien haben gezeigt, dass diese Medikamente nicht nur durch den hohen antientzündlichen Effekt, sondern auch durch deren Fähigkeit, den Verknöcherungen und der Gefahr der Ankylose entgegenzuwirken, den Krankheitsverlauf signifikant verbessern [5, 61]. Erstmals hat man nun therapeutische Optionen, um die Progression der Erkrankung wesentlich zu verlangsamen [41]. Um quantitativ den therapeutischen Verlauf dieser hoch effektiven Therapie zu beurteilen, fehlt noch ein morphologisches Verfahren, das den Verlauf der entzündlichen Läsionen darstellen kann [29].

Für Jahrzehnte wurde die Projektionsradiographie zur Darstellung knöcherner Läsionen angewandt [84]. Aber jeder Versuch, einen Score zur Quantifizierung therapeutischer Effekte zu entwickeln wie den Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) [54], schlug aufgrund der geringen Sensitivität gegenüber Veränderungen fehl [77, 83].

Im Vergleich zur Projektionsradiographie erlaubt die Magnetresonanztomographie nicht nur die Dokumentation von vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung, sondern ist auch sensitiv genug, um frühe entzündliche Läsionen aufgrund des exzellenten Weichteilkontrastes darzustellen [3, 10, 45, 46]. Deshalb ist die MRT das ideale morphologische Verfahren, um therapeutische Effekte, z.B. unter Therapie mit Infliximab, zu dokumentieren. Braun et al. entwarfen eine neue Scoring Methode, um quantitativ die chronischen sowie die akuten Läsionen der Wirbelkörper von Patienten mit Spondylitis ankylosans zu bewerten [17, 29]. Dieser Score ist gut bei der Beurteilung von entzündlichen Läsionen anzuwenden und zeigte eine gute Korrelation zur klinischen Verbesserung der Patienten, die durch den Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) wiedergegeben wurde [18].

Bis jetzt wurde der Ankylosing Spondylitis Spine MRT Aktivitäts- und Chronizitäts-score (ASspiMRI-a und -c) von dieser Arbeitsgruppe in einigen klinischen Studien mit reproduzierbar guten Ergebnissen angewandt [2, 4, 40]. Dieser Score wurde noch nie von einer anderen Arbeitsgruppe verwendet, und es erscheint daher wesentlich, die Anwendbarkeit dieses Scores außerhalb der Arbeitsgruppe um Braun zu prüfen. Des weiteren beurteilt der Score nur Veränderungen der Wirbelkörper und lässt jegliche paravertebrale entzündliche Läsionen aus. Da Patienten mit Spondylitis ankylosans auch ausschließlich paravertebrale Läsionen haben können, würde dies zu einer blinden Lücke in diesem Scoresystem führen. Zuletzt bietet die MRT der Wirbelsäule nicht nur die Möglichkeit, die strukturellen Veränderungen zu bewerten, sondern auch die Kontrastaufnahme und Signalveränderungen quantitativ zu messen.

Das Ziel dieser Arbeit ist, die Anwendbarkeit dieses Scores bei Patienten mit Spondylitis ankylosans unter der Therapie mit Infliximab zu überprüfen und die Ergebnisse in einen möglicherweise modifizierten Score einfließen zu lassen. Weiterhin soll die Bedeutung von paravertebralen Läsionen und eine mögliche Modifikation zur Verbesserung des ASspiMRI-a eruiert werden. Zuletzt soll die Relevanz einer quantitativen Messung der Signalintensität von entzündlichen Läsionen mit Hilfe von einer region-of-interest (ROI) Messung mit konsekutiver Berechnung der signal-to-noise ratio (SNR) und contrast-to-noise ratio (CNR) geprüft werden.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew)

Die Spondylitis ankylosans ist eine Humanes Leukozyten Antigen B-27 (HLA-B27) assoziierte, chronisch entzündliche, rheumatische Systemerkrankung unbekannter Genese, die meist das Achsenskelett und periphere Gelenke befällt. Im weiteren Krankheitsverlauf können auch extraskelettale Manifestationen auftreten, die sich bevorzugt an den Enthesen, Uvea, Aorta, Herz und Lungen zeigen. Sie wird in die Gruppe der Spondylarthritiden (SpA) eingeteilt. Zu diesen gehören neben der Spondylitis ankylosans die reaktive Spondylarthritis bzw. das Reiter Syndrom, bestimmte Formen der SpA bei psoriasis Arthritis (PsSpA) und die SpA bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie der Morbus Crohn oder die Colitis ulcerosa. Um das ganze Spektrum der SpA zu erfassen, wurde noch zusätzlich der Begriff undifferenzierte Spondylarthritis eingeführt [14]. Darunter werden alle Patienten subsumiert, die einen entzündlichen Rückenschmerz und asymmetrische Arthritis, bevorzugt der unteren Extremität, aufweisen (Tabelle 1). Die Erkrankung ist nicht heilbar, kann sich aber zu jedem Zeitpunkt inaktivieren.

Charakteristika der undifferenzierten Spondylarthritiden
<ul style="list-style-type: none"><li>- Mono- oligoartikuläre asymmetrische Arthritis, vorwiegend gewichttragender Gelenke</li><li>- Enthesitiden</li><li>- Sakroiliitis oder entzündliche Manifestation an der Wirbelsäule</li><li>- Systemische Manifestation (Organmanifestation) im Schub</li><li>- Kein Nachweis von Rheumafaktor, Rheumaknoten und anderen extraartikulären Manifestationen der rheumatoiden Arthritis</li><li>- HLA-B27</li><li>- Familiengeschichte der Erkrankung</li></ul>

**Tabelle 1: Charakteristika der undifferenzierten Spondylarthritiden**

### **2.1.1 Historie**

In einer der ersten Darstellungen der Spondylitis ankylosans beschrieb der Medizinstudent Bernhard Connor (1660-1698) in seiner Dissertation „De stupendo ossium coalitu“ (1695) Veränderungen eines auf einem Friedhof gefundenen Skeletts. An diesem stellte er Verwachsungen an den Wirbelkörpern, Kostovertebralgelenken und Iliosakralgelenken fest. Der Chirurg Sir Benjamin Brodie nahm in seiner Arbeit „Pathological and Surgical Observations on Diseases of the Joints“ (1850) Stellung zum klinischen Bild der Spondylitis ankylosans; er erkannte als erster eine Assoziation zur Iritis und nahm eine chronische Entzündung für die Ursache an. Wladimir von Bechterew (1857-1927) berichtete in der Zeitschrift „Neurologisches Zentralblatt“ (1899) mehrere Fälle, die mit einer Versteifung und Verkrümmung der Wirbelsäule einhergingen. Die deutsche Erstdarstellung (1886) der Spondylitis ankylosans lieferte der Leipziger Internist Adolf Strümpel (1857-1925), die genaueste Beschreibung Pierre Marie (1853-1940). In seiner Arbeit „Sur la spondylose rhizomelique“ (1898) nahm er Bezug zur pathologischen Haltung der HWS und einer flachen, fixierten LWS. Der Hamburger Pathologe Eugen Fränkel prägte den Begriff „Spondylitis ankylopoetica“ und beschrieb die Röntgenveränderungen der Sakroiliakgelenke.

In der Historie werden mehrere Synonyme für die Erkrankung verwendet. Sie sind durch die Erstbeschreiber geprägt worden (Morbus Bechterew, Marie-Strümpel-Erkrankung, Strümpel-Bechterew Erkrankung). Die heute gebräuchlichsten und zutreffenden Synonyme sind „Spondylitis ankylosans“ oder „ankylosing spondylitis“ im englischen Sprachgebrauch.

### **2.1.2 Epidemiologie**

Die Erkrankung betrifft im Verhältnis 2:1 bis 4:1 hauptsächlich Männer. Das Hauptmanifestationsalter in den westlichen Ländern liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Bei ca. 90 % der Patienten beginnt die Erkrankung zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr. Das Auftreten der ersten Krankheitszeichen liegt durchschnittlich im Alter von 28,3 Jahren [71] (Tabelle 2).

Epidemiologie der Spondylitis ankylosans	
Prävalenz	0,1-1,1
Inzidenz	7,3/100.000
Männer/Frauen Verhältnis	2-4:1
Manifestationsalter	80%: 20-40 Lebensjahr 15%: <16 Lebensjahr 5%: >40 Lebensjahr
Umwelteinflüsse	+
Familiäre Häufung	++
Zwillingsstudien	++

Tabelle 2: Epidemiologie der Spondylitis ankylosans

### 2.1.3 Prävalenz

Die Prävalenz der Spondylitis ankylosans ist eng mit dem Vorkommen des Humanen Leukozyten Antigen B27 (HLA-B27), einem „major histocompatibility complex 1“ (MHC-1) Molekül mit einer antigenbindenden Gruppe, verbunden. Dies gilt für die B27 Subtypen, die mit der Krankheit assoziiert sind. Die Häufigkeit von HLA-B27 in verschiedenen Weltpopulationen ist sehr unterschiedlich (Tabelle 3). Im Moment sind 13 Subtypen bekannt: B-2701 bis B-2713. Beachtet werden muss, dass nicht jeder Subtyp spezifisch für die Erkrankung ist. Herauszugreifen sind die Subtypen B-2705, B-2706 und B-2709, die eine starke Assoziation zur Erkrankung zeigen. Die Verteilung der Subtypen in verschiedenen Regionen variiert sehr stark und dementsprechend auch die Prävalenz. In Mittel- und Westeuropa reicht die Prävalenz von 0,1 bis zu 1,1%. Für die Gesamtgruppe der SpA wird eine Prävalenz von 0,6 bis 1,9% angegeben, was auch für die rheumatoide Arthritis gilt [16].

### 2.1.4 Inzidenz

In einer longitudinalen Studie von 1935 bis 1989 von Carbone et al. [33] wurde keine wesentliche Veränderung der Inzidenz festgestellt. Diese Studie zeigte eine alters- und geschlechtsbezogene Inzidenz von 7,3 Fällen auf 100.000 Lebensjahre.

B27 Subtypen	05	02	04	07	03	06	09
Europa	90	10	0	0	0	0	0
Sibirien	80	20	0	0	0	0	0
Nord Afrika	50	50	0	0	0	0	0
Asien	45	0	45	10	0	0	0
China	20	0	80	0	0	0	0
Japan	20	0	80	0	0	0	0
West Afrika	90	0	0	0	10	0	0
Thailand	5	0	40	0	0	55	0
Indonesien	5	0	5	0	0	90	0

Tabelle 3: Verteilung (%) der HLA-B27 Subtypen in verschiedenen Regionen

### 2.1.5 Ätiologie und Genetik

Die Ätiologie der Spondylitis ankylosans ist nicht präzise geklärt. Durch die Assoziation mit HLA-B27 wird eine genetisch determinierte Immunantwort auf einen Umweltfaktor diskutiert.

In den letzten Jahren wurden tierexperimentelle Arbeiten zum Thema Entstehung der Spondylitis ankylosans durchgeführt. In diesen Studien entwickelten transgene Ratten, die HLA-B27 und  $\beta 2$  Mikroglobulin positiv waren, ein Spondylitis ankylosans ähnliches Krankheitsbild. Interessant bei diesen Beobachtungen war, dass Ratten, die in einer keimfreien Umgebung gehalten wurden, keine Spondylitis ankylosans ähnliche Erkrankung bekamen. Dies deutet darauf hin, dass Mikroorganismen eine entscheidende Rolle an der Entstehung der Spondylitis ankylosans haben. In diesen Studien konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine Blockade des HLA-B27 mit einem Influenzapeptid das Entstehen der Erkrankung deutlich reduziert [55].

Bei der Entstehung der Spondylitis ankylosans durch bakterielle Infektionen wird ein „molekulares Mimikri“ diskutiert. Das heißt, dass bei einer Immunabwehrreaktion Peptide auf HLA-B27 präsentiert werden, die körpereigenen Peptiden sehr ähnlich sind. Nach einer Infektion kommt es dann zu einer Autoimmunreaktion gegen diese körpereigenen Proteine und dies führt zu einer chronischen Entzündungsreaktion.

Eine weitere Hypothese stellt das „arthritogenische Modell“ dar. Dabei wird die Eigenschaft von HLA-B27 beschrieben, Homodimere zu bilden. Diese Homodimere

sind wahrscheinlich in der Lage, CD4<sup>+</sup>T-Zellen neue Peptide zu präsentieren, gegen die keine Toleranz besteht.

Abgesehen von HLA-B27 werden auch andere Genassoziationen diskutiert. Bei diesen Untersuchungen interessieren die Gene, die in der Nachbarschaft des HLA-B Locus liegen und häufig zusammen vererbt werden.

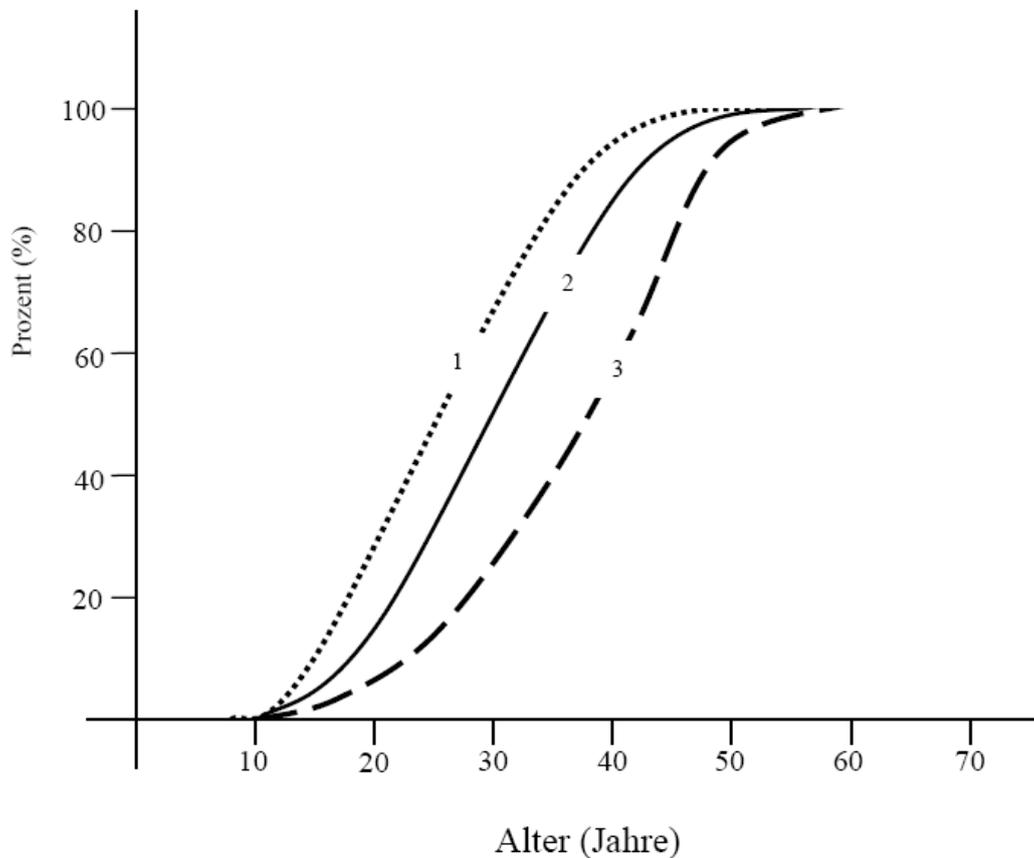
Von besonderer Bedeutung scheint die benachbarte TNF- $\alpha$  Promotorregion zu sein. Abhängig von der Transkriptionsinitialisierungsstelle sind Allelvarianten bekannt, die mit einer erhöhten Produktion von TNF- $\alpha$  verbunden sind.

Die Arbeiten, die zu diesem Thema angefertigt wurden, sind jedoch nicht eindeutig. Im Vergleich von HLA-B27-positiven Spondylitis ankylosans-Patienten mit HLA-B27 positiven gesunden Kontrollpersonen konnten keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich der Allelvarianten gezeigt werden [55].

Nach heutigem Kenntnisstand nimmt das Zytokin TNF- $\alpha$  eine Schlüsselposition bei der Entstehung der Spondylitis ankylosans ein. In Biopsien aus entzündlichen Prozessen bei Spondylitis ankylosans-Patienten wurden vor allem in den Sakroiliakalgelenken TNF- $\alpha$  sezernierende T-Zellen und Makrophagen gefunden [10, 21, 23].

### **2.1.6 Altersverteilung**

Die klinische Manifestation der Spondylitis ankylosans beginnt zu ca. 80% der Fälle zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die juvenile Spondylitis ankylosans bei Patienten unter 16 Jahren ist wesentlich seltener (15%). Die senile Spondylitis ankylosans, die sich erst im höheren Alter >45 manifestiert, ist äußerst selten (5-8%)(Abbildung 1) [85].

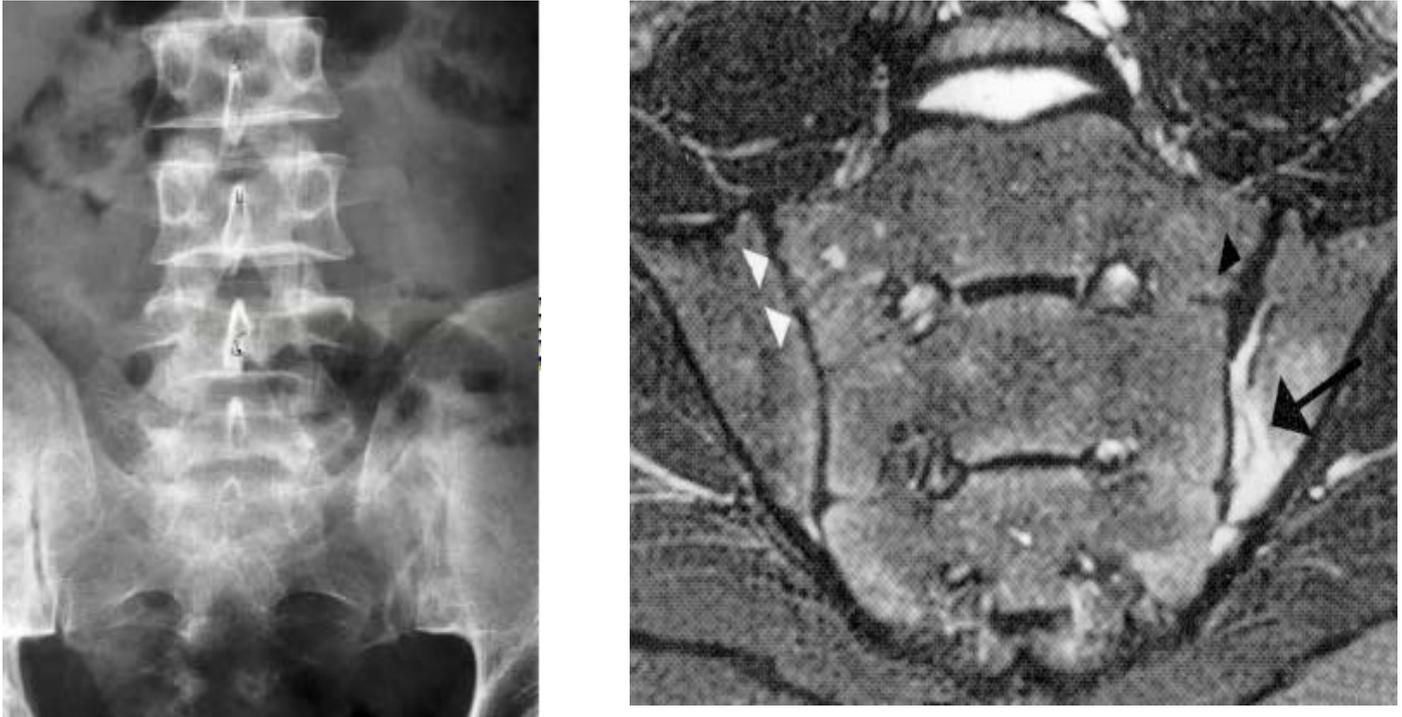


**Abbildung 1: Manifestationsalter der Spondylitis ankylosans.**

1. Symptombeginn bei Männern sowie Frauen. 2. Alter bei Diagnosestellung der Männer. 3. Alter bei Diagnosestellung der Frauen. [79]

### 2.1.7 Pathologie

Die Krankheit beginnt oft mit einer Entzündung der Sakroiliakgelenke (Sakroiliitis). Im weiteren Verlauf kommt es über eine Knorpelmetaplasie zu Ossifikationsprozessen an Bändern, Bandscheiben und Gelenken. Dies geht mit Syndesmophytenbildung und Ankylose der betroffenen Gelenke einher. Das primäre Geschehen ist die Enthesitis [22]. In den Insertionspunkten der Bänder in den Knochen (Enthesen) manifestieren sich Entzündungen, die zu den typischen Krankheitsfolgen führen. Die Sakroiliitis ist das häufigste Symptom der Spondylitis ankylosans-Patienten, welches richtungweisend für die Diagnose ist (Abbildung 2).



**Abbildung 2: Darstellung der Sakroiliitis in der Projektionsradiographie und im MRT**

Typisch sind das „bunte Bild“ (nach Dihlmann) **a:** Projektionsradiographie; ISG Arthritis mit Erosionen, Sklerosen, Knochenbrücken, Pseudoerweiterung der Gelenkspalten, partielle Ankylose. **b:** MRT; hyperintensives Areal als Ausdruck der Entzündung und Erweiterung des Gelenkspalts re. ISG. Im li. ISG sind Knochenbrücken zu sehen. [22]

## **2.2 Klinische Manifestationen**

### **2.2.1 Skelettale Manifestationen**

#### **2.2.1.1 Der entzündliche Rückenschmerz**

Der entzündliche Rückenschmerz ist das Leitsymptom der Spondylitis ankylosans. Dieser muss vom Rückenschmerz degenerativer Genese unterschieden werden. Im Gegensatz dazu verschlechtert sich der entzündliche Rückenschmerz bei Ruhigstellung. Vor allem während des Schlafs und bei längeren Ruhephasen nimmt die Schmerzsymptomatik zu und bessert sich unter körperlicher Bewegung. Erstmals wurde der entzündliche Rückenschmerz von Calin et al. beschrieben [32].

Dabei wird der entzündliche Rückenschmerz durch 5 Symptome charakterisiert, wobei 4 für eine Diagnosestellung erfüllt sein müssen: 1. Alter bei Beginn <40 Jahre,

2. Dauer des Schmerzes >3 Monate, 3. langsamer Beginn, 4. Besserung durch Bewegung, 5. Morgensteifigkeit.

Rudwaleit et al. Modifizierte diese Kriterien, da die von Calin beschriebenen Kriterien nur bei einer Sensitivität zwischen 23-38% und einer Spezifität von ca. 75% lagen [43, 72, 73].

Die Modifikation beinhaltet folgende Kriterien, von denen mindestens 2 für die Diagnose des entzündlichen Rückenschmerzes erfüllt sein müssen: 1. Morgensteifigkeit, 2. Besserung durch Bewegung, 3. Schmerzen in der zweiten Nachthälfte, 4. wechselnder Gesäßschmerz. Durch diese Modifikationen wurden eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 81% erreicht.

### **2.2.1.2 Brustschmerzen**

Da in der Pathogenese der Erkrankung die thorakale Wirbelsäule mit kostovertebralen, kostosternalen und manubriosternalen Gelenken betroffen ist, werden Schmerzen bei der Atemexkursion hervorgerufen. Grundlegend dafür sind Insertionstendopathien (Enthesitiden). Dadurch werden die Patienten bei normaler, tiefer Inspiration eingeschränkt. Dieses Symptom kann auch in Abwesenheit eines entzündlichen Rückenschmerzes vorhanden sein [86].

### **2.2.1.3 Insertionstendopathien**

Ein häufiges Symptom der Spondylitis ankylosans sind extraartikuläre Insertionstendopathien. Diese Läsionen basieren auf Enthesitiden, Entzündungen an den Insertionsstellen von Bändern in den Knochen. Allerdings können sie frühradiologisch diagnostiziert und behandelt werden [86].

### **2.2.1.4 Gelenke**

Das primär extraaxiale Befallsmuster betrifft am häufigsten die Hüften und Schultern. Bei 15% der Patienten treten die Manifestationen als primäres Symptom auf, 35% leiden im Laufe ihrer Erkrankung darunter. Die Einbeziehung dieser großen Gelenke, speziell der Hüftgelenke, führt große physische Beeinträchtigungen mit sich. Das Zusammenspiel mit Erkrankungen in der LWS führt oft zu signifikanten Einschränkungen der Beweglichkeit der unteren Extremitäten. Bei der juvenilen Spondylitis ankylosans findet sich dieses Merkmal wesentlich häufiger, vor allem bei

8-10 jährigen Jungen [86]. Die Betroffenen sind HLA-B27 positiv, aber serologisch negativ auf antinukleäre Antikörper. Die Schultergelenkmanifestationen sind durchweg seltener anzutreffen und auch nicht chronisch [8].

## **2.2.2 Extraskelletale Manifestationen**

Generell leiden die Patienten an Kraftlosigkeit, Gewichtsverlust und immer wiederkehrendem Fieber [53].

### **2.2.2.1 Augen**

Die anteriore Uveitis oder Iridocyclitis ist die häufigste extraskelletale Manifestation bei Spondylitis ankylosans. Bis zu 30% der Patienten erleiden im Laufe ihrer Erkrankung eine Entzündung der Augen. Es besteht kein eindeutiger Zusammenhang zwischen artikulären Beschwerden mit einer anterioren Uveitis. Der Beginn der Augenentzündung ist typischerweise unilateral, kann aber alternieren. Das Auge ist rot, schmerzhaft, und es entsteht ein Visusverlust. Die Patienten sind deutlich lichtempfindlich, wobei das betroffene Auge ständig tränt. Die Beschwerden verschwinden unter Therapie in 4-8 Wochen in der Regel komplikationslos (abhängig von Rezidiven) [86].

### **2.2.2.2 Kardiovaskulär**

Bei den Patienten mit Spondylitis ankylosans finden sich selten Aortenklappenfehler, eine Aortitis ascendenz, Kardiomegalie und Perikarditis. Eine aortale Beteiligung findet sich bei 15-jährigem Krankheitsverlauf in etwa 3.5% der Fälle und steigt bei Progredienz bis auf 10% bei 30-jährigem Krankheitsverlauf an. Im klinischen Alltag spielt die Erregungsleitungsstörung mit den damit verbundenen Rhythmusstörungen eine wichtige Rolle [16]. Man kann sich dies durch eine ascendierende, fibrosierende Mesoarthritis erklären.

### **2.2.2.3 Pulmonal**

Lungenbefall ist eine seltene und spät auftretende Komplikation. Die frühe Hypoventilation wird nicht durch die Lunge selbst, sondern durch Entzündungen der Kostovertebralgelenke verursacht. Typischerweise beginnt der Lungenbefall nach

20-jährigen Verläufen mit einer Fibrose der Oberlappen. Diese Umwandlungen können zystisch werden und somit Nährboden für pathogene Keime darstellen. (Radiologisch ist differentialdiagnostisch an eine Tuberkulose zu denken). Typische Symptome sind die Dyspnoe, Schweratmigkeit und evtl. auch Hämoptyse. Die pulmonale Ventilation ist normalerweise nicht eingeschränkt.

#### **2.2.2.4 Neurologie**

Da die Spondylitis ankylosans zu Knochendestruktionen führt, können durch Instabilität oder Brüche der Wirbelsäule neurologische Komplikationen auftreten. Insbesondere die HWS, die in Höhe C5-C7 durch kleine Traumata affektiert werden kann, ist betroffen [64]. Durch Kompression des Myelon kommt es dann zu peripheren Ausfallerscheinungen. Einengungen können aber auch durch Ossifikationen des Ligamentum longitudinale posterius, destruktive Bandscheibenprozesse und durch spinale Anbauten (Syndesmophyten) entstehen. Ein eher seltenes Symptom stellt das Cauda-Equina-Syndrom dar [1]. Typisch sind Irritationen der lumbosakralen Nerven. Dadurch entstehen ausstrahlende Schmerzen und Sensibilitätsverluste. Ein weiteres für den Patienten belastendes Symptom ist die Inkontinenz.

#### **2.2.2.5 Nieren**

Die IgA-Nephropathie ist bei vielen Spondylitis ankylosans-Patienten beschrieben worden. Es ist noch ungeklärt, ob dies eine krankheitsspezifische Veränderung ist. Eine seltene Komplikation ist die Amyloidose. Diese ist im ganzen abdominalen Fettgewebe nachweisbar [86].

### **2.3 Klinische Tests**

#### **2.3.1 Körperliche Untersuchung**

Die klinischen Untersuchungen stellen die Basis der Beurteilung von Patienten mit Spondylitis ankylosans dar. Sie sind zum einen richtungweisend für die Diagnose der Erkrankung, und zum andern stellen sie den „Gold Standard“ für die Verlaufsbeobachtung der Patienten dar.

In therapeutischen Studien sind die klinischen Untersuchungen bis jetzt ausschlaggebend für die Evaluation eines Therapieerfolges.

Bei der körperlichen Untersuchung stehen die Beurteilung der Bewegungsfreiheit der Sakroiliakalgenke und der Wirbelsäule im Vordergrund. Der Bewegungsumfang wird zum einen von der Ankylose und zum anderen vom empfundenen Schmerz beeinflusst. Die körperliche Untersuchung sollte am entkleideten Patienten erfolgen. Üblicherweise beginnt man mit der Inspektion des Patienten, bei der besonderes Augenmerk auf die dorsale Ansicht gelegt wird. Wichtig ist dabei die Beurteilung von:

- Stellung des Kopfes
- Symmetrie der Hals- und Schulterkonturen
- Abweichung der Wirbelsäule vom Lot
- Thoraxform und -exkursion
- Horizontalstellung des Sakrums beim Vorbeugen
- Symmetrie beim Seitneigen (siehe auch BASMI)

Darauf folgt die Palpation der Wirbelsäule und der Sakroiliakalgenke. Hier können Druckschmerzen und Muskelverspannungen erfasst werden. Für die spezielle Untersuchung stehen verschiedene Tests zur Verfügung.

### 2.3.2 Funktionsprüfungen

Beurteilung	Vorgehen	Normen
Halswirbelsäule	Aktive und passive Bewegung des Kopfes	Flexion/Extension: 35-45°/0/35-45° Seitneigung: 45°/0/45° Rotation: 60-80°/0/60-80°
Brust- und Lendenwirbelsäule	Finger- Boden Abstand Ott- und Schober Zeichen (siehe BASMI) Rückneigung Seitneigung Rotation	Vorneigung: 0 cm Ott und Schober: Vorneigen 15 cm Rückneigen 7-9 cm Rückneigen: 30°/0 Seitneigung 30-40°/0/30-40° Rotation: 30°/0/30°
Sakroiliakalgenke	Vorlaufphänomen Spine Test	s.u.

Tabelle 4: Funktionsprüfungen der Wirbelsäule und Sakroiliakalgenke

### **2.3.3 Drei-Stufen-Hyperextensionstest**

Dieser Test dient der Differenzierung von Erkrankungen der Hüfte, Sakroiliakalgelenke und LWS. Der Patient liegt bei der Untersuchung auf dem Bauch. In der ersten Stufe wird das Ilium fixiert und eine Hyperextension der Hüftgelenke durchgeführt. Ein Zeichen für eine Hüftgelenksaffektion sind auftretende Schmerzen. In der zweiten Stufe wird das Sakrum fixiert und wieder eine Hyperextension der Hüftgelenke durchgeführt. Neue oder hinzukommende Schmerzen spiegeln eine Sakroiliakalgelenk-Affektion wider. In der dritten Stufe wird bei erneuter Hyperextension die untere LWS fixiert, wobei auftretende Beschwerden eine LWS-Affektion anzeigen.

### **2.3.4 Ott- und Schobermaß**

Für das Schober-Maß wird eine Markierung auf dem Dornfortsatz S1 und 10 cm kranial davon aufgetragen. Bei Vorbeugung des Patienten sollten die Hautmarken mind. 5 cm auseinanderweichen, bei Rückneigung um mind. 1 cm aufeinander zuwandern.

Das Ott-Maß dient der Beurteilung der Entfaltbarkeit der Brustwirbelsäule. Eine Markierung wird auf dem Dornfortsatz C7 (Vertebra prominens) und 30 cm kaudal davon angebracht. Es sollte eine Zunahme von mind. 2 cm in Vorbeugung und mind. 1 cm Abnahme in Rückneigung zu erkennen sein.

### **2.3.5 Mennell-Zeichen**

Der Patient liegt bei dieser Untersuchung auf der Seite und wird gebeten, sein untenliegendes Bein mit den Armen zur Brust zu ziehen. Nun überstreckt der Untersucher das oben liegende Hüftgelenk. Bei Affektion der Sakroiliakalgelenke verspürt der Patient Schmerzen im oberen Sakroiliakalgelenk (Mennell-Zeichen positiv). Der 3 Stufen Hyperextensionstest kann anstelle dieses Tests durchgeführt werden.

### **2.3.6 Spine-Test**

Der Patient steht vor dem Untersucher. Ein Daumen des Untersuchers wird auf den Dornfortsatz von S1 und der andere auf den unteren Rand der Spina iliaca posterior superior gelegt. Der Patient wird nun aufgefordert, das Bein der zu untersuchenden Seite anzuheben. Bei normalbeweglichem Sakroiliakgelenk sollte die Spina iliaca posterior superior kaudal abweichen. Bleibt dies aus, spricht dies für eine Hypomobilität des Sakroiliakgelenks.

Der Spine Test wird immer im Seitenvergleich durchgeführt.

### **2.3.7 Vorlauf-Phänomen**

Der Patient steht vor dem Untersucher. Beide Daumen werden auf die Spinae iliacae dorsales superiores gelegt. Der Patient wird aufgefordert, sich mit gestreckten Knien nach vorne zu beugen. Wird eine der Spinae iliacae dorsales superiores dabei kranial gezogen, spricht dies für eine Hypermobilität des betreffenden Sakroiliakgelenks.

### **2.3.8 Hinterhaupt Wandabstand**

Der Patient wird gebeten, aufrecht mit der Ferse und Wade an der Wand, gestreckten Knien und mit angelegten Schultern den Kopf so weit wie möglich zurückzunehmen. Bei normal beweglicher HWS sollte der Kopf die Wand berühren, ohne dass eine Ausgleichsbewegung dafür nötig ist.

### **2.3.9 In- und expiratorische Thoraxdifferenz**

Eine eingeschränkte Thoraxexkursion ist ein typisches Symptom der Spondylitis ankylosans und Bestandteil der New York Kriterien.

Gemessen wird der Thoraxdurchmesser in Höhe des 4. Interkostalraumes. Eine Einschränkung liegt ab einer Differenz von  $\leq 2,5$  cm Thoraxexkursion vor.

### **2.3.10 Intermalleoläre Distanz**

Der Patient liegt auf dem Rücken und spreizt die Beine bei gestreckten Knien und nach oben gerichteten Füßen so weit wie möglich. Der Abstand zwischen den Fußknöcheln wird gemessen. Ein Abstand von  $<100$  cm gilt als pathologisch. Im BASMI werden 2 Grade unterschieden. Grad 1 mit einem Abstand von 100-70cm und Grad 2 mit einem Abstand von  $<70$ cm.

### **2.3.11 Vorlaufphänomen**

Mit Hilfe des Vorlaufphänomens wird die Mobilität der Sakroiliakalgelenke getestet. Der Untersucher ertastet dabei beide Seiten des ISG und legt auf die Spina posterior superior bds. einen Daumen auf. Nun beugt sich der Patient nach vorne. Wenn jetzt eine Seite (also ein Daumen der auf dem ISG liegt) schneller nach vorne und oben wandert, deutet dies auf eine Blockierung des ISG hin.

### **2.3.12 Diagnostisches Vorgehen**

Durch die vielen unterschiedlichen Symptome, die im Verlauf der Erkrankung auftreten können, ist eine sichere Diagnosestellung oftmals erschwert. Ein möglicher Algorithmus für Patienten mit entzündlichen Rückenschmerzen ist in Abb. 3 gezeigt [73].

Zuerst sollte der entzündliche Rückenschmerz vom chronischen unterschieden werden. Dabei erfüllen ca. 5% des chronischen Rückenschmerzes die Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes. Für eine sichere Diagnose sollte die Wahrscheinlichkeit für eine Spondylitis ankylosans mindestens 90% betragen.

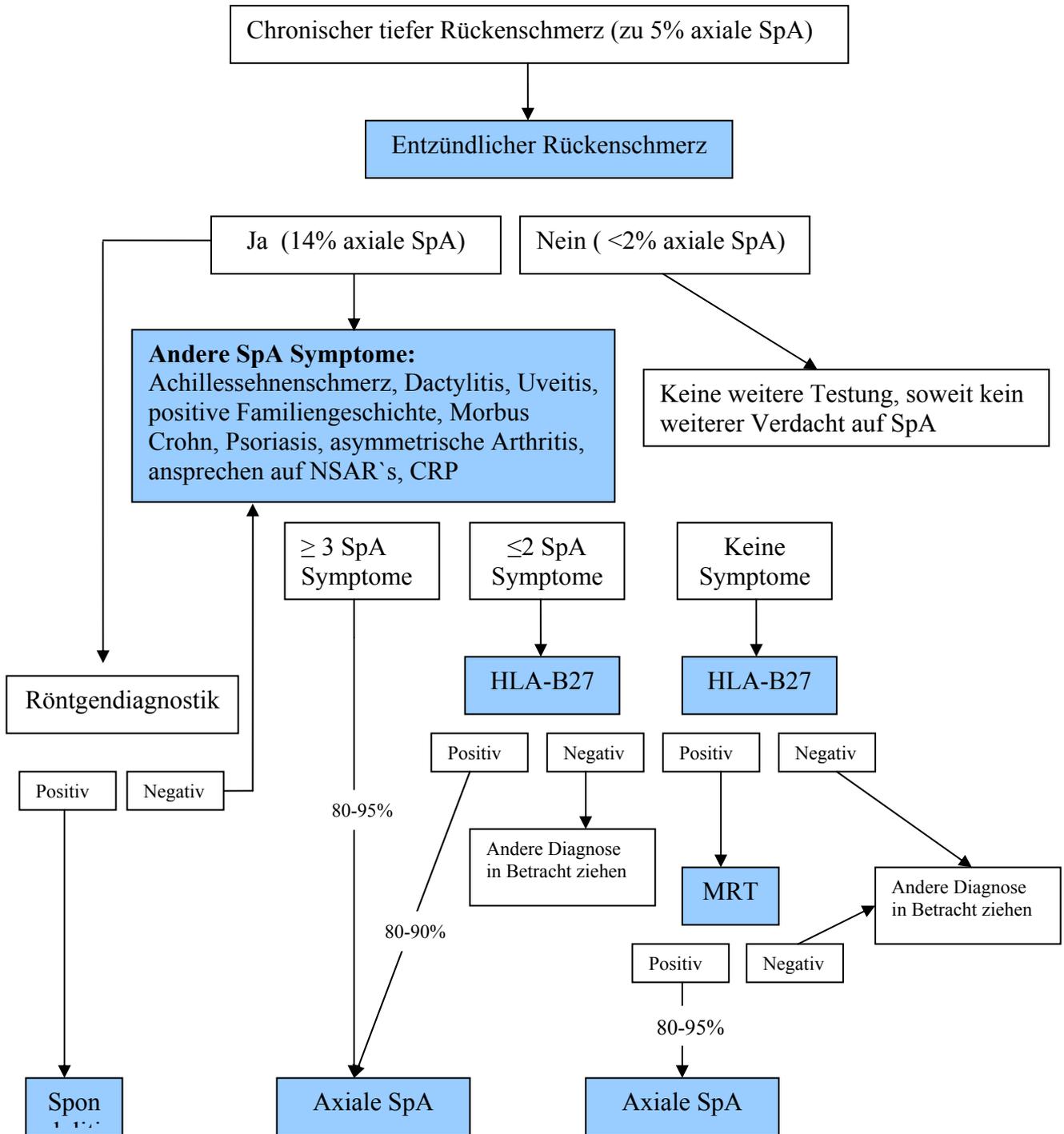


Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnosefindung bei V. a. Spondylitis ankylosans

### **2.3.13 Labor**

Labortests alleine genügen nicht zur Diagnosestellung bei Spondylitis ankylosans, liefern aber wertvolle Hinweise zur Diagnosestellung [65].

Die unspezifischen Entzündungszeichen (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit [BSG],  $\alpha_2$ -Globuline, Immunglobuline, Haptoglobin, C-reaktives Protein [CRP]) richten sich nach dem Stadium der Spondylitis ankylosans. Die BSG liegt normalerweise zwischen 35mm/Std. bis 50mm/Std. Ist sie erhöht sollte nach dem Entzündungsherd gesucht werden. Das Haptoglobin gibt die Spondylitis ankylosans-Aktivität am besten wieder.

HLA-B27 ist zu etwa 90% bei Spondylitis ankylosans nachweisbar und hat für die Frühdiagnose entscheidende Bedeutung. Diagnostisch wertvoller ist allerdings ein nicht nachweisbares HLA-B27. Bei solchen Patienten ist die Diagnose Spondylitis ankylosans nahezu ausgeschlossen.

Diagnostisch kann auch eine Synoviaanalyse bei Gelenkschwellung durchgeführt werden. Die normale Synovia ist farblos, bei der RA und der Spondylitis ankylosans eher gelb bis grün. Das Gelenkpunktat hat eine niedrige Viskosität und einen niedrigen Mucingehalt; sowohl Zellzahl als auch Eiweißgehalt sind diskret erhöht.

### **2.4 Therapie**

Eine ursächliche Behandlung dieser chronischen Erkrankung ist bis heute nicht möglich. Daher sollten bei der Therapie die Erhaltung der Wirbelsäulenbeweglichkeit und eine effiziente Schmerzbehandlung im Vordergrund stehen. Für den Patienten ist es entscheidend, eine schnelle Diagnose und somit eine gezielte Therapie zu erhalten. Es werden einige Prinzipien beschrieben, die im Umgang mit der Erkrankung beachtet werden sollten [86]:

1. Die Erkrankung ist nicht heilbar, aber gut zu beeinflussen.
2. Eine frühe Diagnose ist wichtig
3. Aufklärung des Patienten, um eine höhere Compliance zu erreichen
4. Einsatz antirheumatischer Medikamente, vorzugsweise nichtsteroidale Antiphlogistika
5. Kontinuierliche Behandlung
6. Tägliches Training des Bewegungsapparates

7. Schlaf auf festen Matratzen
8. Angemessener Sport
9. Supportive Maßnahmen und professionelle Behandlung
10. Aufgabe des Rauchens
11. Verhindern eines Traumas
12. Selbsthilfegruppen
13. Familienrückhalt

### **2.4.1 Physiotherapie**

Ein wichtiger Schwerpunkt ist die Physiotherapie. Trainiert werden vor allem Beweglichkeit, Kraft und Ausdauer. Auch wenn die Patienten Schmerzen verspüren, besonders in einem entzündlichen Schub, sollten sie angehalten werden, ihre Übungen jeden Morgen zu wiederholen. Nur durch ein andauerndes Training kann die Versteifung verhindert werden. Die Physiotherapie wird in 3 Stadien eingeteilt. Im Stadium 1 konzentriert man sich auf die Schmerzlinderung, Erhaltung bzw. Verbesserung der physiologischen Beweglichkeit der Wirbelsäule. Das Training besteht zu großen Teilen aus Ausdauerverbesserung und präventiver Haltungsschulung.

Im Stadium 2 und 3 konzentriert sich die krankengymnastische Therapie auf vollständige Entlastung des Schmerzes und die Mobilisation der gesamten Wirbelsäule in Aufrichtung, Rotation und Lateralflexion. Die stammnahen Gelenke werden in die Therapie mit aufgenommen, um diese zu kräftigen und somit eine verbesserte Haltung zu erreichen.

### **2.4.2 Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR)**

Antiphlogistisch-antirheumatisch wirkende Substanzen wirken ähnlich wie die antipyretischen Analgetika (z.B. ASS). Sie hemmen die Biosynthese der Prostaglandine durch Blockierung der Cyclooxygenase. Der Effekt der Prostaglandinsynthesehemmung ist analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Eine Übersicht liefert Tabelle 5.

Gruppe	Freiname	Handelsname
Anthranilsäurederivate	Mefenaminsäure Flufenaminsäure	Parkemed® Dignodolin®
Arylpropionsäurederivate	Ibuprofen Naproxen Dexibuprofen	Ibu-rathiopharm® Proxen® Deltaran®
Arylessigsäurederivate	Indometacin Diclofenac	Amuno® Voltaren®
Oxicamderivate	Piroxicam Meloxicam	Felden® Mobec®
Selektive COX-2 Hemmer	Rofecoxib Celecoxib	(Vioxx®) Celebrex®

**Tabelle 5: Antiphlogistische Analgetika**

Die Nebenwirkungen sind cyclooxygenaseinhibitorabhängig oder -unabhängig von diesem Wirkungsmechanismus. Einige Nebenwirkungen sind:

- Magenbeschwerden, Schleimhauterosionen, Blutungen
- Ödeme, Hyperkaliämie
- Kopfschmerzen, Schwindel
- Thrombozytenaggregationshemmung
- Bronchokonstriktion
- Hepatotoxisch
- Anaphylaktisch

Die nichtsteroidalen Antiphlogistika gehören neben der Physiotherapie zur Basistherapie der Spondylitis ankylosans. In einer Studie von Wanders et al. [88] wurde gezeigt, dass die kontinuierliche Einnahme von NSAR's einen Einfluß auf die Progression der Erkrankung haben. Dabei wurden eine Gruppe von Patienten unter kontinuierlicher NSAR Therapie mit einer Gruppe unter symptomorientierter Gabe von NSAR's mit Hilfe der Projektionsradiographie (SASSS) über einen Zeitraum von 2 Jahren verglichen.

Diese Studie deutet darauf hin, dass unter einer kontinuierlichen, im Gegensatz zu einer symptomorientierten Therapie, die projektionsradiographische Progredienz weniger zunimmt, wobei die Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinale, einer kontinuierlichen Therapie nur gering anstiegen. Weitere Studien müssen folgen, um

diesen Unterschied zu eruieren [88]. Gastrointestinale Nebenwirkungen können mit gastroprotektiven Medikamenten, wie Protonenpumpenblockern, reduziert werden und sollten mit einer NSAR Gabe stets kombiniert werden [93].

### 2.4.3 Glukokortikoide

Lokale Injektionen von Steroiden in die Sakroiliakalgelenke können die Schmerzsymptomatik von Patienten mit Spondylitis ankylosans verbessern [9, 39, 54, 93], wogegen eine systemische Therapie aufgrund der Nebenwirkungen nicht empfohlen wird [93]. Dazu zählt insbesondere die Osteoporose, die sich bei Patienten mit Spondylitis ankylosans häufiger wie in der Normalbevölkerung manifestiert [7, 93].

In der Nebennierenrinde werden die physiologischen Glukokortikoide gebildet. Die mineralokortikoide Wirkungskomponente ist bei den meisten synthetischen Derivaten nicht mehr vorhanden (Ausnahme: Prednisolon, Prednison). Die Wirkungsstärke einiger Glukokortikoide ist in Tabelle 6 wiedergegeben.

Freinahme	Handelsnahme	Relative glukokortikoide Potenz	Relative mineralkortikoide Potenz	Cushing- Schwellen- Dosis[mg/d]
Kortisol	Hydrocortison®	1	1	30
Kortison	Cortison-Ciba®	0,8	0,8	40
Prednison	Decortin®	4	0,6	7,5
Prednisolon	Decortin H®	4	0,6	7,5
6-Methyl- Prednisolon	Urbason®	5	-	6
Fluocortolon	Ultralan®	5	-	7,5
Triamcinolon	Volon®	5	-	6
Paramethason	Monocortin®	10	-	3
Betamethason	Celestan®	30	-	1
Dexamethason	Fortecortin®	30	-	1,5

Tabelle 6: Wirkungsstärke von Glukokortikoiden

- Diabetische Stoffwechsellage
- Osteoporose, Muskelatrophie
- Thromboseneigung

- Erhöhte Infektneigung
- Ulkusneigung
- Hypertonie
- Cushing-Syndrom
- Addison Krise

#### **2.4.4 Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)**

Hier spielen speziell Sulfasalazin und Methotrexat in der Behandlung der axialen Beschwerden eine große Rolle. Der Wirkungsmechanismus von Sulfasalazin ist noch nicht geklärt. Es wird im Darm durch mikrobielle Spaltung in Sulfapyridin, welches antirheumatisch wirkt, und Mesalazin, welches entzündungshemmend wirkt, umgewandelt. Die Nebenwirkungen umfassen gastrointestinale Beschwerden, Hautreaktionen, Hämatopoesestörungen und Oligospermie.

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, der Dihydrofolsäure vom Enzym Dihydrofolatreduktase verdrängt. Es ist nur selten bei Versagen der Therapie mit NSAR, Glukokortikoiden oder Sulfasalazin zur Entzündungshemmung indiziert.

#### **2.4.5 TNF- $\alpha$ Blockade**

TNF- $\alpha$  ist ein proinflammatorischer Mediator, der von Makrophagen/Monozyten gebildet wird. Seine besondere Bedeutung in der Pathogenese der entzündlichen Gelenkprozesse bei Spondylitis ankylosans erkannten Braun et al. [20] 1995 in Biopsien des Sakroiliakgelenkes.

Derzeit sind drei „Biologicals“ auf dem Deutschen Markt, die TNF- $\alpha$  blockieren. Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) ist ein monoklonaler IgG1 Antikörper, Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) ein 75kDa IgG1 Fusions- Protein und Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) ein monoklonaler IgG1 Antikörper [24, 56, 60, 75] (Tabelle 7).

Es werden Therapieempfehlungen der ASAS [26] und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie für die Therapie mit TNF- $\alpha$ -hemmenden Medikamenten gegeben. Die Voraussetzungen für die Therapie mit TNF- $\alpha$ -hemmenden Substanzen sind:

1. Gesicherte Diagnose einer rheumatoiden Arthritis, einer polyartikulären Form der juvenilen chronischen Arthritis, einer Spondylitis ankylosans oder Psoriasisarthropathie.
2. Trotz entsprechender Therapie der unter 1. genannten Erkrankungen besteht eine aktive Erkrankung, d.h. das Versagen von mindestens zwei konventionellen Basistherapeutika, eines davon Methotrexat; die Therapie hiermit sollte allein oder in Kombination in adäquater Dosis über einen längeren Zeitraum erfolgt sein.
3. Die Spondylitis ankylosans sollte mindestens ein halbes Jahr bestehen und es sollten ein erhöhter BASDAI >4 über mindestens 2 Monate sowie erhöhte Entzündungsparameter unter einer maximal dosierten Therapie mit mindestens 2 konsekutiv verabreichten, nichtsteroidalen Antiphlogistika dokumentiert sein.
4. Kontinuierliche Mitbetreuung und Dokumentation unter Verwendung validierter Messinstrumente durch einen Rheumatologen oder eine internistisch-rheumatologische Abteilung usw.

Für einen Therapieabbruch bei Nichtansprechen der Therapie sollte eine erneute Erörterung nach 6-12 Wochen erfolgen [15, 26]. Eine Fortführung der Therapie wird empfohlen, wenn der BASDAI sich um mindestens 50% gebessert hat, und der Rheumatologe eine weitere Behandlung für sinnvoll hält.

Es gibt einige Kontraindikationen, die beachtet werden sollten. Die Behandlung sollte nicht begonnen bzw. eine laufende Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn akute oder chronische Infekte vorliegen [23]. Vor Beginn einer Therapie muss eine latente oder aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden. Bei einer bestehenden Herzinsuffizienz NYHA 3 oder 4 könnte die Anwendung von TNF- $\alpha$ -Antagonisten diese noch verschlimmern und sollte daher unterlassen werden. Einige Lebendimpfstoffe können während der Therapie nicht verabreicht werden. Da noch keine ausreichenden Daten bekannt sind, ist während einer Schwangerschaft von der Therapie abzuraten, und auf eine zuverlässige Kontrazeption zu achten.

Es werden 7 klinisch relevante Gruppen von Nebenwirkungen beschrieben [15]

1. Infektion inklusive Sepsis
2. Malignome (vor allem Lymphome)

3. Hämatologische Komplikationen (Zytopenien)
4. Verschlechterung einer demyelinisierenden Erkrankung mit V. a. Multiple Sklerose
5. Verschlechterung einer Herzinsuffizienz
6. Autoimmunreaktionen
7. Infusions- und Injektionsreaktionen sowie späte Überempfindlichkeitsreaktionen

	<b>Etanercept</b>	<b>Infliximab</b>	<b>Adalimumab</b>
Substanz	TNF- $\alpha$ -Rezeptor p75/IgG1-Fusionsmolekül	Monoklonaler chimärer TNF- $\alpha$ -Antikörper	Monoklonaler TNF- $\alpha$ -Antikörper
Dosierung bei Spondylitis ankylosans	25 mg 2 $\times$ pro Woche	5 mg/kg in Woche 0,2,6 dann alle 6 Wochen <sup>*3</sup>	40 mg jede 2. Woche.
Applikation	Subkutane Injektion	Infusion in 250 ml Volumen über 2 h	Subkutane Injektion
In Deutschland zugelassene Indikation	RA, juvenile chronische Arthritis, Psoriasisarthritis	RA, M. Crohn, Spondylitis ankylosans	RA, Psoriasisarthritis, Spondylitis ankylosans
Jahrestherapiekosten bei Spondylitis ankylosans	23.441,18 Euro	23.184,81 Euro (bei 75 Kg) <sup>*1</sup>	23.321 Euro
Tbc-Risiko <sup>*2</sup> (nach Kavanaugh 2003)			
Behandelte Patienten	150.000	200.000	Nicht in der Studie
Patientenjahre	230.000	230.000	
Tbc-Fälle	38	172	
Extrapulmonale- oder Miliar-Tbc	50%	45%	
*1 Kosten der Dauertherapie; Aufsättigung nicht berücksichtigt			
*2 Kumulative Daten bis Ende 2002			
*3 Die zugelassene Dosis von 5mg/Kg erfolgte in Analogie zur Therapie bei M. Crohn und wurde nicht durch Dosisfindungsstudien belegt. Ein Teil der Patienten spricht auf eine Dosis von 3 mg/KG gut an.			

Tabelle 7: Charakteristika der in Deutschland erhältlichen TNF- $\alpha$ -Blocker [56, 75]

### 2.4.6 Operative Verfahren

Sie sind meist die letzte Möglichkeit, den Patienten in seiner Bewegungseinschränkung und in der Schmerzbehebung zu helfen. Die Operationsindikationen sind eine fixierte Hyperkyphose, Pseudarthrose, Schmerz und akute Wirbelkörperfrakturen [38, 63].

## 2.5 Magnetresonanztomographie

Zum Verständnis der Technik der Magnetresonanztomographie (MRT) müssen einige physikalische Grundlagen beschrieben werden.

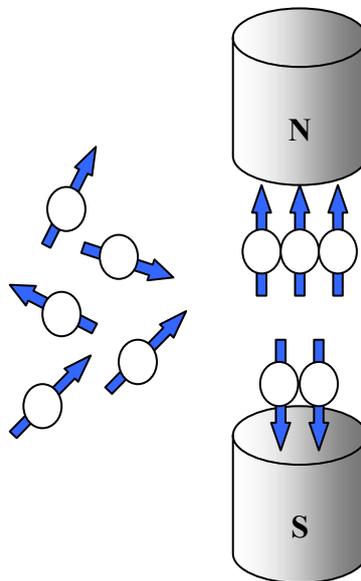
### 2.5.1 Physikalische Grundlagen

Alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen besitzen einen Kerndrehimpuls oder Kernspin. Dies sind beispielsweise  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{O}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{31}\text{P}$ .

Durch diesen Kernspin entsteht ein magnetisches Dipolmoment.

Für die MRT-Bildgebung ist der Kern des Wasserstoffatoms von besonderer Bedeutung, da er ubiquitär im menschlichen Körper vorkommt und das häufigste Element mit ungerader Kernladungszahl in Körperzellen darstellt.

Man kann sich diese als kleine Magnete vorstellen, die keine geordnete Richtung im menschlichen Körper haben. Mittels eines Magnetfeldes großer Stärke von außen kann man diese entlang einer Achse ausrichten (Abbildung 4). Die Protonen können sich nun in zwei verschiedene Richtungen im Magnetfeld anordnen: parallel und antiparallel.



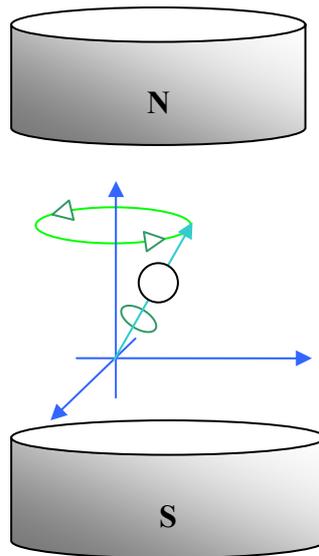
**Abbildung 4: Protonenverhalten im Magnetfeld**

Die Protonen haben im Gewebe (links) eine ungerichtete Ausrichtung. Wirkt nun ein externes Magnetfeld (rechts) auf sie, richten sie sich entlang diesem aus. Entweder parallel oder antiparallel.

Der antiparallele Zustand ist der energiereichere. Das Verhältnis von antiparallel zu parallel ist annähernd gleich (1.000.000 – 1.000.007). Energetisch günstiger ist der

parallele Zustand. Da der Energieunterschied von parallel zu antiparallel von der Magnetfeldstärke abhängt, wechseln mit steigendem Feld immer mehr Protonen in den antiparallelen Zustand.

In diesem Magnetfeld drehen sich die Protonen nicht nur um die eigene Achse, sondern auch um die Achse des Magnetfeldes. Dies bezeichnet man als Präzession (Abbildung 5).



**Abbildung 5: Präzession**

Die Ausrichtung wird in einem Koordinatensystem dargestellt.

Die Protonen drehen sich nicht nur um die eigene Achse, sondern auch um die des Magnetfeldes (Präzession).

Dementsprechend ist die Frequenz, mit der sich die Protonen um die Magnetachse drehen, die Präzessionsfrequenz (Lamorfrequenz). Sie ist exakt proportional zur Stärke des Magnetfeldes und kann mit der Lamorgleichung berechnet werden.

$$\omega_0 = \gamma * B_0$$

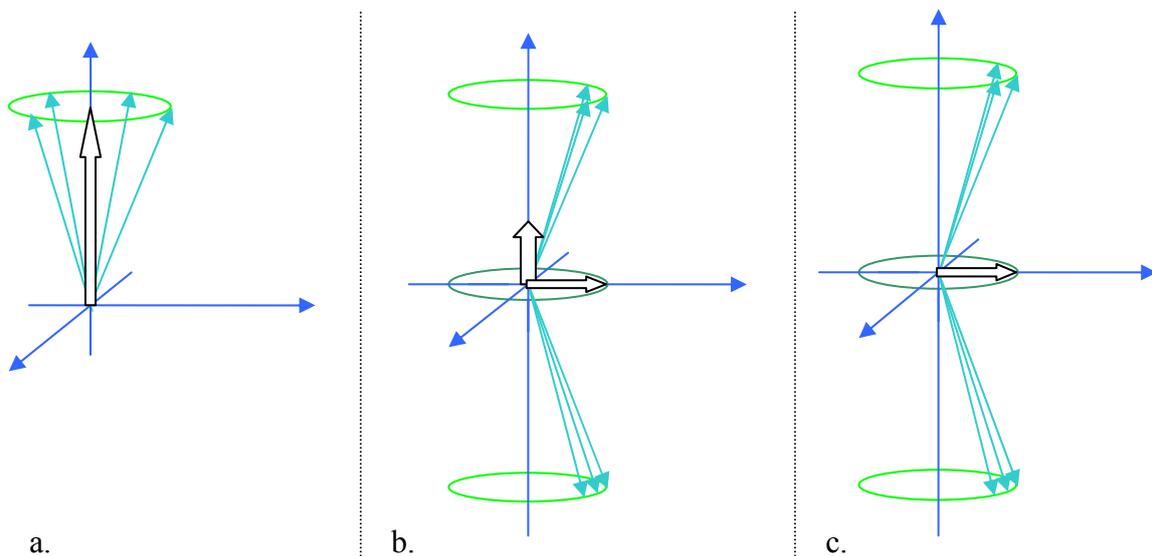
$\omega_0 =$	Die Lamorfrequenz in Megahertz [MHz]
$\gamma =$	Das gyromagnetische Verhältnis, eine Konstante, die für jedes Element einen Wert besitzt.
$B_0 =$	Die Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T]

Sendet man nun einen magnetischen Hochfrequenz – Impuls (HF) mit der gleichen Frequenz wie der Lamorfrequenz aus, kippen die Protonen aus ihrer Ebene. Zusätzlich werden die Protonen synchronisiert. Das bedeutet, dass alle Protonen um die gleiche Kreisbahn des Magnetfeldes rotieren. Dieser Vorgang kann nur erfasst werden, indem man einen Summenvektor der einzelnen Protonen berechnet. Dieser

Magnetisierungsvektor ist im Grundzustand der Protonen im Magnetfeld entlang der Hauptmagnetisierungsachse ausgerichtet. Durch einen HF-Impuls wird dieser ausgelenkt und geht anschließend in seinen Ausgangszustand zurück (Abbildung 6). Durch dieses Zurückfallen entsteht eine Antwort in Form eines HF-Impulses, der jedoch wesentlich schwächer ist als der Eingesandte.

Zwei unabhängige Vorgänge bewirken nun, dass die antiparallele Ausrichtung der Protonen, und damit das MR Signal abnimmt und der stabile Ausgangszustand erreicht wird. Diese Vorgänge nennt man Spin-Gitter-Wechselwirkung und Spin-Spin-Wechselwirkung. Sie werden auch als T1- und T2-Relaxation bezeichnet.

Zu bemerken ist, dass dies zwei völlig unabhängig voneinander, aber dennoch gleichzeitig ablaufende Vorgänge sind.



**Abbildung 6: Auslenkung der Protonen durch einen HF-Impuls**

- a.** Vor einem HF-Impuls ist der Magnetisierungsvektor im Grundzustand der Protonen entlang der Hauptmagnetisierungsachse ausgerichtet.
- b.** Wirkt nun ein HF-Impuls auf die Protonen, ändern diese ihre Ausrichtung. Sie präzedieren in Phase, wodurch die antiparallele Ausrichtung zunimmt. Der Summenvektor nimmt ab, und der Vektor, der die antiparallele Ausrichtung wiedergibt, nimmt zu.
- c.** Je nach HF-Impuls nimmt die Antiparallele Ausrichtung solange zu, bis die parallele Ausrichtung gleich null ist. Nach Abschalten des HF-Impuls nimmt dementsprechend die parallele Ausrichtung wieder zu.

### 2.5.1.1 T1: Longitudinale Relaxation

Nach Erregung durch einen HF-Impuls kippen die angeregten Protonen wieder in ihren Ausgangszustand zurück. Die in der antiparallelen Ausrichtung verbleibenden

Protonen nehmen langsam ab, und somit wird auch das MR Signal immer schwächer. Bei diesem Vorgang wird Energie an die Umgebung abgegeben. Dementsprechend nimmt die parallele Ausrichtung langsam zu. Dies bezeichnet man als longitudinale Relaxation. Sie wird als Zeitkonstante T1 beschrieben und ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes.

Für die meisten Gewebe liegt sie zwischen einer halben bis mehreren Sekunden.

### **2.5.1.2 T2: Transversale Relaxation**

Nach Erregung durch einen HF-Impuls präzedieren alle Protonen synchron und befinden sich alle in einer Phase. Das heißt, dass sich alle Protonen auf der gleichen Achse um das Magnetfeld drehen. Mit der Zeit geht diese Phasenkohärenz verloren, da einige Protonen sich etwas vor- und andere etwas nachbewegen. Die einzelnen Magnetvektoren beginnen sich gegenseitig aufzuheben. Dementsprechend nimmt auch der Gesamtmagnetisierungsvektor ab, und damit auch das MR Signal.

Bei diesem Vorgang wird keine Energie an die Umgebung abgegeben, da es sich um eine Abnahme der antiparallelen Ausrichtung handelt.

### **2.5.1.3 Sequenzparameter und Bildkontrast**

T1- und T2-Relaxation sind nun ausschlaggebend für den Gewebe-zu-Gewebe Kontrast, je nachdem welches Merkmal betont wird. Darin unterscheiden sich verschiedene Gewebe sehr stark voneinander. Der Bildkontrast im MR wird durch drei Parameter bestimmt:

- Die Protonendichte. Sie gibt die Anzahl von Protonen an, die pro Volumeneinheit angeregt werden können.
- Die T1-Zeit. Diese beschreibt die Zunahme der parallelen Ausrichtung der Protonen.
- Die T2-Zeit. Sie beschreibt die Abnahme der antiparallelen Ausrichtung der Protonen.

Für die Bildgebung in der MRT ist es notwendig, das Gewebe mehrmals anzuregen. Das Intervall, welches zwischen den Pulsen liegt, wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet.

Je länger dieses Intervall ist, desto mehr Protonen befinden sich wieder in der parallelen Ausrichtung und können erneut erregt werden.

Um ein Bild zu bekommen, welches wesentlich durch T1 beeinflusst ist, muss die TR-Zeit kurz gewählt werden. Die Gewebe mit einer kurzen T1-Zeit relaxieren schnell und geben bei erneuter Anregung viel Signal wieder (erscheinen also hell). Dementsprechend relaxieren Gewebe mit einer langen T1-Zeit wesentlich langsamer und geben bei einer erneuten Anregung weniger Signal wieder (erscheinen also dunkel). Wird die TR-Zeit hingegen relativ lange gewählt, haben die Atomkerne lange Zeit, in ihren Grundzustand zurückzukehren. So nimmt die T1- Gewichtung mit zunehmender TR-Zeit ab, da alle Atomkerne ähnlich viel Signal wiedergeben.

Wie soeben erwähnt, wird bei einer langen TR-Zeit der Magnetisierungsvektor in allen Geweben in Längsrichtung ausgerichtet sein. Der T2-Kontrast wird nun durch die Echozeit beeinflusst. Die Echozeit (TE) beschreibt das Intervall, welches man nach der Anregung bis zur Messung des MR-Signals verstreichen lässt. T1 ist wesentlich kürzer als T2 und bewegt sich bei ca. 30-160 ms im Gegensatz zu 200-2.400 ms bei T2. Je länger nun die TE-Zeit ist, desto mehr ist auch das Signal der Gewebe abgeklungen, und es können Unterschiede zwischen verschiedenen Geweben deutlich gemacht werden. Gewebe mit einer kurzen T2-Zeit haben also schon das meiste an Signalintensität verloren und ergeben daher ein dunkles Bild. Gewebe mit einer langen TE-Zeit weisen im Gegensatz viel Signalintensität auf und erscheinen im Bild hell (Tabelle 8 und Tabelle 9).

Gewebe	T1 Bild	T2 Bild
Fett	Hell	Hell
Wässrige Flüssigkeit (Urin, Liquor etc.)	Dunkel	Hell
Tumor	Dunkel	Hell
Entzündung	Dunkel	Hell
Muskel	Dunkel	Dunkel
Bindegewebe	Dunkel	Dunkel
Hämatom akut (bis ca. 3 Std.)	Dunkel	Dunkel
Hämatom subakut (ab ca. 3 Std.)	Hell	Hell
Fließendes Blut	Kein Signal	
Fibröser Knorpel	Dunkel	Dunkel
Hyaliner Knorpel	Dunkel	Hell
Kompakta des Knochen	Dunkel	Dunkel
Luft	Dunkel	Dunkel

**Tabelle 8: Signalintensität verschiedener Gewebe in T1- und T2-gewichteten Bildern.[89]**

	TE kurz (ca. 8-10 ms)	TE lang (ca. 80-100 ms)
TR kurz (ca. 500 ms)	T1-gewichtet	T1- und T2-gewichtet (in der klinischen Anwendung von untergeordneter Rolle)
TR lang (> 2.000 ms)	Nicht T1-, nicht T2-gewichtet	T2-gewichtet

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen TR, TE und dem entstehenden Bildkontrast.[79]

## 2.5.2 Bildgebungssequenzen

### 2.5.2.1 Spinechosequenz

Der Magnetisierungsvektor wird bei dieser Sequenz zunächst durch einen  $90^\circ$ -Impuls ausgelenkt. Nach diesem Impuls wird die Abnahme der antiparallelen Ausrichtung der Protonen gemessen (T2), bis die Hälfte der gewünschten TE-Zeit verstrichen ist. Dann sendet man einen  $180^\circ$ - Impuls aus. Dieser bewirkt, dass nach der nächsten Hälfte der TE alle Spins in einer Phase sind und somit zu einem messbaren Echo führt.

Angewandt wird diese Sequenz als Turbospinechosequenz. Bei dieser werden nach dem  $90^\circ$ - Impuls mehrere  $180^\circ$ - Impulse erzeugt, um mehrere Echos zu erzeugen.

### 2.5.2.2 Inversion-Recovery-Sequenz

Im Gegensatz zu der Spinechosequenz wird bei der Inversion-Recovery-Sequenz (IR) zuerst ein  $180^\circ$ - Impuls ausgesandt. Nach diesem Impuls zeigt der Magnetisierungsvektor in die entgegengesetzte Richtung wie vor dem Impuls. Dies bedeutet, dass nun keine Protonen in der parallelen Ausrichtung liegen. Es erfolgt nun die T1-Relaxation mit einer Zunahme der parallelen Ausrichtung der Protonen. Sendet man nun einen  $90^\circ$ - Impuls aus, wird die Richtung des Magnetisierungsvektors erneut ausgelenkt und ein Signal kann empfangen werden. Die Zeit zwischen dem  $180^\circ$ - Impuls und dem  $90^\circ$ - Impuls wird als Inversionszeit (TI) bezeichnet. Durch diese Inversionszeit kann der Bildkontrast variiert werden, je nachdem wie lange man die Inversionszeit wählt.

- Short-Tau-inversion-recovery-(STIR): Diese Technik dient der Unterdrückung des „Fettsignals“. Wählt man die TI-Zeit sehr kurz, sind fetthaltige Gewebe

bereits so weit relaxiert, dass deren Magnetisierungsvektor bei Beginn der Sequenz null beträgt und somit kein Signal gibt.

### **2.5.2.3 Gradientenechosequenzen**

Bei dieser Sequenz wird auf den  $180^\circ$  Impuls verzichtet. Zum Erzeugen eines Echos wird ein Frequenzkodiergradient benutzt. Unmittelbar nach dem HF-Impuls wird ein dephasierender Gradient geschaltet, der darauf folgend in seiner Richtung umgedreht wird und somit ein Echo erzeugt. Durch den Verzicht auf den  $180^\circ$ -Impuls können sehr kurze TR-Zeiten erreicht werden. Da die TR-Zeit die Bildaufnahmezeit wesentlich bestimmt, wird eine viel schnellere Bildaufnahme möglich.

### **2.5.3 MR-Kontrastmittel**

Der Bildkontrast im MRT wird durch die Signalintensitätsdifferenz (SI-Differenz) verschiedener Gewebe bewirkt. MRT-Kontrastmittel kommen zum Einsatz, um die SI-Differenz zu erhöhen. Zu erwähnen ist, dass das Kontrastmittel die intrinsischen Faktoren beeinflusst, wogegen die extrinsischen durch das Gerät bestimmt werden. Im MRT-Bild erscheinen die Kontrastmittel nicht selber, sondern deren Wirkung auf die umgebenden Gewebe. Sie beeinflussen die Relaxationseigenschaften der Protonen in ihrer Umgebung. Die Veränderungen des Magnetfeldes durch das Kontrastmittel kommen durch Wechselwirkung mit den umgebenden Protonen zustande. Dabei entstehen Phänomene der Elektronenhülle. Da Elektronen ein etwa 680-mal stärkeres magnetisches Moment besitzen, entsteht damit auch ein stärkeres Signal. Der Bildkontrast wird nun durch vier Vorgänge beeinflusst:

- Beeinflussung der Spin- oder Protonendichte: Die Anzahl der Protonen pro Volumeneinheit wird reduziert. Dies führt zu einem Signalverlust.
- Verkürzung der T1- und T2- Relaxationszeiten: Durch die Verkürzung der Relaxationszeit nimmt das resultierende MR- Signal zu. Dies gilt in der T1- und der T2-Gewichtung.
- Beschleunigung der Dephasierung: Das Kontrastmittel erzeugt eine lokale Feldinhomogenität und beschleunigt dadurch die Dephasierung der Protonen. Dies beeinflusst besonders die T2-gewichteten Sequenzen.

- Verschiebung der Resonanzfrequenz: Das Kontrastmittel verursacht eine Abnahme des messbaren Protonensignals aber wird nicht klinisch eingesetzt.

Kontrastmittel reichern sich in pathologischen Geweben (z.B. Entzündungen) im Gegensatz zu gesundem Gewebe vermehrt an. Das ist verbunden mit einer Signalveränderung, die in der T1-Gewichtung ein stärkeres Signal ergibt. Um dies gut darzustellen, ist es wichtig, die richtige Pulssequenz und Gewichtung zu wählen. Komplexe mit dem Element Gadolinium werden am häufigsten eingesetzt (Tabelle 10). Gadolinium bewirkt bei den benachbart angeregten Protonen eine Beschleunigung der Relaxation. Durch diese Beschleunigung wird ein Signalanstieg in T1-gewichteten Sequenzen erzeugt. Es hat aber in freier Form eine toxische Wirkung und muss deshalb mit einem Chelatbildner kombiniert werden. Die Substanz wird mit einer Halbwertszeit von ca. 90 min. durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Durch intravasale Injektion wird ein rascher Anstieg des Plasmaspiegels und einige Minuten später in der extrazellulären Flüssigkeit erzielt. Bilder, die ca. 30 sec. nach Injektion angefertigt werden, geben die arterielle Anatomie wieder. Wartet man eine Minute, wird das Parenchym der Leber dargestellt. Und nach ca. 3 Minuten verteilt sich das Kontrastmittel im extrazellulären Raum.

Die Nebenwirkungen dieser Kontrastmittel reichen von leichten (Wärmegefühl, Kopfschmerzen, Nausea, Schleimhautreaktionen) bis zu schweren anaphylaktischen Reaktionen. Dies ist jedoch äußerst selten (ca. 1:50.000).

Chemische Verbindung	Handelsname
Gd-DTPA (Gadopentetatsäure, Dimeglumin)	Magnevist®
Gd-DOTA (Gadoteratsäure, Meglumin)	Dotarem®
Gd-DTPA-BMA (Gadodiamid)	Omniscan®
Gd-HP-DO3A (Gadoteridol)	ProHance®
Gd-DTPA-BMEA (Gadoversetamide)	OptiMARK®

**Tabelle 10: Beispiele verschiedener Gadolinium Kontrastmittel.[89]**

## 2.6 Maßstäbe der Krankheitsaktivität und MRT Score

### 2.6.1 New York Clinical Criteria for Ankylosing Spondylitis (Modification)

Basierend auf den New York Clinical Criteria [66] und den Rome Clinical Criteria wurden diagnostische Kriterien für Patienten mit Spondylitis ankylosans entworfen. (1984 von Linden et al. [84]). Unterteilt werden diese in Diagnose und Grading der Spondylitis ankylosans. Zu der Diagnose gehören klinische und radiologische Kriterien, die für Spondylitis ankylosans typisch sind (Tabelle 11).

Klinische Kriterien	Radiologische Kriterien
Tiefer Rückenschmerz und Steifheit der Gelenke für mindestens 3 Monate, welche sich unter Bewegung bessern	Sacroiliitis Grad 2 bilateral oder Grad 3-4 unilateral
Einschränkung der Wirbelsäulenbeweglichkeit in sagittaler- und frontaler Ebene	
Einschränkung der Brustexpansion in Relation zum Alter und Geschlecht	

Tabelle 11: ( New York Kriterien)

Gradeinteilung der radiologischen Kriterien:

- 0 = Normal
- 1 = Verdacht auf Veränderung
- 2 = minimale Veränderung (Erosionen/Sklerosierungen, die nicht in das Gelenk eingehen)
- 3 = Ausgeprägte Veränderungen (leichte bis schwere Sacroiliitis mit Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkspalterweiterung, Versteifung)
- 4 = schwerste Veränderung (totale Versteifung)

Das Grading erfolgt in 2 Punkten:

1. Definitive Spondylitis ankylosans, wenn radiologische Kriterien und mindestens ein klinisches erfüllt sind.
2. Problematische Spondylitis ankylosans-Diagnose, wenn:
  - a) 3 klinische Kriterien erfüllt sind.
  - b) Radiologische, aber kein klinisches Kriterium erfüllt sind.

### **2.6.2 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)**

Der BASDAI dient als Maß der Krankheitsaktivität bei Spondylitis ankylosans, der 1994 von Garret et al. eingeführt wurde [40]. Studien zeigten, dass der BASDAI sowohl für Spondylitis ankylosans nach den modifizierten New York Kriterien als auch für Patienten mit der Frühdiagnose Spondylitis ankylosans und Spondylarthropathien nach ESSG Kriterien einsetzbar ist [13, 27].

Der Fragebogen besteht aus 6 Fragegruppen, die zu einem Messwert zusammengefasst werden. Die 6 Fragegruppen bestehen aus:

1. Erschöpfung/Müdigkeit
2. Nacken-/Rücken-/Hüftschmerzen
3. Schmerzen/Schwellungen in anderen Gelenken
4. Druck-/Berührungsempfindlichkeit
5. Morgensteifigkeit – Intensität
6. Morgensteifigkeit – Dauer

Der Patient wird gebeten, auf einer visuellen Analogskala die Stelle zu markieren, die nach seinem Ermessen die Frage am besten beantwortet.

Die Skalen sind von links (günstigster Wert) nach rechts (ungünstigster Wert) zu markieren.

Der BASDAI wird dann als Mittelwert der einzelnen Items durch Ausmessen der Skala (in cm) angegeben. Er kann Werte von 0 (günstig) bis 10 (ungünstig) annehmen (Anhang 10.2).

### **2.6.3 Bath Ankylosing Spondylitis Funktional Index (BASFI)**

Der BASFI wird zur Beurteilung von Alltagsverrichtungen und der physischen Funktionsfähigkeit von Patienten mit Spondylitis ankylosans herangezogen. Er wird häufig bei klinischen Studien zur Wirksamkeitsbeurteilung einer Therapie der Spondylitis ankylosans herangezogen.

Er beinhaltet 10 Fragen, die die Fähigkeit der Patienten, verschiedene Alltagstätigkeiten zu verrichten, erfasst. Es wurde darauf geachtet, die Fragen leicht

verständlich zu formulieren, und auf den Krankheitsverlauf der Spondylitis ankylosans spezifisch zu beziehen. Er wurde 1994 von Calin et al. eingeführt [31]. Die Fragen werden im Original auf einer visuellen Analogskala beantwortet. In der deutschen Übersetzung wird jedoch eine numerische Graduierungsskala zur Beantwortung bevorzugt [74]. Die 10 Skalen sind von einfach (links) nach unmöglich (rechts) skaliert (Anhang 10.3).

Der Gesamtwert des BASFI wird als Mittelwert der Einzelfragenwerte berechnet und kann Werte zwischen 0 (günstigste Wert) bis 10 (ungünstigster Wert) annehmen.

#### **2.6.4 Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)**

Der BASMI ist ein Maß für die limitierte Wirbelsäulenbeweglichkeit bei der Spondylitis ankylosans. Die Einschränkung der Wirbelsäulenbeweglichkeit tritt bei Patienten mit Spondylitis ankylosans charakteristischerweise sehr früh im Krankheitsverlauf auf und stellt eines der wichtigsten Zeichen der klinischen Diagnostik dar (Anhang 10.4). Der BASMI wurde 1994 von Jenkinson et al. [48] eingeführt, um klinisch signifikante Änderungen der Wirbelsäulenbeweglichkeit zu erkennen. Ziel war es, ein Instrument zu entwickeln, welches den Einfluß einer Therapie auf die Wirbelsäulenbeweglichkeit erfassen kann, um so Vergleiche mit anderen Therapien zu ermöglichen. Er besteht aus 5 Messungen, welche den Status der Spondylitis ankylosans gut widerspiegeln:

- Halswirbelsäulenrotation
- Tragus – Wand – Abstand
- Lendenwirbelsäulen - Seitbewegung
- Modifiziertes Schobermaß nach Macrae und Wright  
(Lendenwirbelsäulenbeugung)
- Knöchelabstand

Die Halswirbelsäulenrotation wird mit Hilfe eines Schwerkraftwinkelmessers erfasst. Der Patient liegt in der Neutral-Null-Stellung. Aus dieser wird er nun gebeten, seinen Kopf so weit es geht nach links und rechts zu drehen. Gemessen wird der Mittelwert der Rotation.

Der Tragus – Wand – Abstand misst den Abstand des Tragus von der Wand, wobei der Patient aufrecht, mit der Ferse und Wade an der Wand, geraden Knien und mit angelegten Schultern den Kopf, so weit wie es geht, zurücknimmt.

Um die Lendenwirbelsäulenseitbewegung zu messen, muss der Patient versuchen, mit dem linken und rechten Mittelfinger entlang eines Bandmaßes, welches am Boden befestigt ist, so weit wie möglich seitlich zum Boden zu kommen. Dabei ist zu beachten, dass die Knie nicht abgewinkelt werden und der Patient sich nicht nach vorne lehnt.

Die Lendenwirbelsäulenbeugung wird mit dem modifizierten Schobermaß gemessen. Zuerst wird eine Markierung auf dem lumbosakralen Gelenk angebracht. Beim aufrecht stehenden Patienten werden nun zwei weitere Markierungen gesetzt: Eine 5 cm unter und eine 10 cm über der Lumbosakralmarkierung.

Der Patient beugt sich nun vor, und es werden die Abstände nach oben und unten vom Lumbosakralgelenk gemessen. Gewertet wird die Summe der Einzelwerte.

Der Knöchelabstand wird beim liegenden Patienten gemessen. Der Patient muss nun mit gestreckten Knien und nach oben gerichteten Füßen die Beine so weit wie möglich spreizen. Gemessen wird der Abstand der Knöchel.

In den untenstehenden Tabellen ist dies noch einmal zusammengefasst:

Score	0	1	2
<b>Tragus – Wand Abstand</b>	Unter 15 cm	15-30 cm	Über 30 cm
<b>Halswirbelsäulen Rotation</b>	Über 70°	20-70°	Unter 20°
<b>Lendenwirbelsäulen Seitbewegung</b>	Über 10 cm	5-10 cm	Unter 5 cm
<b>Lendenwirbelsäulenbeugung</b>	Über 4 cm	2-4 cm	Unter 2 cm
<b>Knöchelabstand</b>	Über 100 cm	70-100 cm	Unter 70

Tabelle 12: (BASMI)

Der BASMI ergibt sich aus der Summe der einzelnen Werte(0-10).

Nach einer Überarbeitung des Scores nach Jones et al. [44] 1995 wurde die Sensitivität erhöht (Tabelle 14):

Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Tragus – Wand Abstand (cm)</b>	Unter 10	10-12	13-15	16-18	19-21	22-24	25-27	28-30	31-33	34-36	Über 37
<b>Halswirbelsäulen Rotation (°)</b>	Über 85	76,6-85	68,1-76,5	59,6-68	51,1-59,5	42,6-51	34,1-42,5	25,6-34	17,1-25,5	8,6-17	Über 8,5
<b>Lendenwirbelsäulen Seitbewegung (cm)</b>	Über 20	18-20	15,9-17,9	13,8-15,8	11,7-13,7	9,6-11,6	7,5-9,5	5,4-7,4	3,3-5,3	1,2-3,2	Unter 1,2
<b>Lendenwirbelsäulenbeugung (cm)</b>	Über 7	6,4-7	5,7-6,3	5,0-5,6	4,3-4,9	3,6-4,2	2,9-3,5	2,2-2,8	1,5-2,1	0,8-1,4	Unter 0,7
<b>Knöchelabstand (cm)</b>	Über 120	110-119	100-109	90-99	8-89	70-79	60-69	50-59	40-49	30-39	Unter 30

Tabelle 13: (Überarbeiteter BASMI)

### **2.6.5 Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G)**

Der BAS-G ist ein Maß zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten mit Spondylitis ankylosans. Er spiegelt die Auswirkungen der Krankheit auf das Wohlbefinden wider. Eingeführt wurde er 1995 von Jones et al.[52]. Der Fragebogen ist genau so aufgebaut wie der BASDAI und BASFI. Der Patient wird gebeten, auf einer visuellen Analogskala zu markieren, welche Lage seinem Befinden am besten entspricht.

Der Fragebogen umfasst 2 Fragen:

- Welche Auswirkungen hatte die Krankheit auf ihr Wohlbefinden während der vergangenen Woche?
- Welche Auswirkungen hatte die Krankheit auf ihr Wohlbefinden während der letzten 6 Monate?

Die Skala ist von links (keine) nach rechts (extrem stark) skaliert. Als Ergebnis wird der Mittelwert der beiden Fragen gewertet.

### **2.6.6 Dougados Functional Index (DF-I)**

Der DF-I ist wie der BASFI auch ein Messinstrument, um die Behinderung bei Alltagsverrichtungen zu erfassen. Auch dieser Fragebogen ist speziell für Patienten mit Spondylitis ankylosans 1988 von Dougados et al. [36] entwickelt worden. Er kann im Rahmen klinischer Studien zur Wirksamkeitsbeurteilung neuer Therapieverfahren als Maß für die physische Funktionsfähigkeit eingesetzt werden. Er besteht aus 20 Fragen, die die Funktionsfähigkeit der Patienten im alltäglichen Leben betreffen. Die Beantwortung erfolgt auf einer ordinalen Likertskala mit 3 Antwortkategorien. Alle Fragen beginnen mit „Können Sie“ und werden gewertet als: 0 (ohne Schwierigkeit), 1 (mit Schwierigkeiten), 2 (Nein) Der DF-I wird aus der Summe der Mittelwerte der einzelnen Fragen mal 20 errechnet (Wertebereich 0-40).

Als von Ruof et al. [74] übersetzte Version stellt sich der DF-I als valides, reliables und intern konsistentes Messinstrument dar. Anzumerken ist, dass sich der BASFI in Vergleichsstudien als empfindlicher in der Erfassung von Therapieeffekten bei Patienten mit nur schwach ausgeprägtem Funktionsdefizit darstellt.

Die Auswahl des Fragebogens ist somit nach der genauen Fragestellung der Studie zu treffen.

### **2.6.7 Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES)**

Sehnenansatzschmerzen treten sehr häufig bei Patienten mit AS auf. Um dieses mit einem klinischen Maß zu untersuchen, entwickelte 1987 Mender et al. den Mender Enthesitis Index (MEI). Dieser enthält 66 Sehnenansätze, die auf Schmerzen untersucht wurden. Es stellte sich heraus, dass dies zu umfangreich ist, um in der klinischen Praxis Anwendung zu finden. Darüber hinaus ist es fragwürdig, ob sich ein Patient an 66, womöglich schmerzhaften Sehnenansätzen untersuchen lassen würde.

Basierend auf diesen Untersuchungen entwickelte Heuft-Dorenbosch et al. [47] 2003 den Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES).

Ausgehend von den 66 im MEI enthaltenden Sehnenansätzen, wurden die am häufigsten betroffenen herausgearbeitet. Die Zahl wurde auf 13 reduziert, und die Einteilung nach dem Schweregrad des Schmerzes weggelassen. Die folgenden Sehnenansätze sind enthalten:

- Erstes Kostochondrale Gelenk links/rechts
- Siebtes Kostochondrale Gelenk links/rechts
- Spina iliaca posterior superior links/rechts
- Spina iliaca anterior superior links/rechts
- Crista iliaca links/rechts
- Processus spinosus des fünften Lumbalwirbel
- Oberer Ansatz der Achillessehne

Zu untersuchen ist, ob diese Sehnenansätze schmerzhaft sind oder nicht. Gewertet wird schmerzhaft als 1 und ohne Schmerz als 0. Somit nimmt der MASSES Werte von 0 bis 13 an.

### **2.6.8 World Health Organisation Disability Assessment Schedule II**

Dieser Fragebogen (WHODAS II) dient zur Einschätzung der Behinderung im alltäglichen Leben von Patienten mit Spondylitis ankylosans und darüber hinaus anderer Erkrankungen.

Behinderungen im Alltagsleben werden häufig durch physische Funktionsunfähigkeit beschrieben. Dieses ist jedoch als ein multifaktorielles Konstrukt anzusehen, welches körperliche, persönliche und soziale Probleme umfasst. Basierend auf dieser Definition wurde der Fragebogen von der WHO 2003 entwickelt [44].

Er kann benutzt werden, um den Grad der Krankheitsaktivität unter verschiedenen Bedingungen und Interventionen zu erfassen. Er enthält 6 Fragethemen:

1. Verständnis und Kommunikation
2. sich zurechtfinden
3. Selbstversorgung
4. zwischenmenschliche Beziehungen
5. Hausarbeit und Beruf
6. Einbeziehung in die Gesellschaft

Er wurde mit verschiedenen Fragebögen verglichen und hat sich als gutes Instrument zur Beurteilung der Patienten mit AS herausgestellt.

### **2.6.9 Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)**

Der ASQoL ist ein neu entwickelter Fragebogen, welcher spezifisch die Lebensqualität von Patienten mit AS angibt. Er wurde 2003 von Doward et al. eingeführt [37]. Er besteht aus 18 Fragen, die mit ja oder nein beantwortet werden. Der Patient soll die Lösung ankreuzen, welche im Moment für ihn richtig erscheint. Gewertet wird 0 für nein und 1 für ja. Der Gesamtwert errechnet sich aus der Summe der Einzelfragen.

### **2.6.10 Patient Generated Index**

Dies ist eine neue Methode und rückt den einzelnen Patienten in den Vordergrund. In dieser Studie von Haywood et al. [44] bestimmt der Patient selbst, was ihn am meisten behindert. Ziel ist es, zu erfassen, wie sich die Krankheit individuell auf den Patienten auswirkt. Er besteht aus drei Stufen, die der Patient nacheinander bearbeiten muss. Zuerst soll der Patient fünf Bereiche seines Lebens auflisten, die durch die AS am meisten beeinflusst werden. Dazu noch einen Bereich, welcher durch andere Probleme verursacht ist. Und als Punkt 7 alle anderen krankheitsbedingten Beeinträchtigungen.

In Stufe 2 muss der Patient nun jedes Symptom auf einer Skala von 0-10 bewerten, wobei 0 das persönlich Schlimmste ist, und 10 exakt den Vorstellungen entspricht, wie es sein sollte. In Stufe 3 kann der Patient nun 14 Punkte verteilen, um seine Prioritäten in der Zukunft zu beschreiben. Jeder Punkt wird als Quotient der Summe angegeben. (x/14)

Die Auswertung beinhaltet Stufe 2 und 3. Jedem Punkt in Stufe 1 wurden in Stufe 2 Punkte gegeben. Diese werden mit der Punktezahl in Stufe 3 multipliziert.

Als Endwert ergibt sich die Summe der zuletzt errechneten Werte. Der Endwert reicht somit von 0 bis 10.

### **2.6.11 Ankylosing Spondylitis Assessment**

#### **Working Group Kriterien**

Diese Gruppe von Spezialisten (ASAS) wurde 1995 gegründet, um standardisierte Kriterien zur Beurteilung von Spondylitis ankylosans Patienten einzuführen. Diese Kriterien dienen zum einen der klinischen Beurteilung der Patienten und zum anderen der Verlaufsbeobachtung einer Therapie.

Es wurden verschiedene Kernstücke für die klinische Beobachtung von Patienten mit Spondylitis ankylosans herausgearbeitet, die in ihrer Relevanz für eine Therapieüberwachung an die jeweiligen Studienbedingungen angepasst werden müssen.

Die ASAS Gruppe empfiehlt, diese Kernstücke für jede klinische Studie anzuwenden, um standardisierte Ergebnisse zu bekommen.

Zu den Kriterien gehört unter anderem eine globale Einteilung des Krankheitsstatus. Diese wird mittels einer VAS ermittelt, in der der Patient eintragen soll, wie gut es ihm in der letzten Woche gegangen ist. Für längere Zeiträume wird der BAS-G herangezogen, der Zeiträume von bis zu 6 Monaten erfasst.

Als nächstes stellt der Wirbelsäulenschmerz ein entscheidendes Kriterium dar. Das Leitsymptom „entzündlicher Rückenschmerz“ wird von dem Patienten auf einer VAS angegeben, die die nächtlichen Schmerzen der letzten Woche widerspiegelt.

Ein weiteres wichtiges Kriterium stellt die Wirbelsäulensteifheit dar. Diese wird auch auf einer VAS eingetragen, in der die Morgensteife der letzten Woche eingeschätzt wird.

Die Wirbelsäulenbeweglichkeit wird mit Hilfe des Schober- Maß und des Tragus-Wand-Abstands beurteilt, die beide Maßstäbe des BASMI sind. Zur Erweiterung der Beurteilung kann der gesamte BASMI angewandt werden.

Die körperliche Belastbarkeit der Patienten wird mit dem BASFI sowie dem D-FI ermittelt.

Die peripheren Gelenke und Entesen werden in der Beobachtung auch eruiert. Für die Gelenke wird eine Zählung der Affektionen durchgeführt. Dazu gehören die sternoklavikularen und sternokostalen Gelenke, sowie Schulter-, Ellbogen-, Hand-, Knie-, Metakarpophalangeal- und proximale Interphalangealgelenke. Die Entesen werden mit dem MASES erfasst.

Die Krankheitsaktivität sowie die Erschöpfung und Müdigkeit der Patienten kann am besten mit dem BASDAI wiedergegeben werden.

Die Lebensqualität wird mit verschiedenen Maßstäben ermittelt. Dies sind der ASQoL, der PGI und der WHODAS II.

Zur Bestimmung der Aktivität der Erkrankung werden die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und das CRP laborchemisch bestimmt.

Als bildgebende Verfahren werden die Projektionsradiographie, die CT und die MRT angegeben. Als Maßstäbe zählen hier der BASRI und SASSS bei der Projektionsradiographie und der ASspiMRI bei der MRT. Die CT wird vor allem für die Beurteilung der Iliosakralgelenke empfohlen.

Um die Reaktion auf eine Therapie zu messen, wurden 4 Ergebnisdomänen bestimmt. Dazu gehört die Evaluation der körperlichen Beweglichkeit, des Wirbelsäulenschmerzes, der globalen Krankheitseinschätzung des Patienten sowie des Entzündungsprozesses.

Die Ergebnisse werden anhand von prozentualen Verbesserungen angegeben. Man unterscheidet einen ASAS 20 und einen ASAS 40 bei Verbesserungen der Ergebniskriterien. Beim ASAS 20 soll eine Verbesserung von 20% insgesamt zu finden sein oder eine VAS Verbesserung um mindestens 10 mm in mindestens drei der vier Domänen. Beim ASAS 40 hingegen soll insgesamt eine Verbesserung von 40% zu finden sein oder eine VAS Verbesserung um mindestens 20 mm in mindestens drei der vier Domänen [92].

### **2.6.12 Magnetresonanztomographischer Score**

#### **ASspiMRI**

Dieser Index wurde entwickelt, um Veränderungen der Wirbelsäule bei Spondylitis ankylosans-Patienten mit Hilfe der MRT zu erfassen und zu beurteilen. Er wurde 2002 von Braun et al.[29] vorgeschlagen und 2003 in einer ersten Studie eingeführt [17].

Mit der MRT können zugleich chronische (ASspiMRI-c) und akute (ASspiMRI-a) Stadien der Spondylitis ankylosans erkannt werden. Aufnahmetechniken sind bei den akuten Läsionen die STIR und T1 nach GD-DTPA und bei chronischen T1-gewichtete Sequenzen. Bewertet werden sie separat voneinander auf einer Skala von 0-6. Jede Läsion wird anhand von mindestens 2 Bildern beurteilt.

Die Wirbelsäule wird in „vertebrale Einheiten“ (vertebral unit) von C2 bis S1 unterteilt. Dies entspricht 23 Einheiten. Eine vertebrale Einheit besteht aus der unteren Hälfte eines Wirbels mit der oberen Hälfte des unten angrenzenden Wirbels.

Wertung der akuten Läsionen:

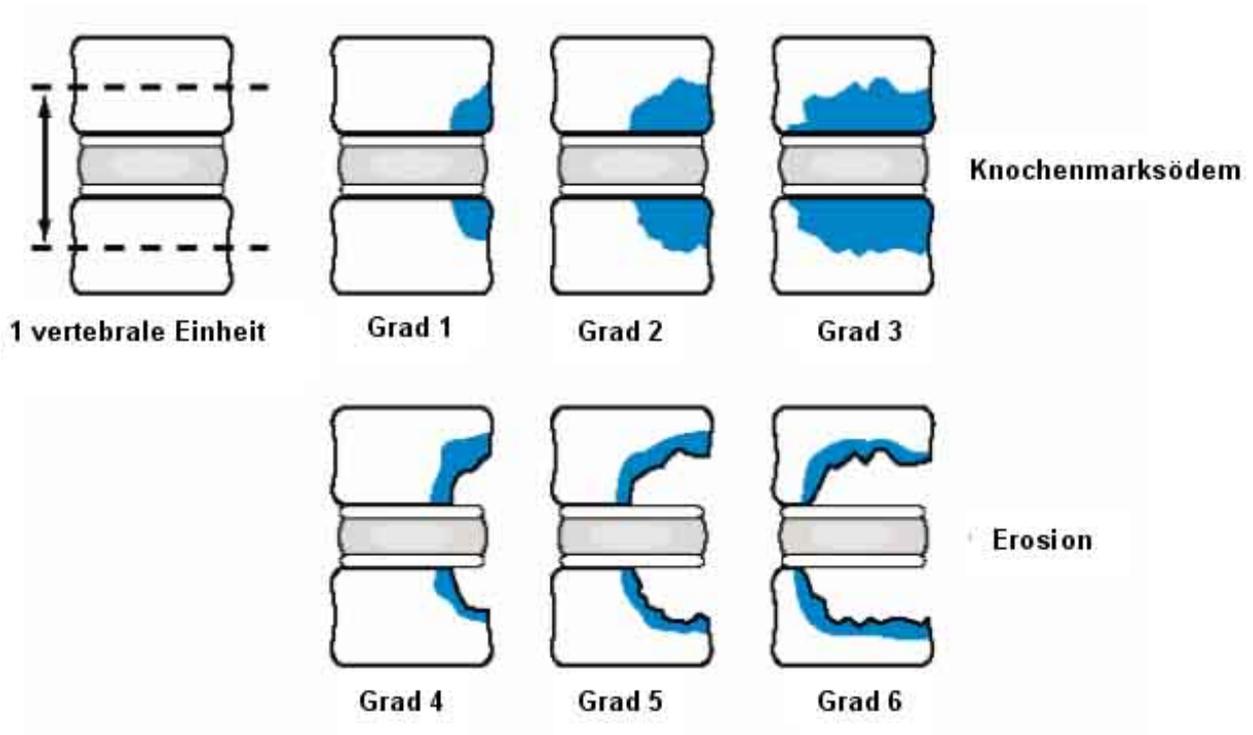


Abbildung 7: Bewertungen der aktiven Läsionen mit dem ASspiMRI-a

- 0 = Normal
- 1 = kleines Knochenmarksödem/Anreicherung  $\leq 25\%$
- 2 = Knochenmarksödem/ Anreicherung  $\leq 50\%$
- 3 = großes Knochenmarksödem/ Anreicherung  $> 50\%$
- 4 = kleine Erosion  $\leq 25\%$ , mit Knochenmarksödem/ Anreicherung
- 5 = Erosion  $> 25\%$  aber  $\leq 50\%$ , Knochenmarksödem/ Anreicherung
- 6 = große Erosionen  $> 50\%$ , Knochenmarksödem/ Anreicherung

Wertung der Chronischen Läsionen:

- 0 = Normal
- 1 = kleine Sklerosierungen/ möglich relevante Veränderungen
- 2 = Sklerosierungen/ Kastenwirbelbildung/ mögl. Syndesmophyten
- 3 = 1-2 Syndesmophyten/ kleine Erosionen
- 4 = über 2 Syndesmophyten/ Spondylodiszitis/ schwere Erosionen
- 5 = Brückenbildung
- 6 = Vertebrafusion

Der ASspiMRI kann Werte von 0 bis 136 annehmen (Anhang 10.1).

## 2.7 Bildgebung

Wie schon vorher erwähnt, beginnt die Erkrankung meist mit einem entzündlichen Rückenschmerz, der zum einen durch Umbauprozesse an der Wirbelsäule in Form von Hyperostosen bis hin zu Ankylosen und zum anderen durch die entzündlichen Prozesse induziert werden kann. Die Erkrankung beginnt meist mit einer bilateralen Sakroiliitis, die für die Diagnosestellung und Differentialdiagnose gegenüber der undifferenzierten Spondylarthritis von besonderer Bedeutung ist. Um Veränderungen der Sakroiliakalgelenke radiographisch zu beurteilen, verwendet man am häufigsten projektionsradiographische Bilder, die eine gute Einschätzung der chronischen Prozesse ermöglichen. Allerdings werden akute entzündliche Prozesse nicht erfasst. Dies stellt eine Domäne der MRT dar. Im weiteren Krankheitsverlauf wird vor allem das axiale Skelett befallen [87]. Prädisponierte Hauptmanifestationsstellen sind die Wirbelkörper und deren Gelenke, Bandscheiben und die Bänder der Wirbelsäule, deren Veränderungen sich gut mit projektionsradiographischen Bildern darstellen lassen. Radiographisch wichtige Veränderungen sind:

- Erosionen
- Sklerose
- Gelenkspaltverschmälerung
- Pseudoerweiterung des Gelenkspaltes
- Perlenschnur/ girlandenförmige Pseudoerweiterung
- Komplette und unkomplette Ankylose
- Knochenbrücken
- Kastenwirbelbildung
- Kalzifikationen
- Syndesmophyten
- Spondylophyten
- Spondylodiszitis

Bei der Beurteilung einer Läsion muss der Radiologe zwischen akuten und chronischen Veränderungen unterscheiden. Erosionen der Wirbelkörper oder der Sakroiliakalgelenke sprechen für ein entzündliches Geschehen und Ankylose oder Knochenbrücken für chronische Läsionen. Die Veränderungen der Spondylitis

ankylosans sind sehr spezifisch und erleichtern anhand von Maßstäben die Diagnosestellung und die Prognose.

### 2.7.1 Sakroiliakalgelenke

Es gibt derzeit verschiedene Möglichkeiten, die Sakroiliitis darzustellen und die je nach Indikation eingesetzt werden können. Die Bildgebung ist in mehrerer Hinsicht wichtig, da neben einer Diagnosestellung auch eine weitere Abklärung des entzündlichen Rückenschmerzes, vor allem in Hinsicht auf die Therapieplanung wichtig ist. Die diagnostischen Möglichkeiten sind in Tabelle 14 wiedergegeben.

Bildgebung	Akut entzündliche Veränderungen	Chronisch entzündliche Veränderungen	Entzündliche Prozesse	Knochen-Veränderungen
Projektionsradiographie	-	+	(+)	+
CT	-	++	(+)	++
Szintigraphie	+	-	+	-
MRT	++	+	++	+
MRT-T1 (nativ)	(+)	+	(+)	+
MRT-STIR	++	-	++	-

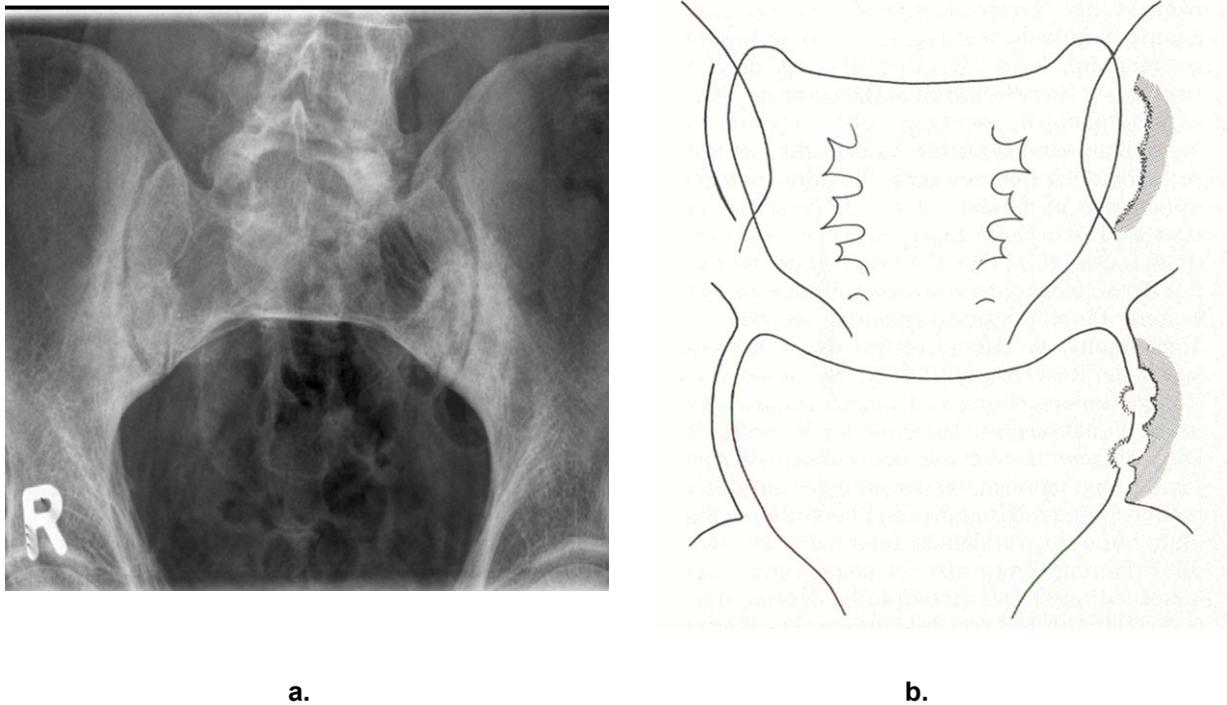
Tabelle 14: Diagnostische Möglichkeiten verschiedener Abbildungstechniken [29]

Die Projektionsradiographie kann früh auftretende entzündliche Veränderungen nicht erfassen, ist aber für die Diagnosestellung einer Spondylitis ankylosans essentiell (Abbildung 8). Die Veränderungen, die bei einer Sakroiliitis im projektionsradiographischen Bild auftreten, werden mit den New York Kriterien erfasst. Für die Diagnose einer Spondylitis ankylosans benötigt es mindestens einen Grad 2 in diesem Score. Näheres steht im Kapitel Maßstäbe. Typischerweise erscheinen Entzündungen der Sakroiliakalgelenke als Symptomtrias aus subchondralen Sklerosierungen, Erosionen und peri- oder transartikulären Knochenknospen oder –brücken.

Durch diese drei Vorgänge kann es zu Verschmälerungen und/oder Erweiterungen des Gelenkspaltes kommen, wobei die Erweiterung als Pseudodilatation aus erosiven Prozessen entsteht.

Die Szintigraphie der Sakroiliakalgelenke wird in einigen Ländern immer noch angewandt. Die Sensitivität ist sehr hoch, aber da in der Region der

Sakroiliakalgelenke ein hoher Stoffwechsel herrscht und dadurch eine erhöhte Anreicherung physiologisch stattfindet, ist diese Methode sehr unspezifisch. Eine sichere Aussage kann nur bei einseitiger Anreicherung gemacht werden. Nicht zu vernachlässigen ist die Strahlenbelastung der Gonaden, insbesondere da es sich bei der Erkrankung oft um junge Patienten handelt (Gonadendosis ca. 0,15 mGy).

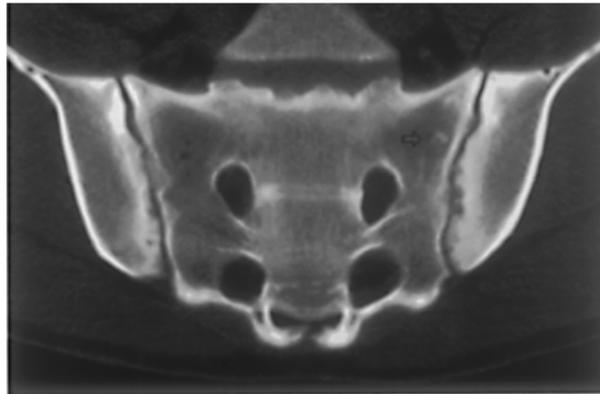


**Abbildung 8: Darstellung der Sakroiliitis im projektionsradiographischen Bild**

**a.** ISG-Arthritis: „Buntes Bild“ mit Erosionen, Sklerosen, Knochenbrücken, Pseudoerweiterung der Gelenkspalten, partielle Ankylosen. **b.** Juvenile ankylosierende Spondylitis mit unilateraler Sakroiliitis. Auf der Übersichtsaufnahme in Rücklage (oben) stehen die girlandenförmige Pseudoerweiterung und die subchondrale Iliumsklerose im Vordergrund. Auf der Schichtaufnahme (unten) erkennt man auch Sakrumerosionen und zarte Knochenknospen, die vom Darmbein her in den Gelenkspalt (Gelenkknorpel) einwachsen, also eine Sakroiliitis vom Typ „buntes Bild“ (nach Dihlmann).

Die CT ist bei Darstellungen der Knochen vor allem wegen der lokalen Kontrastauflösung zu bevorzugen (Abbildung 9). Da bei dieser Untersuchung der Patient einer hohen Strahlenbelastung ausgesetzt ist (Gonadendosis ca. 10 mSv), sollten, wenn möglich, andere Untersuchungstechniken bevorzugt werden. Die Beurteilung der Sakroiliakalgelenke mit der CT könnte aufgrund der Anatomie der Gelenke schwierig sein, ist aber heute durch die Möglichkeit der Rekonstruktion kein Problem mehr. Im oberen Drittel besteht das Gelenk aus Bändern und im unteren Drittel aus Synovia. Die Insertionen der Bänder in den Knochen (Enthesen) können eine Erweiterung des Gelenkspaltes vortäuschen, da in der CT nur knöcherne Prozesse dargestellt werden können. Des Weiteren ist die subchondrale Sklerose

des oberen Drittels physiologisch und kann eine Gelenkspaltsverschmälerung mit Erosion vortäuschen. Die CT ist der Projektionsradiographie absolut überlegen. Durch die geringe Schichtdicke moderner CT-Tomographen ist es möglich, auch geringste Veränderungen zu erfassen. Im Gegensatz ist das projektionsradiographische Bild ein Summationsbild, bei dem kleine Prozesse dem Betrachter oftmals entgehen können.



**Abbildung 9: Bilaterale Sakroiliitis in der CT [9].**

Bilaterale Erosionen und Sklerose mit Gelenkspaltveränderungen

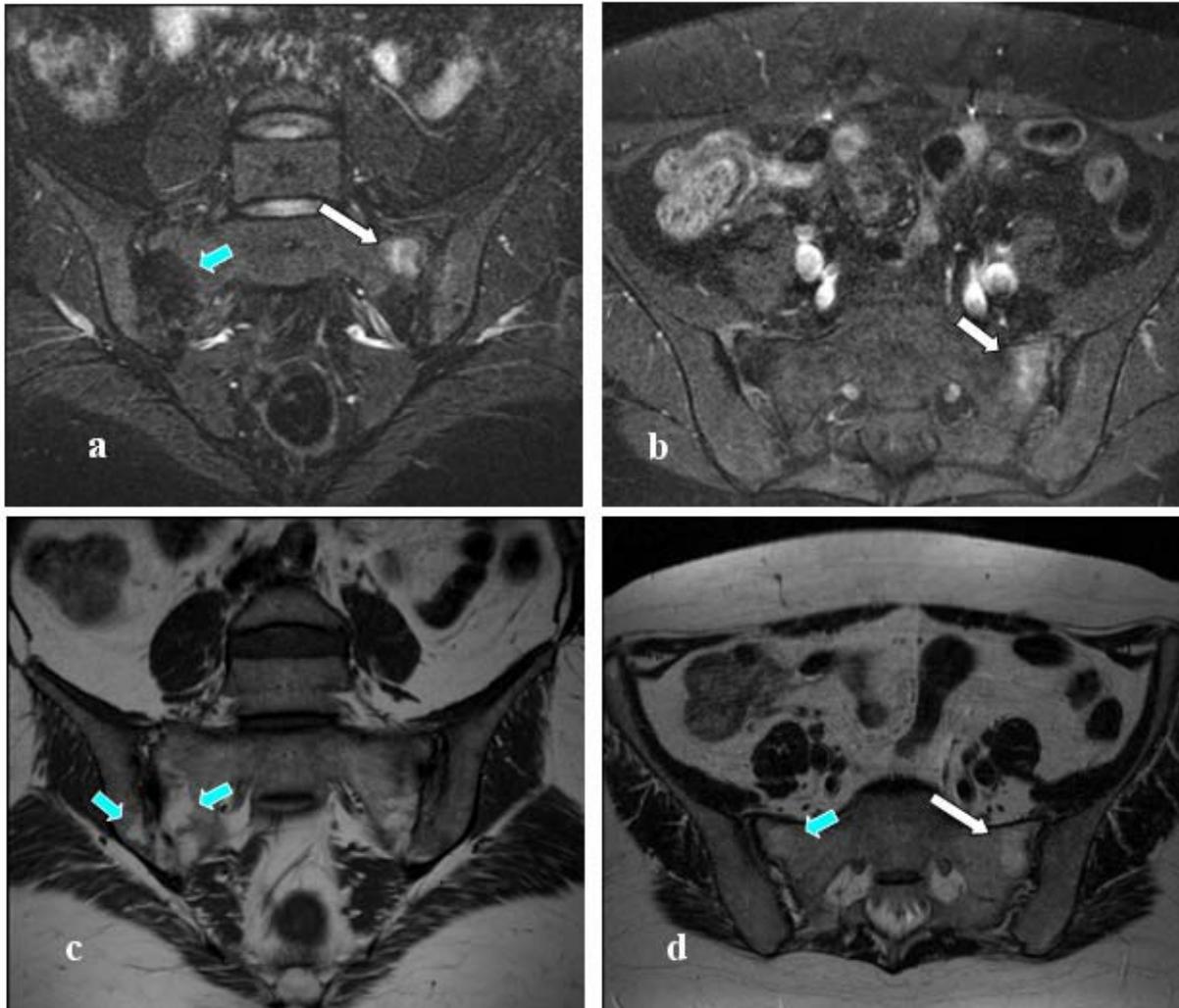
Die MRT ist im Gegensatz zur CT besser zur Abbildung der Bänder und Synovia der Sakroiliakalgelenke geeignet [29, 58, 67, 68]. In normalen Sakroiliakalgelenken erscheint der Knorpel als schmale Linie zwischen den Gelenkflächen. Das subchondrale Gewebe ist in den sakralen und iliakalen Bereichen in den Gelenkflächen gut in der T1- und T2- Gewichtung zu erkennen. Das Knochenmark erscheint homogen in T1-, T2- und STIR-Sequenzen und zeigt keine Kontrastmittelaufnahme. Eine Domäne der MRT ist die Bildgebung bei frühen Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken speziell mit Gadolinium-Anreicherung in den betroffenen Arealen und die Differenzierung zwischen chronischen und akuten Vorgängen (Abbildung 10). Mit der MRT ist es möglich, den unteren synovialen und den oberen ligamentösen Bereich des Gelenkes durch den guten Kontrast und die Darstellung in verschiedenen Ebenen zu unterscheiden. Die Veränderungen sind meist bilateral, können aber natürlich in sehr frühen Stadien auch unilateral vorliegen. Im Verlauf der Erkrankung kann die Synovitis der unteren 2 Drittel der Gelenkflächen zu Erweiterungen und später zu Ossifikationsprozessen führen. Später verknöchern auch die Entesen des oberen Drittels der Gelenkfläche. Da die Sakroiliitis eines der wichtigsten Symptome der Spondylitis ankylosans ist und als

„Stützpfiler“ der Diagnose gilt, entworfen Braun und Bollow 2000 [28] ein Einteilungssystem, basierend auf den New York Kriterien für projektionsradiographische Bilder (Tabelle 15).

<b>a. Aktivitäts-Index</b>	
<b>Grad X</b>	Fenh < 25% Keine Entzündung
<b>Grad A</b>	Fenh 25-70% Moderate Entzündung
<b>Grad B</b>	Fenh > 70% Starke Entzündung
<b>Fenh</b> : Prozentualer Anreicherungsfaktor des Kontrastmittel-Anhancements	
<b>b. Chronizitäts-Index</b>	
<b>Grad 0</b>	Keine chronischen Veränderungen
<b>Grad 1</b>	Geringe Subchondrale Sklerosierungen ohne sklerosebedingte Gelenkunschärfe mit/ohne umschriebene periartikuläre Fettakkumulationen <i>und/oder</i> Kleiner gleich 2 Erosionen pro Schicht bei normaler Gelenkraumweite <i>und/oder</i> Kleiner gleich 2 Knochenknospen/Schicht ohne/mit transartikulärer Brückenbildung
<b>Grad 2</b>	Mäßige subchondrale Sklerosierungen mit sklerosebedingter Gelenkunschärfe von < 1/3 des Gelenkes mit/ohne periartikuläre Fettakkumulationen <i>und/oder</i> > 2 Erosionen pro Schicht, welche separat angeordnet sind und nicht konfluieren; keine Dilatation oder Verschmälerung der Gelenkraumes <i>und/oder</i> > 2 Knochenknospen/Schicht ohne/mit transartikulärer Brückenbildung
<b>Grad 3</b>	Starke subchondrale Sklerosierungen mit Maskierung von > 1/3 des Gelenkes mit/ohne periartikuläre Fettakkumulationen <i>und/ohne</i> Pseudodilatation des Gelenkraumes durch konfluierende Erosionen <i>und/oder</i> Brückenbildende „Ankyloseknospen“, die < 1/4 des Gelenkes fusionieren
<b>Grad 4</b>	Ankylose von > 1/4 der Gelenkfläche

Tabelle 15: MRT Bewertungskriterien der Sakroiliitis

Akute Veränderungen werden mit einer STIR- und/oder Kontrastmittelsequenz und die chronischen mit einer T2-Sequenz bewertet.



**Abbildung 10: Unilaterale Sakroiliitis in der MRT**

**a.** STIR-Sequenz koronar **b.** T1 fettunterdrückt axial nach intravenöser Applikation von GdDTPA 0,1 mmol/kg KG **c.** T1 Sequenz koronar nativ **d.** T2 Sequenz axial (Der kleine Pfeil deutet auf eine ältere Läsion, die sich in T1 gewichteten Bildern als fettige Degeneration darstellt. Der lange Pfeil deutet auf die entzündliche Läsion, die in der STIR-Sequenzen ein Ödem und in der KM Sequenz ein Enhancement zeigt.)

### 2.7.2 Wirbelsäule

An der Wirbelsäule sind die Zwischenwirbel-, Rippenwirbel- und Rippenquerfortsatz-Gelenke betroffen. Die Veränderungen an diesen Gelenken sind meist auf Verknöcherungen der zuvor entzündeten Enthesen zurückzuführen (nach Bollow 2004) und beginnen meist in der thorakalen- und lumbalen Wirbelsäule [69]. Auch die Bandscheiben inserieren in den Wirbelkörper und stellen somit eine Entthese dar. Charakteristische Veränderungen in der Projektionsradiographie sind (Abbildung 11):

- Syndesmophyten/Spondylophyten/Mixtaosteophyten
- Bandverkalkungen
- Kastenwirbelbildung
- Shining corners (Spongiosaverdichtungen) bzw. Romanus-Läsionen (Spondylitis anterior)
- Anderson-Läsionen (Spondylodiszitis [entzündlich], Pseudarthrose [nicht entzündlich])
- Ankylose



Spondylophyt (degenerativ)

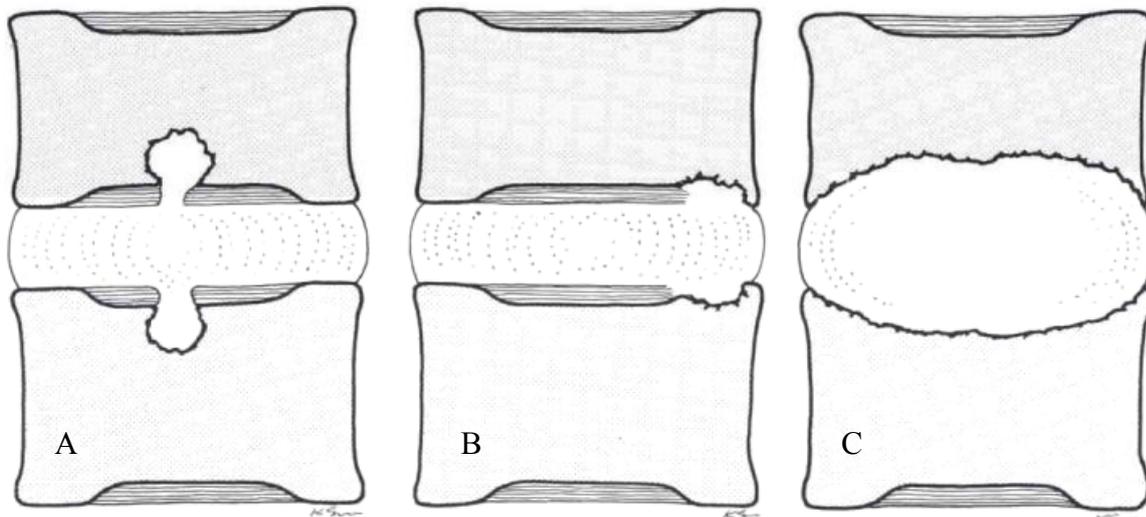
Mixtaosteophyt

Syndesmophyt (entzündlich)

#### Abbildung 11: Projektionsradiographie der Wirbelsäule

Die Veränderungen an den Bandscheiben und den Wirbelkörpern stellen sich als Kastenwirbel dar. Dies kann durch eine subdiskale marginale Randleistendestruktion im posterioren oder anterioren Bereich der Wirbelkörper oder durch shining corners, welche eine Spongiosaverdichtung widerspiegeln, verursacht werden. Durch eine totale Osteolyse der Randleisten und der darauf folgenden Periostreaktion (filling in) entsteht der Kastenwirbel. Die diskovertebralen Erosionen und Destruktionen wurden zuerst von Anderson 1937 beschrieben und nach ihm benannt. Dihlmann und Mitarbeiter erkannten zwei Entitäten der Anderson Läsion, die entzündliche- und die nichtentzündliche Form. Die entzündliche Andersson-Läsion ist durch Bandscheiben-Verschmälerung, Wirbelkörpersklerose und erosive Kontur-Veränderungen gekennzeichnet. Die nichtentzündliche Form stellt eine Spätmanifestation der Erkrankung dar. Sie ist eine transdiskale oder transvertebrale Stressfraktur, die pseudarthrotisch verändert ist und deren Sklerose parallel zum Frakturspalt verläuft [69]. Eine weitere Klassifizierung der Anderson Läsion in drei Typen erfolgte durch

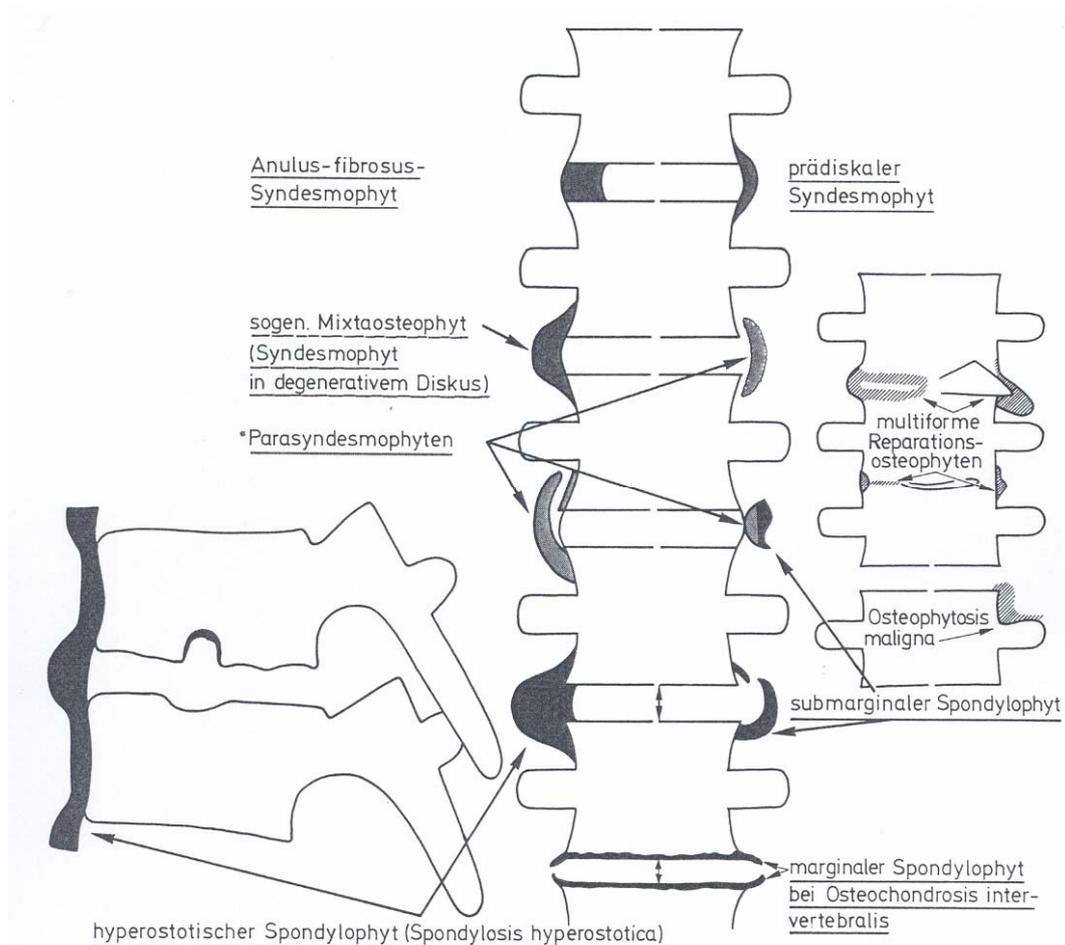
Cawley [34]. Eine Typ 1 Läsion betrifft den zentralen, Typ 2 die peripheren, und Typ 3 den ganzen Anteil des diskovertebralen Raumes (Abbildung 12).



**Abbildung 12: Typen der Anderson Läsion nach Cawley [71]**

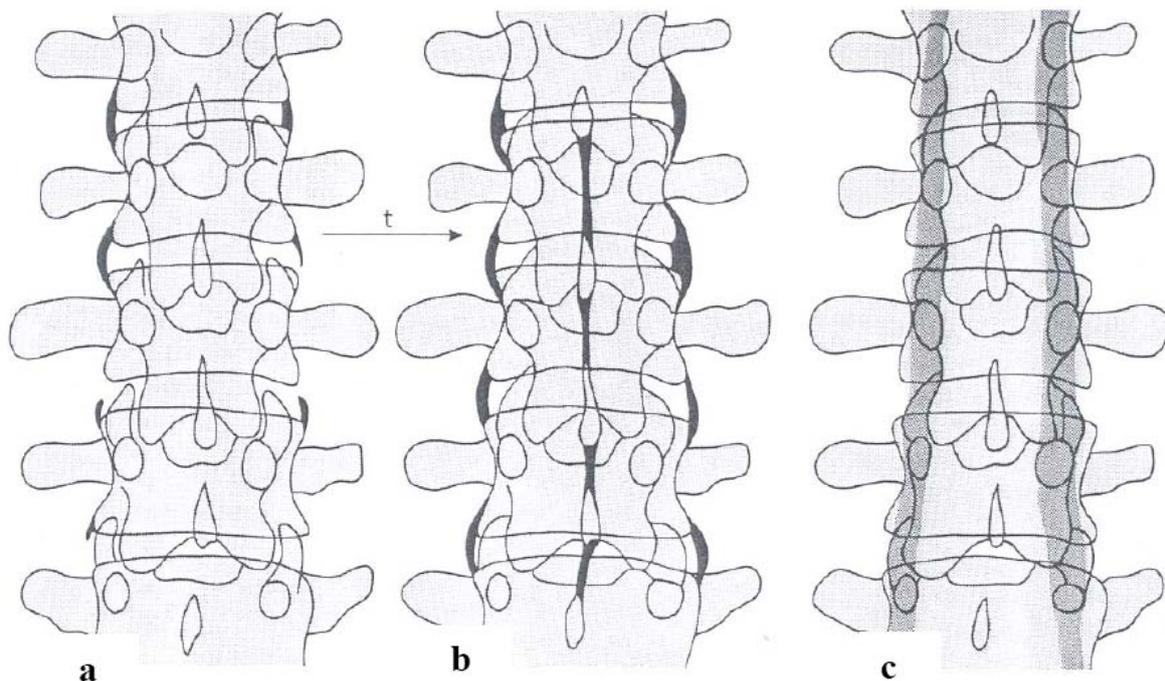
- A.** Typ 1 Läsion, die die zentrale Region des diskovertebralen Gelenkes betrifft und häufig eine Bandscheibenläsion zur Folge hat. Histologische Untersuchungen zeigten in vielen Fällen eine intraossäre Diskus-Ablösung. Drei Faktoren der Spondylitis ankylosans führen zu ihrer Entstehung. Als erstes ist die Osteoporose zu nennen, die im Verlauf der Erkrankung auftritt. Als zweites führen Veränderungen der apophysalen Gelenke zu einer Erhöhung der Beanspruchung des diskovertebralen Gelenkes. Als drittes können entzündliche Prozesse im subchondralen Knochen zu einer össären Schwächung führen.
- B.** Typ 2 der diskovertebralen Läsion, die in den peripheren Anteilen des Diskus zu finden ist. Die Pathologie ist nicht klar. Es wird diskutiert, dass Entzündungen der Entesen am Diskus und Knochen an deren Entstehen ursächlich sind (nach Bollow April 2004).
- C.** Die Läsion Typ 3 betrifft den gesamten diskovertebralen Raum und zeigt einen erweiterten Bandscheibenraum. Diese Veränderungen werden fast ausschließlich bei Patienten mit sehr fortgeschrittener Spondylitis ankylosans beobachtet. Am Entstehen einer solchen Läsion ist ein Trauma verantwortlich, dessen Ausheilung bei Spondylitis ankylosans Patienten gestört ist.

Als Syndesmophyt bezeichnet man eine Verknöcherung des äußeren Anteiles des Anulus fibrosus der Bandscheiben. Syndesmophyten wachsen immer axial in der Längsrichtung der Wirbelsäule (Abbildung 20). Entstehen sie auf der Basis von degenerativen Veränderungen, heißen sie Mixtaosteophyten. Der Unterschied zu Syndesmophyten ist, dass sie nicht nur in Längs-, sondern auch in Querrichtung wachsen. Abzugrenzen sind sie auch von Ossifikationen der diffusen idiopathischen Skelett-Hyperosthose (DISH), die im Verlauf des vorderen Längsbandes lokalisiert sind. Bei Pogredienz der Spondylitis ankylosans entstehen entlang der gesamten Wirbelsäule Syndesmophyten. Die Bandscheibenräume sind nicht verschmälert und die Wirbelsäule ähnelt einem Bambusstab (Abbildung 14).



**Abbildung 13: Projektionsradiographische Differentialdiagnose der Vertebralosteopathien (aus Dihlmann [35])**

**Submarginaler Spondylophyt:** charakteristisch für die Spondylolysis deformans am Diskusraum ohne Höhenminderung. Er wächst an der Vorder- und Seitenfläche der Wirbelkörper primär in horizontaler- und sekundär in kranialer und kaudaler Richtung. Als Leitstruktur für dieses Wachstum dient das Lig. longitudinale anterius. **Marginaler Spondylophyt:** Bildet sich an der Wirbelkante bei der Osteochondrosis intervertebralis. **Hyperostotischer Spondylophyt:** Diese Anbauten ragen weit nach lateral und/oder vorne und sind Charakteristika der Spondylolysis hyperostotica (ankylosierende Hyperostose der Wirbelsäule). Die Pathologie besteht in einer knöchernen Metaplasie von fibrösem Gewebe (Osteoplastische Diathese). Der hyperostotische Spondylophyt beschränkt sich nicht nur auf die peripheren Anteile des Diskus intervertebralis und auf das vertebrale Bindegewebe, sondern dehnt sich auch über die Wirbelbogen- und Kostovertebralgelenke und Entesen des Körperstammes und der Extremitäten aus. Deshalb wurde der übergeordnete Begriff „diffuse idiopathische Skeletthyperostose“ (DISH) eingeführt. **Syndesmophyt:** Projektionsradiographischer Befund der Spondylitis ankylosans und anderer seronegativen Spondylarthropathien. Sie entstehen in einer Systemreaktion die in voller Ausprägung zum „Bambusstab“ der Wirbelsäule führt. Sie wachsen in den äußeren Lamellen des Anulus fibrosus und im prädiskalen Raum zum Diskus intervertebralis und Lig. longitudinale anterius generell in Längsrichtung (Axial). Dabei ist zu beachten, dass sie keine Ossifikation des vorderen Längsbandes darstellen. Wenn dieser in einem schon vorher degenerativ veränderten Diskus wächst, ist er nicht mehr auf das axiale Wachstum beschränkt und wölbt sich nach lateral und nach vorne aus. Diese Spondylophyten werden als *Mixtaosteophyten* bezeichnet.



**Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der Spondylitis ankylosans an der Lendenwirbelsäule (aus Dihlmann [35])**

**a,b:** Erst nur vereinzelte Spondylophyten (a) die Jahre später die Wirbelsäule vollständig versteifen und den projektionradiographischen Befund der „Bambusstab-Wirbelsäule“ liefert (b).

**c:** Verlauf einer juvenilen Spondylitis ankylosans eines 20-jährigen Patienten nach 5-jährigem Krankheitsverlauf. Keine Syndesmophyten aber Verknöcherung der kostovertebralen Gelenke und des Lig. flavum.

Die ersten Veränderungen, die projektionradiographisch zu erfassen sind, sind die „Shining corners“ (Romanus Läsionen). Wie schon beschrieben, handelt es sich hierbei um entzündliche Prozesse an den Entthesen in den Wirbelkörpern. Dazu gehören die Bandscheiben, das Ligamentum longitudinale anterius und die Ränder des Wirbelkörpers, die alle in den entzündlichen Prozess involviert sind (Abbildung 15). Die aktive Entzündung verursacht erosive- und später sklerosierende Läsionen an den anterior-superior und anterior-inferior gelegenen Wirbelkörperkannten. Sehr frühe Entzündungen können mit projektionradiographischen Bildern nur schwer oder gar nicht erfasst werden. Die MRT ist viel sensitiver in der Darstellung solcher Läsionen und kann für Patienten mit noch ausstehender Diagnose ausschlaggebend für die Diagnosestellung und den frühzeitig gezielten Therapiebeginn sein [10, 49, 87].



**Abbildung 15: Rechts konvexe LWS, Syndesmophyten, Shining corners, Kastenwirbel, bds. ISG-Arthritis mit Ankylose.**

In T1-gewichteten Bildern nimmt die Signalintensität des betroffenen Areals ab und in T2- und STIR Sequenzen zu. Die Läsionen stellen sich typischerweise in kontrastmittelgestützten Sequenzen als homogene Anreicherung dar (Abbildung 17). Entzündungen der kostovertebralen- und kostotransversalen Gelenke verhalten sich in der MR-Bildgebung sehr ähnlich. In T1-gewichteten Bildern sind sie hypointens und in T2- und STIR- Sequenzen hyperintens aufgrund von Flüssigkeitsansammlung [10]. Im weiteren Krankheitsverlauf können diese Gelenke auch verknöchern.



**Abbildung 16: Erosive Prozesse und knöcherne Anbauten an den Kostovertebralgelenken im CT [66].**

Bei der Spondylodiszitis steht ein diffuser erosiver Prozess oder eine Fraktur im Vordergrund. Die Patienten können asymptomatisch sein oder haben einen sehr starken, akut einsetzenden Rückenschmerz, der nicht Spondylitis ankylosans typisch ist. Bei Bewegungen verschlimmert sich der Schmerz und bessert sich erst durch Ruhigstellung. Die Anderson-Läsionen vom entzündlichen Typ stellen sich als hyperintensives Areal mit hypointensem Randsaum entsprechend der Sklerose dar. Die Wirbelkörper mit einer Stressfraktur sind meist inhomogen und hypointens, was sich durch die großen Erosionen und die Pseudarthrosebildung erklären lässt. Je nach Stadium der Erkrankung sind die entzündlichen Prozesse sehr klein und können weder mit projektionsradiographischen Bildern, noch mit der CT abgebildet werden. Für diese frühen Veränderungen ist ausschließlich die MRT zur Darstellung geeignet (Abbildung 17).

Die CT nimmt bei der Diagnostik der Wirbelsäule eine ähnliche Position ein wie bei der Darstellung der Sakroiliitis. Sie hat ihre Vorteile in der Darstellung von chronisch entzündlichen Läsionen (Abbildung 16), kann aber entzündliche Vorgänge nicht genau genug nachweisen. Im Spätstadium der Spondylitis ankylosans auftretende Verknöcherungen und knöcherne Anbauten sind sehr gut abzubilden. Da die Untersuchung mit einer erheblichen Strahlenbelastung einhergeht, sollte die Indikation sehr streng gestellt werden.



STIR

T1-gewichtete fettunterdrückte Sequenz  
nach KM

T1-gewichtete Sequenz nativ

**Abbildung 17: Lendenwirbelsäule in der MRT.**

In allen drei Sequenzen stellen sich mehrere Spongiosaödeme dar, die auch eine Kontrastmittelaufnahme zeigen. Diese können als akute entzündliche Läsionen gewertet werden.

### **3 Material und Methoden**

Die Patienten, die für unsere Studie zur Beurteilung des bildmorphologischen Verlaufs und der Evaluation des Score-Systems zur Verfügung standen, waren Teilnehmer der Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy (ASSERT-Studie). Dies war eine multizentrisch angelegte Phase-III-Studie, in der die therapeutische Bedeutung von Infliximab in verschiedenen Dosen untereinander und gegen Placebo getestet werden sollte. Das Studienprotokoll war von den Leitern der ASSERT-Studie vorgegeben.

#### **3.1 MRT Studie**

##### **3.1.1 MRT der Wirbelsäule**

Die Untersuchungen wurden mit einem 1,5-Tesla MRT (Magnetom Vision, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Um die gesamte Wirbelsäule abzubilden, wurden zwei getrennte Untersuchungen mit einem standardisierten Intervall von zwei Tagen durchgeführt. Die HWS und BWS wurden immer in der ersten und die LWS in der zweiten Sitzung examiniert (Tabelle 16). Die benutzten Sequenzen waren wie folgt:

1. STIR Sequenz ([TR]/[TE] 2.000-4.000/35-55 ms, Schichtdicke 3 mm)
2. T1-gewichtete Turbo Spin Echo (TSE) Sequenz ( [TR]/[TE] 500-700/14-20 ms, Schichtdicke 3 mm) vor Gd-DTPA
3. Gleiche Sequenz nach intravenöser Gabe von 0,1 mmol/kg Körpergewicht Gadopentetate Dimeglumine (GD-DTPA) Kontrastmittel (Magnevist®; Schering. Berlin)

Um Aufnahmen verschiedener Zeitpunkte vergleichen zu können, wurden hoch kontrastreiche MRT Marker (MR-SPOTS®; Beekley Corporation, Bristol, CT, USA) auf die Haut der Patienten aufgebracht. Die Marker wurden in Höhe des 8. und 10. Brustwirbels positioniert.

Da der ASspiMRI-a nach Woche 54 nahezu bei allen Patienten den Wert 0 erreicht hatte, wurden nur die Zeitpunkte 0, 24 und 54 in die Studie mit einbezogen.

Sequenzen	Obere Wirbelsäule (C2-T10)			Untere Wirbelsäule (T8-S1)		
	TSE T1w	STIR	TSE T1w fat sat mit GD-DTPA	TSE T1w	STIR	TSE T1w fat sat mit GD-DTPA
Plane	sagittal	sagittal	sagittal	sagittal	sagittal	sagittal
FoV [40]	34-38	34-38	34-38	34-38	34-38	34-38
Matrix Größe[pixel]	512*256	512*256	512*256	512*256	512*256	512*256
TE [ms]	15	45	15	15	45	15
TR [ms]	650	4.000	650	650	4.000	650
TI [ms]	-	150	-	-	150	-
Schichtdicke [mm]	3/0	3/0	3/0	3/0	3/0	3/0

Tabelle 16: MRT Abbildungs-Einstellungen

### 3.1.2 MRT Bewertung mit dem ASspiMRI

Die MRT Sequenzen wurden mit dem ASspiMRI-a Score bewertet, der von Braun et al. erarbeitet wurde (Kapitel 2.5.4). Der ASspiMRI-c wurde nicht verwendet, da die chronischen Läsionen nicht durch die antientzündliche Therapie verbessert werden können. Die Krankheitsaktivität wurde anhand der Kontrastmittelaufnahme in der T1-gewichteten Sequenz nach Gabe von Gd-DTPA beurteilt. Die STIR Sequenz diente zum Nachweis des Knochenödems.

Der ASspiMRI-a Score unterteilt die Wirbelsäule in 23 vertebrale Einheiten. Der maximal mögliche Wert in diesem Score ist 138. Jede VU wird wie folgt bewertet:

- 0 = Normal
- 1 = kleines Knochmarksödem/Anreicherung  $\leq 25\%$
- 2 = Knochmarksödem/ Anreicherung  $\leq 50\%$
- 3 = großes Knochmarksödem/ Anreicherung  $> 50\%$
- 4 = kleine Erosion  $\leq 25\%$ , mit Knochmarksödem/ Anreicherung
- 5 = Erosion  $> 25$  aber  $\leq 50\%$ , Knochmarksödem/ Anreicherung
- 6 = große Erosionen  $> 50\%$ , Knochmarksödem/ Anreicherung

Die MRT Sequenzen wurden randomisiert und zweimal von 2 erfahrenen Radiologen bewertet. Die Auswerter waren geblindet über die Patientennamen und der klinischen Situation.

### 3.1.3 Paravertebrale Läsionszählung

Nachdem der ASspiMRI Score nach Braun [14] die vertebrealen Läsionen bewertet, wurden drei anatomische paravertebrale Strukturen definiert und getrennt von den vertebrealen Einheiten ausgewertet. Die Auswahl der Regionen erfolgte anhand der Erfahrungen, die in den letzten 10 Jahren in der MRT Diagnostik der Spondylitis ankylosans gesammelt wurden [4, 9, 16, 70]. Folgende para-vertebrale Regionen wurden definiert:

1. Proc. Spinosi von C1 bis S1 (pVU<sub>spin.proc</sub>)
2. Kleine Intervertebralgelenke von C1 bis S1 (pVU<sub>kleine Zwischenw. Gelenke</sub>)
3. Kostovertebrale Gelenke von T1 bis T12 (pVU<sub>costoverteb. Gelenke</sub>)

Die Abkürzung pVU steht für paravertebrale Unit. Jede pVU umfasste einen 1 cm breiten Streifen von Weichteilgewebe. Das Vorhandensein einer entzündlichen KM-Aufnahme in der jeweiligen pVU wurde mit 1 (=vorhanden) oder 0 (=nicht vorhanden) bewertet und die Einzelwerte anschließend aufsummiert. So ist ein Maximalwert von 116 Punkten in diesem Score zu erreichen.

Weiterhin wurde der Wert des ASspiMRI durch die pVU`s erweitert und evaluiert, ob eine Besserung der Aussagekraft des ASspiMRI dadurch möglich ist. Die Modifikation erfolgte durch Aufsummierung des ASspiMRI-a Wertes mit den einzelnen pVU`s und der Summe der pVU`s.

### 3.1.4 Signalintensitätsmessungen

Für jeden Patienten wurde eine repräsentative entzündliche Läsion festgelegt, die in ihrem Verlauf unter Therapie beobachtet wurde. Dies wurde anhand der Signalintensität der Läsion des unaffektierten Knochenmarks und des Rauschens dargestellt. Die Signalintensität wurde mit einer „region of interest“ (ROI) in der T1 gewichteten post-KM fettunterdrückten Sequenz mit Hilfe des Picture Archiving and Communication System gemessen (PACS; IMPAX R4.1, AGFA Gevaert GmbH, Köln). Die ROI wurde in der Schicht gesetzt, in der die Läsion ihren größten Durchmesser hatte. Trat unter Therapie keine Kontrastmittelaufnahme mehr auf, wurde eine ROI identisch mit der ROI der letzten Messung in der Region der

ehemaligen Kontrastmittelanreicherung gesetzt. Das Volumen wurde anhand folgender Formel bestimmt:

$$\text{Volumen (cm}^3\text{)} = \text{Coronare Schichten} \times (\text{Schichtdicke} + \text{Intersection Gap})$$

Um die Werte im Verlauf und um einen Vergleich unter den Patienten möglich zu machen, wurde das Signal zu Rausch Verhältnis (SNR) und Kontrast zu Rausch Verhältnis (CNR) mit errechnet.

$$\text{SNR (signal-to-noise-ratio)} = \frac{\text{SI (Signalintensität)}}{\text{Noise (Signalintensität des Rauschens)}}$$

SI: Signalintensität des Gewebes (Knochen, Läsion)

$$\text{CNR (contrast-to-noise-ratio)} = \frac{\text{SI}_X - \text{SI}_Y}{\text{Noise (Signalintensität des Rauschens)}}$$

X: Gewebe 1 (z.B. Läsion) ; Y: Gewebe 2 (z.B. Knochen)

### 3.1.5 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Softwarepaket SPSS 12.0.1<sup>®</sup> verwendet (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Für jeden Zeitpunkt (Woche 0, 24 und 54) wurde das Delta ( $\Delta$ ) von BASDAI, BASMI, CRP, night pain VAS, ASspiMRI, pVU Zählung, SNR und CNR errechnet. Die statistische Signifikanz jedes Deltas ( $\Delta$ ) wurde mit dem einseitigen Wilcoxon Test für zwei abhängige Stichproben (periodische Analyse zwischen 2 Zeitpunkten) und dem Friedman Test für mehr als zwei abhängige Stichproben (alle drei Zeitpunkte auf einmal) getestet. Änderungen des ASspiMRI-a, pVU Zählung, SNR und CNR wurden mit dem BASDAI als Indikator der klinischen Verbesserung korreliert. Dazu wurden die lineare Regressionsanalyse und die Berechnung des Korrelationskoeffizienten  $r$  angewendet. Inter- und Intra-Untersucher-Unterschied wurde mit Cronbach's alpha durch Intraklassenkorrelation berechnet.

## **3.2 ASSERT Studie**

### **3.2.1 Patientengut**

Es standen 11 Patienten der Bewertung zu Verfügung, die an einer klinischen Studie zur Erfassung der Effektivität des Medikamentes Infliximab (Remicade®) teilnahmen. Wie in den Einschlusskriterien gefordert, erfüllten die 11 Patienten, die evaluiert wurden, die modifizierten New York Kriterien für Spondylitis ankylosans und hatten eine schwere aktive Erkrankung, die durch den BASDAI Score  $\geq 4$  und einer VAS (Visuelle Analog Skala) für Wirbelsäulenschmerz  $\geq 4$  definiert wurde. Die Patienten wurden randomisiert und in 2 therapeutische Gruppen doppel-blind unterteilt. Die Patienten der Verumgruppe (n=9) erhielten in den Wochen 0, 2, 6, 12, 18, 24, 26, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90 und 96 Infusionen des Medikaments Infliximab. Die Patienten der Plazebogruppe (n=2) bekamen eine Plazeboinfusion in den Wochen 0, 2, 6, 12, und 18. Nach dieser Zeit erhielten auch diese Patienten Infusionen mit Infliximab wie die Verumgruppe. Projektionsradiographische Bilder wurden zu Beginn der Studie und zum Ende in Woche 102 angefertigt. Zum Zeitpunkt der Beurteilung der Bilder waren für diese Arbeit nur die Bilder verwendbar, die zu Beginn der Studie angefertigt wurden. Die MRT Untersuchung wurde zu 4 Zeitpunkten durchgeführt, von denen 3 (Beginn der Studie, Wochen 24 und 54) im Zeitraum der Evaluation zur Verfügung standen. Alle wichtigen Labortests, besonders die Entzündungsparameter, wurden regelmäßig kontrolliert.

In dem Patientenkollektiv befanden sich 10 Männer und eine Frau, die im Schnitt 37 Jahre alt waren (Tabelle 17). Der jüngste Studienteilnehmer war zu Beginn der Studie 24 und der Ältteste 50 Jahre alt. Der Krankheitsverlauf vor Therapie war im Mittel 10,3 Jahre, mit einer Spanne von 1,6 und 18,9 Jahren. Der Test auf das HLA-B27 fiel bei 10 Patienten positiv aus. Vor Therapiestart lag der CRP Wert im Mittel bei 29,6 mit einer Spanne von 8 bis 99. Ein Patient hatte eine dokumentierte entzündliche Affektion eines peripheren Gelenks. Die Zahl entzündlich veränderter Enthesen im Bereich der Wirbelsäule und der peripheren Gewebe variierte von 0-26, und lag im Mittel bei 7,4. Als repräsentativer klinischer Score sei hier der BASDAI erwähnt, der Werte zwischen 4,3 und 8,9 und im Mittel 6,8 annahm.

Median Alter [Jahren]	<b>37 (24 – 50)</b>
No (%) Frauen	<b>1 (9,1)</b>
Median Erkrankungsdauer [Jahre]	<b>10,3 (1,6 – 18,9)</b>
No. (%) HLA-B27 positive*	<b>10 (91)</b>
Mittelwert CRP level zum Screening [IU/ ml]	<b>29,6 (8 – 99)</b>
Affektion Periphere Gelenke (%)	<b>1 (9,1)</b>
No. der Entesen	<b>7,4 (0 – 26)</b>
Mittelwert BASDAI zum Screening	<b>6,8 (4,3 – 8,9)</b>
Mittelwert Gewicht zum Screening	<b>84,6 (59 – 100)</b>

\* Test positiv wenn Titer $\geq$  100 IU/ ml

**Tabelle 17: Wesentliche klinische Kenndaten des Patientenkollektivs zu Beginn der Studie (n=11).**

### **3.2.2 Studiendesign der Medikamentenstudie**

Das primäre Studienziel war die Beurteilung des Rückganges der klinischen Symptomatik der Spondylitis ankylosans unter Infliximab-Therapie in Woche 24. Die sekundären Studienziele waren die Beurteilung der Auswirkung von Infliximab auf körperliche Funktionen, die Sicherheit, strukturelle Schädigungen und die Lebensqualität. Es handelt sich um eine Phase-III-Studie, die den therapeutischen Erfolg von Infliximab in verschiedenen Dosen untereinander und gegen ein Placebo untersucht und randomisiert, doppelblind, multizentrisch und placebokontrolliert durchgeführt wurde.

Zu den Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchskriterien gehörten:

<b>Einschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Männer und Frauen im Alter <math>\geq 18</math> Jahren beim Screening.</li><li>▪ Frauen im gebärfähigem Alter bzw. Männer, die eine angemessene Verhütungsmethode anwenden. Die Verhütungsmaßnahmen müssen bis 6 Monate nach der letzten Infusion beibehalten werden</li><li>▪ Diagnosestellung der Spondylitis ankylosans anhand der modifizierten New York Kriterien seit mehr als 3 Monaten</li><li>▪ BASDAI <math>\geq 4</math> und einer VAS-Punktzahl für Wirbelsäulenschmerz <math>\geq 4</math></li><li>▪ Haptoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dl für Männer und <math>\geq 8,5</math> g/dl für Frauen</li><li>▪ Serumtransaminase-Spiegel im dreifachen oberen Grenzwertes des Zelllabors</li><li>▪ Serumkreatinin <math>\leq 1,4</math> mg/dl bzw. eine Kreatinin-Clearance von <math>\geq 30</math> ml/min</li><li>▪ Ein unauffälliger Röntgen-Thorax innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung</li><li>▪ Negative Testergebnisse auf eine latente Tuberkulose.</li><li>▪ Patienten, die in der Lage sind, die Termine der Studie einzuhalten</li><li>▪ Patienten, die in der Lage sind, die Fragebögen zu verstehen und eine Einverständniserklärung geben können</li></ul>

**Tabelle 18: Einschlusskriterien**

<b>Abbruchkriterien</b>
<p><b>Bei einzelnen Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bronchospasmus mit keuchender und pfeifender Atmung</li><li>▪ Dyspnoen, die eine Beatmung erforderlich machen</li><li>▪ Hypotonie mit Abfall des systolischen Druckes um mehr als 40 mmHg</li><li>▪ verzögerte Hypersensibilität, die 1 bis 14 Tage nach Therapiebeginn auftritt</li><li>▪ Der Studienarzt entscheidet, dass ein Abbruch im besten Interesse des Patienten liegt</li><li>▪ Patient widerruft seine Einwilligung</li><li>▪ Diagnose einer akuten Tuberkulose</li><li>▪ Malignität (außer Basaliom)</li><li>▪ Schwangerschaft</li><li>▪ Notwendigkeit der Einnahme von zytotoxischen Substanzen</li><li>▪ chronisches Herzversagen</li><li>▪ Bei jeder schweren Infektion sollte ein Abbruch in Betracht genommen werden</li></ul> <p><b>Insgesamt</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Die Studie kann zu jedem Zeitpunkt im Einvernehmen des Prüfarztes vom Sponsor beendet werden, falls während der Studie unerwünschte Ereignisse auftreten, die nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährdet.</li></ul>

**Tabelle 19: Abbruchkriterien**

### Ausschlusskriterien

- Patienten mit RA, systemischem Lupus oder anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen
- Patienten mit einer Fibromyalgie
- Komplette Ankylose von T6 bis S1
- Einnahme von Sulfasalazin oder Methotrexat innerhalb der letzten zwei Wochen vor dem Screening
- Anwendung der folgenden DMARD<sub>S</sub> innerhalb der letzten 6 Monate: Hydrochloroquin, Chloroquin, Gold, Penicillinamin bzw. Leflunomid
- Anwendung von zytostatischen Medikamenten innerhalb der letzten 12 Monate
- Anwendung systemischer Glukokortikoide innerhalb der letzten 3 Monate
- Schwere Infektion (z.B. Hepatitis, Pneumonie) bzw. durch eine Infektion bedingter Krankenhausaufenthalt oder Behandlung mit intravenösen Antibiotika innerhalb der letzten 2 Monate. Weniger schwerwiegende Infektionen (z.B. akute Infektionen der oberen Atemwege) müssen nicht zum Ausschluss führen
- Vorgeschichte einer chronisch-rezidivierenden Infektionskrankheit, wie z.B. chronische Niereninfektionen, chronische Brustrauminfektionen, Sinusitis etc.
- Vorgeschichte einer akuten Tuberkulose
- Momentane oder frühere Anzeichen einer latenten Tuberkulose
- Opportunistische Infektionen innerhalb der letzten 6 Monate
- Nachweis einer akut vorliegenden Hepatitis oder Dokumentation einer Hepatitis C
- HIV
- Vorliegen eines transplantierten Organs
- Bekannte Malignität oder Vorgeschichte innerhalb 5 Jahren
- Vorgeschichte einer lymphoproliferativen Erkrankung, einschließlich Lymphom bzw. klinische Symptome einer solchen Erkrankung
- Multiple Sklerose oder andere Entmarkungskrankheiten
- Schwerwiegende Begleiterkrankung, die die Studienteilnahme beeinträchtigen könnte
- Vorbehandlung mit Infliximab oder anderen monoklonalen Antikörpern
- Vorbehandlung mit Etanercept oder mit anderen anti-TNF- $\alpha$  Antikörpern innerhalb von 3 Monaten
- Anwendung einer Prüfsubstanz innerhalb eines Monats vor Randomisierung oder innerhalb 5 Halbwertszeiten der Prüfsubstanz
- Vorgeschichte eines Substanzenmissbrauchs in den letzten 3 Jahren. Bekannte Vorgeschichte eines Nichteinhaltens von Behandlungsschemata
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Bekannte Allergie auf murine Proteine oder andere chimäre Proteine
- Röntgen-Thorax bei Screening malignitätsverdächtig
- Kontraindikation für die MRT
- Bekannte Herzinsuffizienz
- Patienten, die nicht in der Lage sind, sich an den Studienablauf zu halten, einschließlich MRT-Untersuchung und Gadoliniumgabe

**Tabelle 20: Ausschlusskriterien**

Des Weiteren wurden verschiedene klinische Untersuchungen, radiologische Verfahren und Maßstäbe zur Ermittlung der Krankheitsaktivität verwendet:

	Screen	Zwischen Screen und Woche0	Zeitraum der Studie in Wochen													
			0	2	6	12	18	24	26	30	36	42	48	54		
Randomisierung			X													
Infusion			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spondylitis ankylosans Diagnose Bestätigung	X															
Krankheitsgeschichte	X															
Röntgen desThorax Und Suche nach latenter TB	X															
Schwangerschaftstest	X															
Körperliche Untersuchung	X								X							X
Gewicht			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vitalparameter	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BASDAI	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
BASFI			X	X	X	X	X	X	X							X
Global VAS			X	X	X	X	X	X	X							X
Nachtschmerz VAS			X						X							X
SF-36			X			X			X							X
HEcon			X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
BASMI			X						X							X
Enthesis Index			X						X							X
Total swollen joint Index			X						X							X
Brustexpansion			X						X							X
Röntgenaufnahmen von Hals-, Thorakal-, Lumbale WS und Becken		X														
MRT		X							X							X
DEXA scans		X							X							
CRP	X		X	X	X	X	X	X			X					X
HLA-B27	X															
Routine Labor	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ANA (dsDNA)			X						X							X
Infliximab Konzentration			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Antikörper gegen Infliximab			X						X							X
Entzündungsmarker			X	X					X							

	Zeitraum der Studie in Wochen							
	60	66	72	78	84	90	96	102
Infusion	X	X	X	X	X	X	X	
Schwangerschaftstest								X
Körperliche Untersuchung				X				X
Gewicht	X	X	X	X	X	X	X	
Vitalparameter	X	X	X	X	X	X	X	
BASDAI	X	X	X	X	X	X	X	X
BASFI				X				X
Global VAS				X				X
Nachtschmerz VAS				X				X
SF-36				X				X
HEcon				X				X
BASMI				X				X
Enthesis Index				X				X
Total swollen joint Index				X				X
Brustexpansion				X				X
Röntgenaufnahmen von Hals-, Thorakal-, Lumbal WS und Becken								X
MRT								X
DEXA scans								X
CRP				X				X
Routine Labor	X	X	X	X	X	X	X	X
ANA (dsDNA)				X				X
Infliximab Konzentration	X	X	X	X	X	X	X	X
Antikörper gegen Infliximab				X			X	X
Entzündungsmarker								X

Tabelle 21: Zeitbaum der klinischen Kontrolle und Untersuchungen

### 3.2.3 Klinische Parameter

Für die klinische Einschätzung des Krankheitsstatus der Patienten wurden der BASDAI, BASFI, BASMI und eine Nachtschmerzskala für die Korrelation zu den radiographischen Ergebnissen herangezogen. Die Scores BASDAI, BASFI und BASMI sind in Kapitel 2.8.3 in ihrer Anwendung aufgeführt.

Die Nachtschmerzskala wurde den Patienten als visuelle Analogskala vorgelegt, auf der sie von 0 (Kein Schmerz) bis 10 (unerträglicher Schmerz) ihren nächtlichen Schmerz einschätzen mussten.

Des Weiteren wurde die Brustexpansion in In- und Expiration erfasst sowie das jeweilige Gewicht der Patienten. Als Entzündungsparameter dient das CRP, was zu jedem Zeitpunkt bestimmt wurde.

Die weiteren klinischen Scores der Studie sind für die radiologische Auswertung und Korrelation zwischen den Ergebnissen nicht relevant.

### **3.2.4 Endpunkte**

Der primäre Zielparameter ist eine Ansprechrate von 20% gemäß den Ankylosing Spondylitis Assessment (ASAS) Response-Kriterien [92] in Woche 24 im Vergleich zur Woche 0. Dazu gehören eine globale Einordnung des Patienten, der Wirbelsäulenschmerz, der BASFI und die Morgensteifigkeit.

Der sekundäre Zielparameter ist eine Verbesserung von 40% gemäß den ASAS Response Kriterien. Zu diesen Kriterien gehören der Wirbelsäulenschmerz, die globale Einschätzung des Patienten, der BASFI, der BASMI, die Morgensteifigkeit und das CRP.

Der Studienleiter konnte zusammen mit dem Auftraggeber zu jedem Zeitpunkt die Studie abbrechen. Ein Behandlungsabbruch konnte durch den Patienten oder durch den behandelnden Arzt durchgeführt werden.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinische Scores

In Abbildung 18 sind die Verläufe der klinischen Scores und Parameter in Bezug auf den ASspiMRI dargestellt. Zum Screening der Patienten wurde nur der BASDAI mit einem Mittelwert von 6,76 erhoben. Zu Therapiebeginn lagen die Werte des BASDAI bei 7,24, BASFI 5,62, BASMI 4,18, CRP 29,55, Night pain VAS 6,55, und des ASspiMRI bei 11,8182. Nach 24 Wochen Therapie war ein Rückgang auf 2,28 des BASDAI, BASFI 2,55, BASMI 3,45, CRP 12,65, Night pain VAS 2,7, und des ASspiMRI auf 4,0909 zu verzeichnen (Abbildung 18).

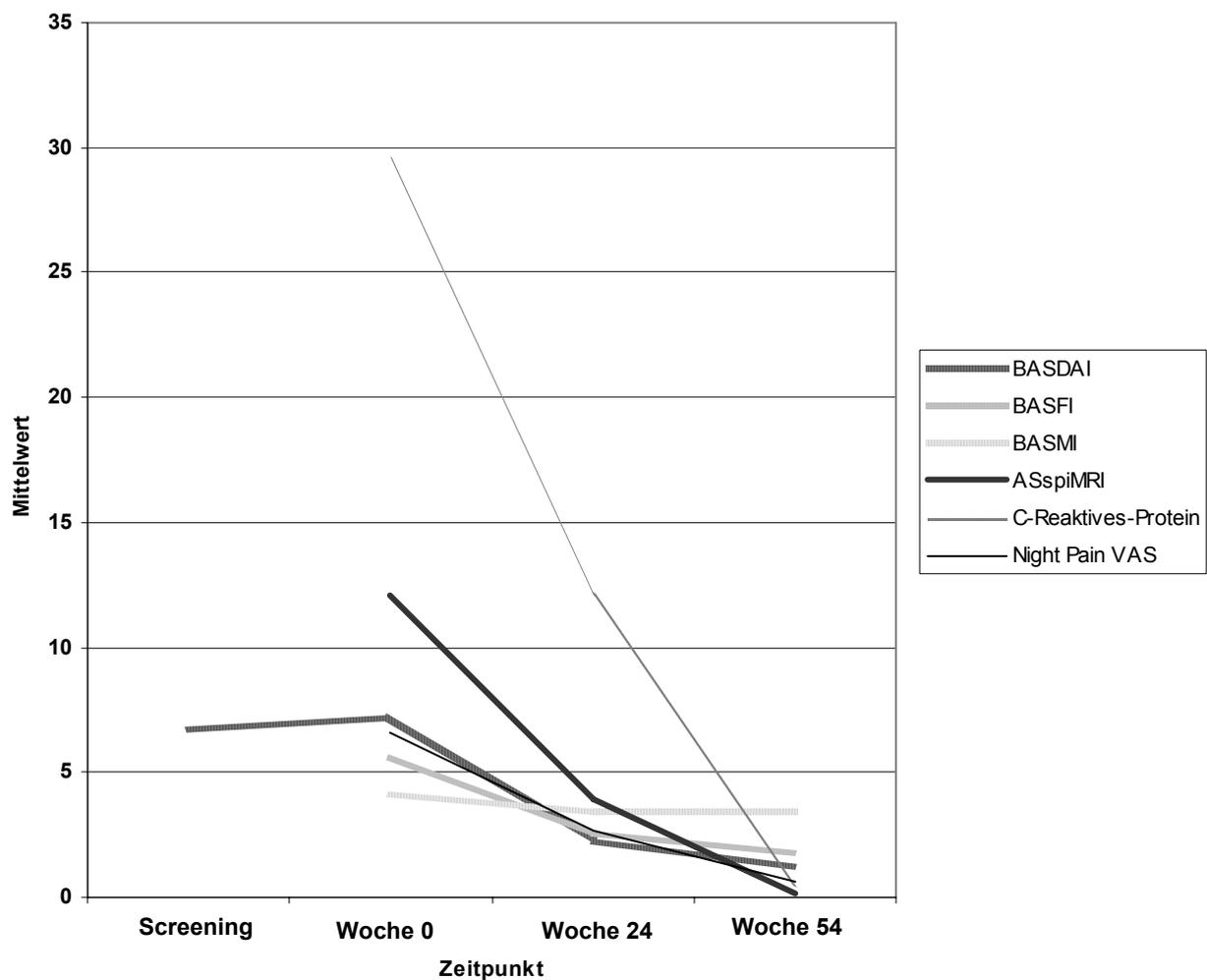


Abbildung 18: Verlauf der klinischen Scores und Parameter in Bezug auf den ASspiMRI

### 4.1.1 BASDAI

Der BASDAI ist im Gegensatz zu den anderen Scores vor Therapie zum Screening der Patienten eingesetzt worden. Vor Therapiebeginn wurde ein Mittelwert von 6,7636 auf der VAS verzeichnet. Dieser stieg auf 7,2364 zu Therapiebeginn und nahm daraufhin auf 2,2818 und 1,2909 in den Therapiewochen 24 und 54 ab.

Weiterhin zeigt Tabelle 22 den Median, Varianz und die Standardabweichung, welche sich im Verlauf genauso verhalten wie der Mittelwert. Das Minimum auf der VAS vor Therapiebeginn war 4,3 und stieg auf 4,9 zum Therapiestart. In Woche 24 (0,4) und 54 (0,3) wurden deutlich kleinere Werte verzeichnet. Das Maximum lag zum Zeitpunkt des Screenings bei 8,9 und nahm zu Therapiestart einen etwas höheren Wert von 9,1 an. Nach 24 Wochen lag der Wert bei 5,5 und zum Ende der Studie bei 2,9.

	BASDAI - Vor Therapie	BASDAI - Therapiebeginn	BASDAI - 24 Therapiewochen	BASDAI - 54 Therapiewochen
<b>Mittelwert</b>	6,7636	7,2364	2,2818	1,2909
<b>Median</b>	6,8000	7,2000	2,0000	1,1000
<b>Standardabweichung</b>	1,48005	1,49952	1,70635	,90935
<b>Varianz</b>	2,191	2,249	2,912	,827
<b>Minimum</b>	4,30	4,90	,40	,30
<b>Maximum</b>	8,90	9,10	5,50	2,90

Tabelle 22: Übersicht des BASDAI

Die statistische Signifikanz für jedes Delta ( $\Delta$ ) wurde mit Hilfe des einseitigen Wilcoxon-Test (Zwei Zeitpunkte zusammen) und dem Friedmann Test (Alle drei Zeitpunkte auf einmal) berechnet (Tabelle 23). Das Ergebnis beinhaltet nicht die Werte der Placebopatienten. Die Verbesserung des Scores zeigte eine hohe Signifikanz zwischen Woche 54 und 0 ( $=\Delta_{54-0}$ ;  $p < 0,001$ ) und zwischen Woche 24 und 0 ( $=\Delta_{24-0}$ ;  $p < 0,001$ ). Zwischen den Wochen 54 und 24 bestand keine Signifikanz ( $=\Delta_{54-24}$ ;  $p < 0,065$ ). Bei Berechnung mit allen 3 Zeitpunkten zeigte sich eine hohe Signifikanz.

	Woche 24		Woche 54				Friedmann
	$\Delta_{24-0}$ [%]	$p^*$	$\Delta_{54-24}$ [%]	$p^*$	$\Delta_{54-0}$ [%]	$p^*$	$p^{**}$
<b>BASDAI</b>	68,1	<0,001	43,5	<0,065	81,9	<0,001	<0,001

\* exakte Signifikanz (1-seitig) Wilcoxon Test

\*\* exakte Signifikanz Friedmann Test

Tabelle 23: Wilcoxon- und Friedmann Test der Zeitpunkte untereinander

### 4.1.2 BASFI

Der Verlauf des BASFI lehnt sich an den des BASDAI an. Der Mittelwert lag zu Therapiebeginn bei 5,6182, nahm dann auf 2,5545 in Woche 24 ab, und lag bei Studienende bei 1,8409. Das Minimum auf der VAS wurde zu Therapiestart bei 4,1 markiert. Nach 24 Therapiewochen lag der Wert bei 0,3 und nach Woche 54 bei 0,05. Der maximale Wert zu Therapiestart lag bei 7,3 und nahm nach 24 Wochen auf 5,6 sowie nach 54 Wochen auf 3,6 ab (Tabelle 24).

	BASFI – Therapiebeginn	BASFI - 24 Therapiewochen	BASFI - 54 Therapiewochen
Mittelwert	5,6182	2,5545	1,8409
Median	5,5000	2,3000	1,6000
Standardabweichung	1,13826	1,62257	1,06132
Varianz	1,296	2,633	1,126
Minimum	4,10	,30	,05
Maximum	7,30	5,60	3,60

Tabelle 24: Übersicht BASFI

Im Wilcoxon Test (Tabelle 25) zeigte sich eine hohe Signifikanz zwischen den Wochen 24-0 ( $=\Delta_{24-0}$ ;  $p < 0,001$ ) und Woche 54 und 0 ( $=\Delta_{54-0}$ ;  $p < 0,001$ ). Im Gegensatz dazu war die Signifikanz zwischen den Wochen 54 und 24 geringer ( $=\Delta_{54-24}$ ;  $p < 0,022$ ). Das Ergebnis beinhaltet nicht die Werte der Placebopatienten.

	Woche 24		Woche 54				Friedmann
	$\Delta_{24-0}$ [%]	$p^*$	$\Delta_{54-24}$ [%]	$p^*$	$\Delta_{54-0}$ [%]	$p^*$	$p^{**}$
<b>BASFI</b>	53,6	<0,001	30,8	<0,022	67,9	<0,001	<0,001

\* exakte Signifikanz (1-seitig) Wilcoxon Test

\*\* exakte Signifikanz Friedmann Test

Tabelle 25: Wilcoxon- und Friedmann Test der Zeitpunkte untereinander

### 4.1.3 BASMI

Der Mittelwert des BASMI lag zu Therapiebeginn bei 4,1 und in Woche 24 und 54 jeweils bei 3,4545. Das Minimum lag zu jedem Zeitpunkt bei 1. Das Maximum in diesem Test lag zu Therapiebeginn bei 7,0 und in den beiden folgenden Zeitpunkten bei 6,0 (Tabelle 26).

	BASMI – Therapiebeginn	BASMI - 24 Therapie-wochen	BASMI - 54 Therapie-wochen
Mittelwert	4,1818	3,4545	3,4545
Median	5,0000	4,0000	4,0000
Standardabweichung	1,88776	1,96792	1,96792
Varianz	3,564	3,873	3,873
Minimum	1,00	1,00	1,00
Maximum	7,00	6,00	6,00

Tabelle 26: Übersicht des BASMI

Im Gegensatz zu den anderen klinischen Scores zeigte der BASMI nur eine leichte Besserung und statistisch keine Signifikanz ( $p^{**} < 0,167$ ). Das Ergebnis beinhaltet nicht die Werte der Placebopatienten.

	Woche 24		Woche 54				Friedmann
	$\Delta_{24-0}$ [%]	$p^*$	$\Delta_{54-24}$ [%]	$p^*$	$\Delta_{54-0}$ [%]	$p^*$	$p^{**}$
<b>BASMI</b>	16,7	<0,063	0,0	<1,000	16,7	<0,063	<0,167

\* exakte Signifikanz (1-seitig) Wilcoxon Test

\*\* exakte Signifikanz Friedmann Test

Tabelle 27: Wilcoxon- und Friedmann Test der Zeitpunkte untereinander

#### 4.1.4 Night Pain VAS

Der Mittelwert des Night Pain VAS lag zu Therapiebeginn bei 6,5545, nahm dann auf 2,7 in Woche 24 ab und lag bei Studienende bei 0,4. Das Minimum auf der VAS wurde zu Therapiestart bei 0,6 markiert. Nach 24 Therapiewochen lag der Wert bei 0,4 und nach Woche 54 bei 0. Der maximale Wert zu Therapiestart lag bei 9,7 und nahm nach 24 Wochen auf 9,0, nach 54 Wochen auf 2,4 ab (Tabelle 28).

	Night-Pain – Therapiebeginn	Night-Pain - 24 Therapie-wochen	Night-Pain - 54 Therapie-wochen
Mittelwert	6,5545	2,7000	,6182
Median	7,6000	1,2000	,4000
Standardabweichung	2,93577	2,94584	,72224
Varianz	8,619	8,678	,522
Minimum	,60	,40	,00
Maximum	9,70	9,00	2,40

Tabelle 28: Übersicht des Night-Pain VAS

Der Wilcoxon Test (Tabelle 29) zeigte eine schwache Signifikanz zwischen den Wochen 24-0(= $\Delta_{24-0}$ ;  $p < 0,016$ ) und 54-24 (= $\Delta_{54-24}$ ;  $p < 0,008$ ). Zwischen Therapiestart und Woche 54 bestand eine hohe Signifikanz (= $\Delta_{54-0}$ ;  $p < 0,001$ ), was auch das Ergebniss des Friedmann Tests ( $< 0,001$ ) wiedergibt.

	Woche 24		Woche 54				Friedmann
	$\Delta_{24-0}$ [%]	$p^*$	$\Delta_{54-24}$ [%]	$p^*$	$\Delta_{54-0}$ [%]	$p^*$	$p^{**}$
<b>Night Pain VAS</b>	59,1	<0,016	77,8	<0,008	90,9	<0,001	<0,001

\* exakte Signifikanz (1-seitig) Wilcoxon Test

\*\* exakte Signifikanz Friedmann Test

**Tabelle 29: Wilcoxon- und Friedmann Test der Zeitpunkte untereinander**

#### 4.1.5 C-reaktives Protein

Das CRP hatte zu Beginn der Studie einen Mittelwert von 29,55 und fiel dann nach 24 Wochen auf 12,5, zuletzt auf 0,45. Das Maximum lag in Woche 0 bei 99 und in Woche 24 bei 106. Zu Studienende war nur noch ein Maximum von 31,3 zu finden. Das Minimum fiel von 8 in Woche 0 auf 0,1 in den beiden letzten Zeitpunkten.

	CRP Woche 0	CRP Woche 24	CRP Woche 54
<b>Mittelwert</b>	29,55	12,5	0,45
<b>Median</b>	20	,78	,28
<b>Standardabweichung</b>	25,57485	31,77331	9,31056
<b>Varianz</b>	654,07	1004,59	0,165
<b>Minimum</b>	8	0,1	0,1
<b>Maximum</b>	99	106	31,3

**Tabelle 30: Übersicht des C-reaktiven Proteins**

Im Wilcoxon Test stellte sich eine hohe Signifikanz zwischen den Zeitpunkten 54-24 (= $\Delta_{54-24}$ ;  $p < 0,001$ ) und 54-0 (= $\Delta_{54-0}$ ;  $p < 0,001$ ) dar. Der Unterschied in den Wochen 24 und 0 war weniger signifikant (= $\Delta_{24-0}$ ;  $p < 0,021$ ).

Der Friedmann Test zeigte eine hohe Signifikanz zwischen allen Zeitpunkten ( $p < 0,001$ ). Das Ergebnis beinhaltet nicht die Werte der Placebopatienten (Tabelle 31).

	Woche 24		Woche 54				Friedmann
	$\Delta$ 24-0 [%]	p*	$\Delta$ 54-24 [%]	p*	$\Delta$ 54-0 [%]	p*	p**
<b>CRP</b>	59.0	<0.021	95.9	<0.001	98.3	<0.001	<0.001

\* exakte Signifikanz (1-seitig) Wilcoxon Test

\*\* exakte Signifikanz Friedmann Test

Tabelle 31: Wilcoxon- und Friedmann Test der Zeitpunkte untereinander

#### 4.1.6 Korrelationen der klinischen Scores

In den nachfolgenden Tabellen sind die Korrelationen der klinischen Parameter zu den drei Zeitpunkten dargestellt (Tabelle 32). Zu Beginn der Studie konnte keine Korrelation zwischen den Scores und dem CRP hergestellt werden. Nach 24 Therapiewochen korreliert der BASDAI mit dem BASFI ( $r=0,747$ ) und mit dem Night Pain VAS ( $r=0,905$ ). Des Weiteren stellte sich eine Korrelation zwischen dem CRP Wert und dem BASDAI ( $r=0,696$ ), BASFI ( $r=0,642$ ) und Night Pain VAS ( $r=0,749$ ) heraus. Nach 54 Wochen Therapie korreliert der BASDAI mit dem Night Pain VAS ( $r=0,65$ ) und der BASFI mit dem BASMI ( $r=0,656$ ).

		BASDAI – Woche 0	BASFI - Woche 0	Night-Pain - Woche 0	BASMI - Woche 0
<b>BASDAI – Woche 0</b>	Korrelation nach Pearson	1	,541	,392	-,402
	Signifikanz (2-seitig)		,086	,233	,221
<b>BASFI - Woche 0</b>	Korrelation nach Pearson	,541	1	,370	,022
	Signifikanz (2-seitig)	,086		,262	,950
<b>Night-Pain - Woche 0</b>	Korrelation nach Pearson	,392	,370	1	-,426
	Signifikanz (2-seitig)	,233	,262		,191
<b>BASMI - Woche 0</b>	Korrelation nach Pearson	-,402	,022	-,426	1
	Signifikanz (2-seitig)	,221	,950	,191	
<b>CRP - Woche 0</b>	Korrelation nach Pearson	,116	-,100	,012	,277
	Signifikanz (2-seitig)	,735	,770	,973	,409

		BASDAI - 24 Woche	BASFI - 24 Woche	Night-Pain - 24 Woche	BASMI - 24 Woche
<b>BASDAI - 24 Woche</b>	Korrelation nach Pearson	1	,747(**)	,905(**)	,038
	Signifikanz (2-seitig)		,008	,000	,911
<b>BASFI - 24 Woche</b>	Korrelation nach Pearson	,747(**)	1	,709(*)	,292
	Signifikanz (2-seitig)	,008		,014	,383
<b>Night-Pain - 24 Woche</b>	Korrelation nach Pearson	,905(**)	,709(*)	1	-,040
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,014		,908
<b>BASMI - 24 Woche</b>	Korrelation nach Pearson	,038	,292	-,040	1
	Signifikanz (2-seitig)	,911	,383	,908	
<b>CRP - 24 Woche</b>	Korrelation nach Pearson	,696(*)	,642(*)	,794(**)	-,374
	Signifikanz (2-seitig)	,017	,033	,004	,258

		BASDAI - 54 Woche	BASFI - 54 Woche	Night-Pain - 54 Woche	BASMI - 54 Woche
<b>BASDAI - 54 Woche</b>	Korrelation nach Pearson	1	,322	,650(*)	-,271
	Signifikanz (2-seitig)		,334	,030	,420
<b>BASFI - 54 Woche</b>	Korrelation nach Pearson	,322	1	-,028	,656(*)
	Signifikanz (2-seitig)	,334		,934	,028
<b>Night-Pain - 54 Woche</b>	Korrelation nach Pearson	,650(*)	-,028	1	-,274
	Signifikanz (2-seitig)	,030	,934		,415
<b>BASMI - 54 Woche</b>	Korrelation nach Pearson	-,271	,656(*)	-,274	1
	Signifikanz (2-seitig)	,420	,028	,415	
<b>CRP - 54 Woche</b>	Korrelation nach Pearson	-,325	,175	-,284	,260
	Signifikanz (2-seitig)	,330	,607	,398	,439

Tabelle 32: Korrelationen der klinischen Scores in Woche 0, 24 und 54

## 4.2 MRT Befundmorphologie

### 4.2.1 Spondylitis (Romanus Läsion) im Verlauf der Therapie

Die Spondylitis zeigte sich bei den Patienten sowohl an der Vorderkante der Wirbelkörper als auch an den Hinterkanten. Oft waren es zwei gegenüberliegende Wirbelkörperkanten, die entzündlich verändert waren.

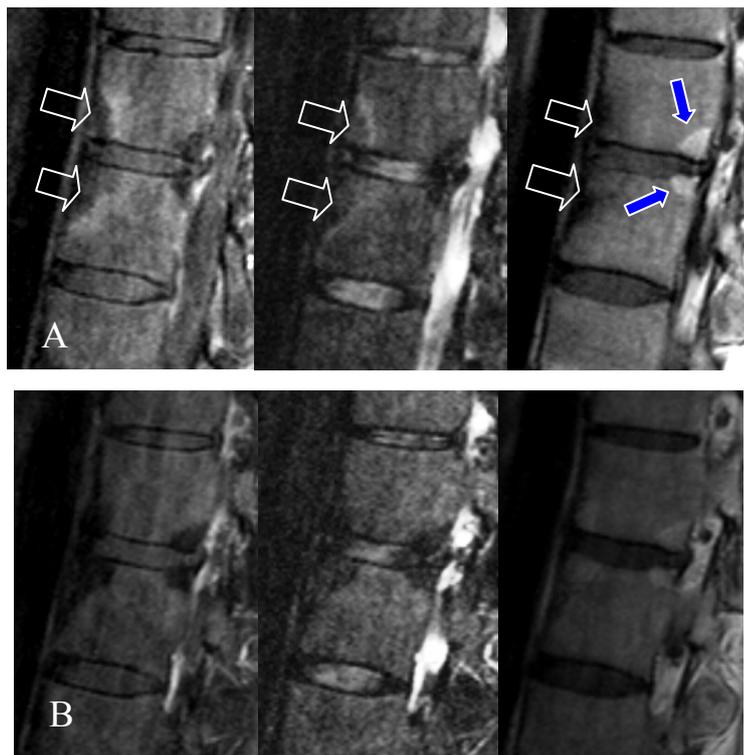
In Abbildung 19 ist der Verlauf einer Spondylitis anterior (Romanus Läsion) dargestellt. Die Wirbelkörpervorderkanten sind vor Therapie erosiv verändert und nehmen am Rand Kontrastmittel auf. In der STIR-Sequenz ist das Ödem an der gleichen Stelle erkennbar. In der nativen T1-Sequenz stellen sich diese entzündlichen Läsionen hypointens dar. Die Wirbelkörperhinterkanten zeigen hier

hypointense Areale ohne Kontrastmittelaufnahme. In der nativen T1-Sequenz stellen sich diese Areale hyperintens dar.

Nach einem Jahr antientzündlicher Therapie ist an den Vorderkanten keine Kontrastmittelaufnahme oder Ödem mehr zu sehen. In der nativen T1-Sequenz fällt auf, dass sich diese Regionen nun hyperintens darstellen. Die Morphologie erscheint jetzt gleich der Läsionen an den Hinterkanten, die sich im Verlauf der Therapie nicht verändert haben.

In der Abb. 20 ist der Verlauf einer kleineren nichterosiven Läsion gezeigt. Man erkennt deutlich die Kontrastmittelaufnahme und das Ödem in den Vorderkanten der beiden Wirbelkörper. In der nativen T1-Sequenz ist eine leichte Hyperintensität des Areal zu erkennen.

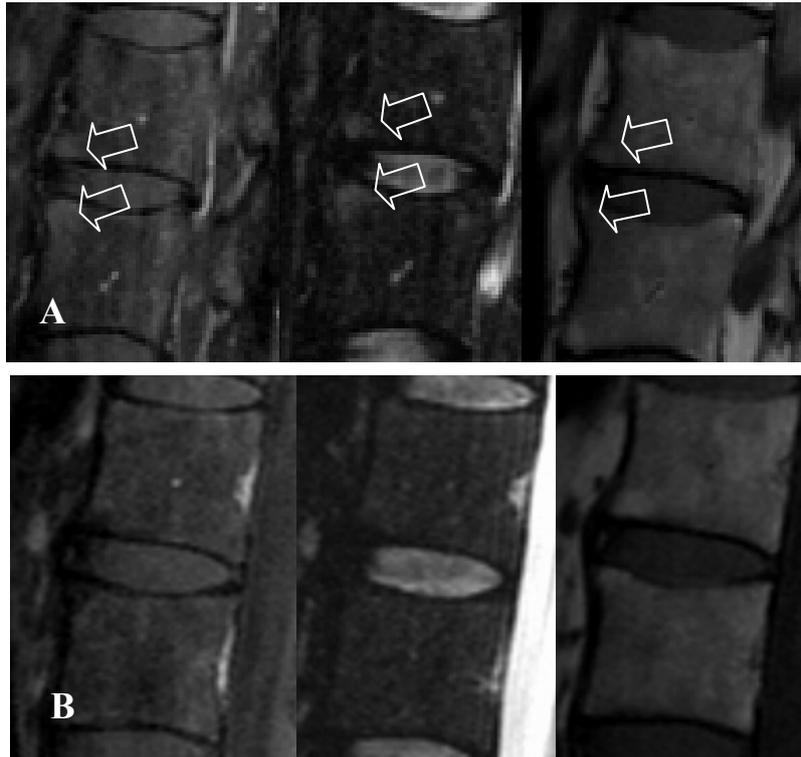
Nach einem Jahr antientzündlicher Therapie ist in diesen Arealen keine Kontrastmittelaufnahme oder kein Ödem mehr zu erkennen. In der nativen T1-Sequenz nimmt die Hyperintensität zu.



**Abbildung 19: Verlauf einer Romanus Läsion**

**A:** Vor Therapiebeginn. **T<sub>1</sub> fettunterdrückt nach KM und STIR:** Fokal destruktives Areal entlang des anterioren Randes des diskovertebralen Gelenkes an Ober- und Unterkante. Die Läsion zeigt nur noch im Randbereich eine Kontrastmittel-Aufnahme und ein Ödem. An den Hintekanten der gleichen Wirbelkörper sind hypointense Areale zu erkennen. **T<sub>1</sub> nativ:** Die Läsionen an den Vorderkanten stellen sich hypointens dar. An den Hinterkanten sind hyperintense Areale zu erkennen.

**B:** Nach 1 Jahr Therapie. **T<sub>1</sub> fettunterdrückt nach KM und STIR:** An der vorher aktiven Läsion ist nun keine Floridität mehr zu erkennen und die Läsionen stellen sich hypointens dar. **T<sub>1</sub> nativ:** Die Läsionen an den Vorderkanten sind nun hyperintens und sind vergleichbar mit denen an den Hinterkanten



**Abbildung 20: Verlauf einer Romanus Läsion**

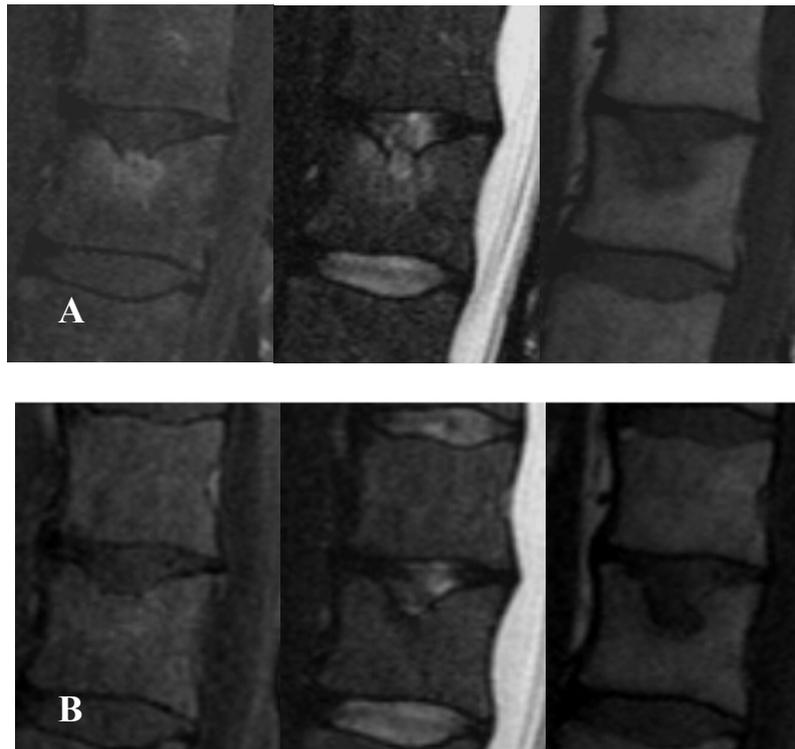
**A:** Vor Therapiebeginn. **T1 fettunterdrückt nach KM und STIR:** An den Vorderkanten sind nichterosive entzündliche Läsionen mit Ödem zu erkennen. **T<sub>1</sub> nativ:** In dieser Sequenz stellen sich diese Areale hyperintens dar.

**B:** Nach 1 Jahr Therapie: **T1 fettunterdrückt nach KM und STIR:** Die vorher kontrastmittelaufnehmenden Läsionen sind nun hypointens ohne Ödem. **T<sub>1</sub> nativ:** Die Läsionen stellen sich nun deutlich hyperintens dar.

#### **4.2.2 Diskovertebrale Läsion im Verlauf der Therapie**

In Abb. 21 sieht man eine zentrale diskovertebrale Läsion Typ 1 nach Cawley. Vor Therapiebeginn zeigt sich eine deutliche Kontrastmittelaufnahme, sowie ein begleitendes Ödem im gesamten Bereich des erosiven Prozesses. In der nativen T1-Sequenz stellt sich der Rand der Erosion hypointens dar.

Nach einem Jahr antientzündlicher Therapie ist keine Floridität der Läsion mehr zu erkennen. In der Kontrastmittel Sequenz ist keine Aufnahme mehr zu erkennen und in der STIR Sequenz ist das Ödem nicht mehr nachweisbar. In der nativen T1-Sequenz ist der Rand der Erosion nun scharf abgrenzbar. Am Ausmaß der Erosion hat sich unter Therapie nichts verändert.



**Abbildung 21: Diskovertebrale Läsion im Verlauf**

**A.** Vor Therapiebeginn. **T1 fettunterdrückt nach KM und STIR:** Entzündlich erosive Läsion, die den gesamten diskovertebralen Raum betrifft mit Kontrastmittelaufnahme und begleitendem Ödem. **T1 nativ:** Der Rand des erosiven Prozesses stellt sich hypointens dar.

**B.** Nach 1 Jahr Therapie: **T1 fettunterdrückt nach KM und STIR:** Die Läsion nimmt kein Kontrastmittel mehr auf, und hat auch kein Ödem mehr. **T1 nativ:** Der Rand der Erosion stellt sich nun schärfer dar.

#### **4.2.3 Manifestationen außerhalb der vertebrealen Einheit**

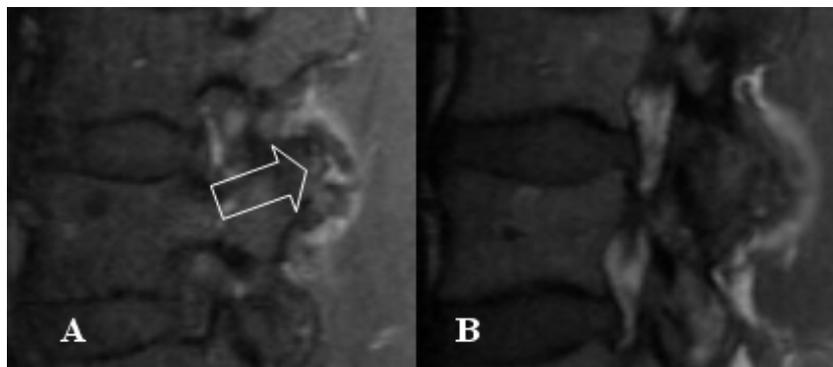
Die häufigsten entzündlichen Läsionen außerhalb der Wirbelkörper waren in den Regionen der kleinen Zwischenwirbelgelenke und den Dornfortsätzen zu sehen.

In Abb. 22 ist ein entzündlich affiziertes kleines Zwischenwirbelgelenk gezeigt. In der Kontrastmittelsequenz ist eine Anreicherung entlang des Gelenks zu sehen. In der STIR-Sequenz ist an der gleichen Stelle ein begleitendes Ödem zu sehen.

In Abb. 23 sind drei entzündlich veränderte Dornfortsätze vor Beginn der Therapie zu sehen. In der Kontrastmittelsequenz erkennt man, dass die Dornfortsätze von LWK 1-3 eine deutliche Kontrastmittelaufnahme zeigen. In der STIR-Sequenz sind in den gleichen Dornfortsätzen leichte hyperintense Areale zu sehen, die ein begleitendes

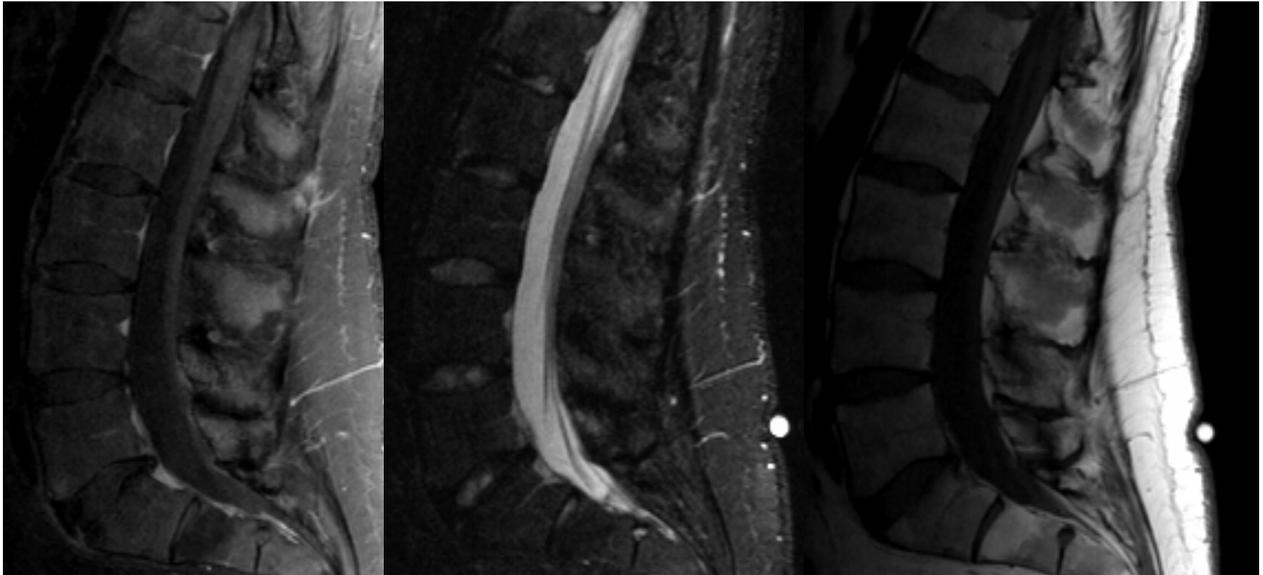
Ödem zeigen. In der nativen T1-Sequenz sind die Areale, die in der Kontrastmittelsequenz angereichert haben, hypointens dargestellt.

In Abb. 24 ist der Befall eines Dornfortsatzes des Patienten KHO vor Therapie zu sehen. Außer dieser Läsion hatte der Patient keine anderen entzündlichen Veränderungen. In der Kontrastmittelsequenz ist eine Anreicherung im Bereich des 2. Brustwirbels zu erkennen. Das dorsal angrenzende Bindegewebe zeigt ebenfalls eine Kontrastmittelaufnahme. In der STIR Sequenz ist ein begleitendes Ödem im Dornfortsatz zu erkennen. Das Bindegewebe ist in dieser Sequenz nicht stark kontrastreich. In der nativen T1 Sequenz ist das Areal nicht deutlich verändert.



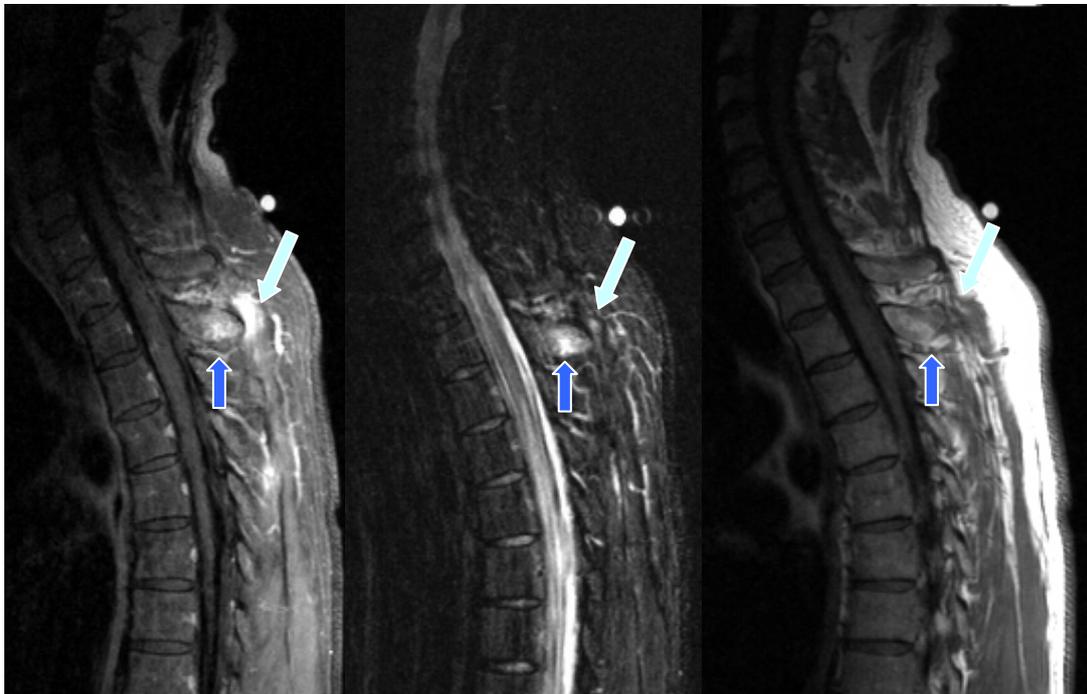
**Abbildung 22: Kleines Zwischenwirbelgelenk**

Befund vor Therapiebeginn. **A:** T1 fettunterdrückt nach KM: Entlang des kleinen Zwischenwirbelgelenks ist eine Kontrastmittelanreicherung zu sehen (transparenter Pfeil). **B:** STIR: In dieser Sequenz ist das begleitende Ödem zu sehen.



**Abbildung 23: Affektion der Dornfortsätze**

Vor Beginn der Therapie. **T1 fettunterdrückt nach KM und STIR:** Kontrastmittelaufnahme im Bereich von 3 Dornfortsätzen (L1 bis L3) und begleitendes Ödem. **T1 nativ:** Die entzündlichen Läsionen stellen sich hier hypointens dar.

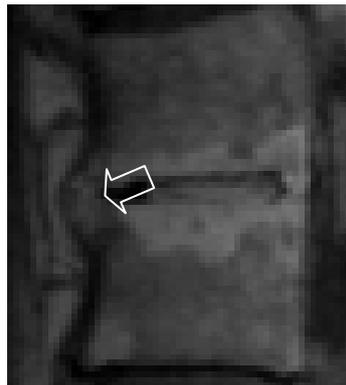


**Abbildung 24: Patient KHO vor Therapiebeginn in Woche 0.**

**T1 fettunterdrückt nach KM und STIR:** Der Dornfortsatz zeigt eine deutliche Kontrastmittelaufnahme (dunkler Pfeil) und eine begleitende Weichteil-Schwellung (heller Pfeil). **T1 nativ:** In dieser Sequenz ist keine deutliche Veränderung des Dornfortsatzes zu erkennen.

#### 4.2.4 Syndesmophyten

In der Abb. 25 ist ein Syndesmophyt entlang des vorderen Längsbandes zu erkennen. Diese knöchernen Prozesse waren unter Therapie nicht rückläufig. Diese Veränderungen, die in einem fortgeschrittenen Stadium der Spondylitis ankylosans vorkommen, waren nur bei einem Patienten zu sehen (N-G). Neben dem Syndesmophyten erkennt man eine extensive, diskovertebrale Läsion Typ 3.



**Abbildung 25: Syndesmophyt**

**T1 nativ:** Syndesmophyt an der Vorderkante der Wirbelkörper. Des Weiteren erkennt man eine alte Läsion an der unteren Vorderkante und eine extensive diskovertebrale Läsion (Anderson Läsion Typ 3).

#### 4.2.5 Verlaufsbeobachtung am Beispiel des Patienten N-G

Unter der Therapie mit Infliximab nahm bei allen Patienten das Ausmaß entzündlicher Läsionen deutlich ab. Als Beispiel für den typischen Verlauf unter Therapie dient Patient N-G (Abb. 26). Vor Beginn der Therapie waren viele Läsionen innerhalb und außerhalb der vertebralen Einheit festzustellen. Die Floridität der Läsionen ist sehr gut in der STIR und der T1 fettunterdrückten KM-Sequenz zu erkennen. Diese Veränderungen stellen sich in der nativen T1-Sequenz hypointens dar. Je mehr nun die Floridität in der STIR und der T1-fettunterdrückten KM-Sequenz abnimmt, desto heller stellt sich diese in der T1-Sequenz dar.

Wie bei Patient N-G zu sehen, nahm das KM-Enhancement unter Therapie innerhalb eines halben Jahres deutlich ab. Die entsprechenden Areale in der nativen T1-Sequenz nahmen dagegen an Intensität zu.

Nach einem Jahr Therapie zeigen die Läsionen keine Kontrastmittelaufnahme und Floridität mehr. Hier ist deutlich zu erkennen, dass die zu Beginn der Therapie hypointensen Areale in der nativen T1-Sequenz nun hypointens gegenüber dem nicht affizierten Knochen sind.



**Abbildung 26: (a,b,c): MRT Verlauf unter Therapie**

**A.** Patient N-G vor Therapie.

**T-1 nativ:** Viele kleine Läsionen an den Vorder- bzw. Hinterkanten der Wirbelsäule und eine große, den halben Wirbelkörper umfassende Läsion im 2. Sakralwirbel. Diese sind als alte Läsionen, die fettig degeneriert sind, zu werten.

**T-1 fettunterdrückt nach KM und STIR:** Große aktive und viele kleine Läsionen, die sich hier auf die Vorderkanten im Sinne von Romanus-Läsionen beschränken. Eindrucksvoll ist das Übergreifen auf 3 Wirbelkörper entlang des Lig. Longitudinale anterius (BWK 12 bis LWH 2). Der ASSpiMRI-a ergab zu diesem Zeitpunkt einen Wert von 15 bei beiden Beobachtern



**b. Patient N-G nach 24 Wochen Therapie**

**T1 nativ:** Die Läsionen an den Vorder- bzw. Hinterkanten der Wirbelsäule und die große, den halben Wirbelkörper umfassende Läsion im zweiten Sakralwirbel stellen sich unverändert dar.

**T1 fettunterdrückt nach KM und STIR:** Die Floridität der Läsion stellt sich nun nicht mehr in dem Ausmaß wie zu Beginn der Studie dar. Jedoch wurde das Enhancement mit dem ASspiMRI unverändert gewertet. Der ASspiMRI-a ergab zu diesem Zeitpunkt einen Wert von 15 bei beiden Beobachtern.



**c.** Patient N-G nach 1 jähriger Therapie.

**T1 nativ:** Im Vergleich zur Situation vor Therapie erscheint die große Läsion im Bereich von BWK 12 bis LWK 2 hyperintens (fettig degeneriert).

**T1 fettunterdrückt nach KM und STIR:** In diesen Sequenzen ist nun kein Knochenmarksödem oder ein Enhancement festzustellen. Beide Beobachter waren sich einig, dass zu diesem Zeitpunkt keine aktiven Läsionen vorhanden waren.

### 4.3 MRT Auswertungen

#### 4.3.1 Anzahl und Verteilung von Läsionen bewertet mit dem ASspiMRI-a

Bei der Bewertung der Wirbelsäulenauffektion spielte die vertebrale Einheit eine zentrale Rolle. Bei der Auswertung ergab sich der in Abbildung 27 und Tabelle 33 dargestellte prozentuale Befall der vertebralen Einheiten. Die Auffektion der vertebralen Einheiten war unter Therapie stets rückläufig. Am stärksten war der thorakolumbale Übergang befallen, wogegen in der Halswirbelsäule kaum ein Wirbel entzündlich affektiert war. Die am häufigsten betroffenen vertebralen Einheiten waren Th7-Th8 und Th11-Th12, bei denen jeder Patient zu Therapiestart eine nach ASspiMRI-Kriterien definierte Läsion aufwies.

Unter Therapie nahm der Mittelwert von 43,477 zu Therapiestart auf 12,647 und schließlich auf 1,976 ab.

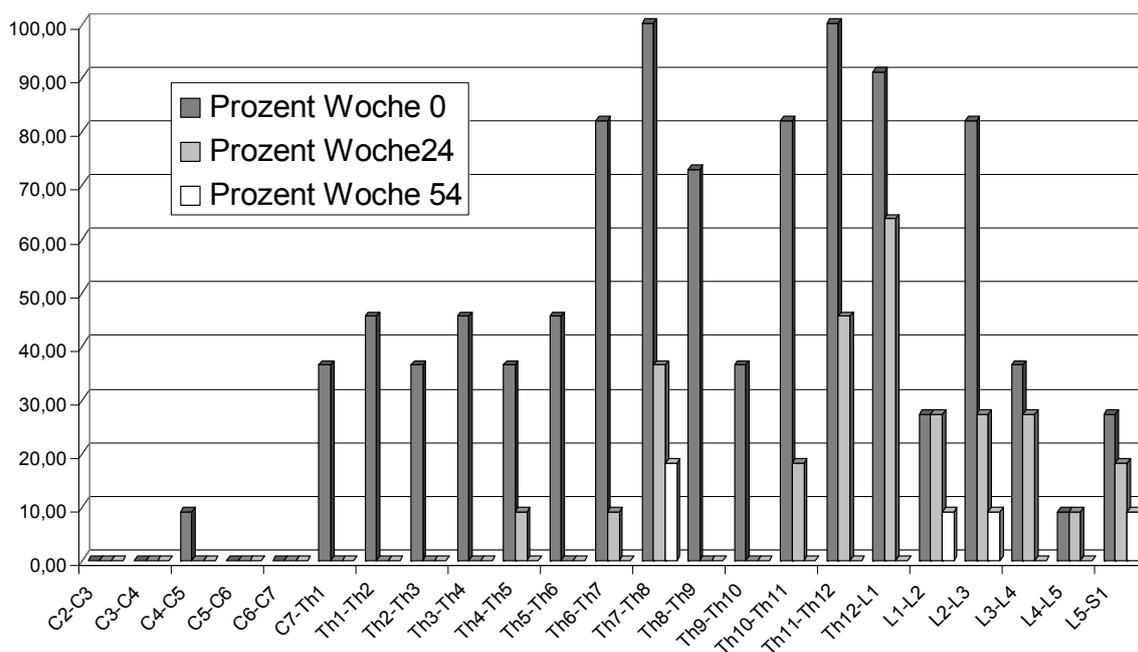


Abbildung 27: Häufigkeit der affektierten vertebralen Einheiten aller Patienten in Prozent.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Woche 0</b>	,00	100,00	43,4770	33,45423
<b>Woche 24</b>	,00	63,64	12,6474	17,70807
<b>Woche 54</b>	,00	18,18	1,9761	4,71257

Tabelle 33: Übersicht der prozentualen Verteilung

Die Anzahl der betroffenen vertebraalen Einheiten pro Patient variierte zu Therapiestart von max. 13 bis mind. 1 Läsion, die mit dem ASspiMRI bewertet werden konnten. Zu diesem Zeitpunkt hatte Patient L-H die meisten (13) und D-L die wenigsten (1) gewerteten Läsionen. Nach 24 Therapiewochen waren nur noch maximal 5 und in Woche 54 nur noch 1 vertebraale Einheit entzündlich verändert. In der Abbildung 28 und

Tabelle 34 ist ersichtlich, dass bei jedem Patienten die Anzahl der betroffenen vertebraalen Einheiten bis zum Studienende stark abnimmt. Dies verdeutlicht auch der Rückgang des Mittelwertes von 5,0 auf 1,45 bis zu 0,227 bei Studienende.

In Woche 0 waren insgesamt 110 Läsionen innerhalb der vertebraalen Einheit entzündlich affektiert. Diese nahmen nach einem halben Jahr Therapie auf 32 und nach 54 Wochen auf 5 ab. Dies entspricht einem Rückgang um 95%.

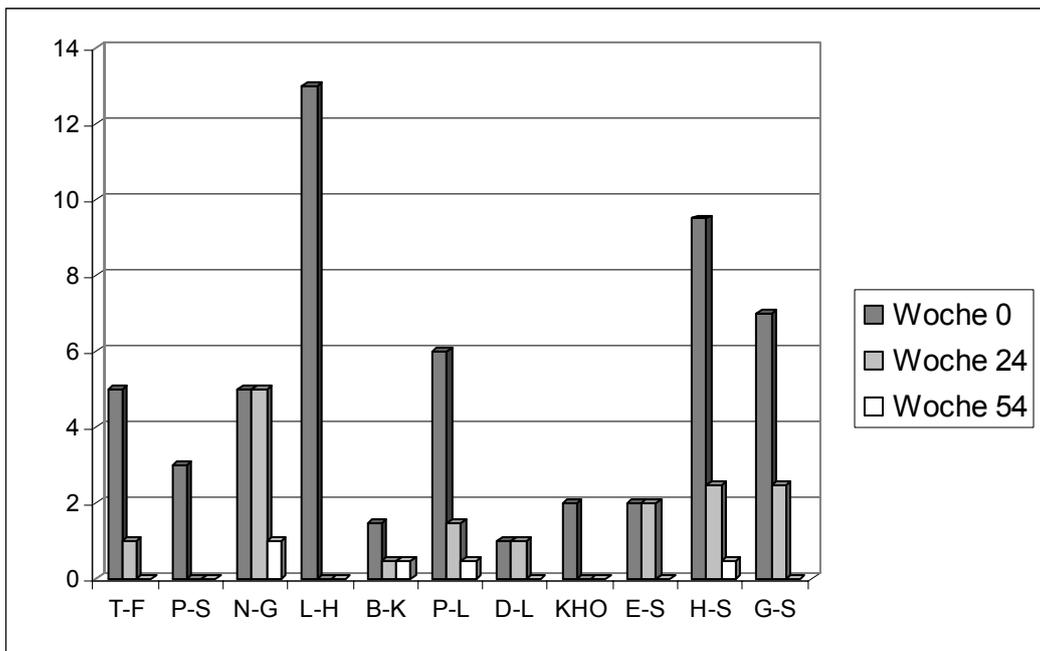


Abbildung 28: Anzahl der Läsionen der vertebraalen Einheit im Verlauf der Therapie

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Woche 0</b>	1,00	13,00	5,0000	3,73497
<b>Woche 24</b>	,00	5,00	1,4545	1,50756
<b>Woche 54</b>	,00	1,00	,2273	,34378

Tabelle 34: Übersicht der Anzahl der Läsionen der vertebraalen Einheiten

Die Korrelation zwischen den Auswertern bezüglich der Anzahl der Läsionen zeigte zu allen drei Zeitpunkten signifikante bzw. hochsignifikante Zusammenhänge (Tabelle 35). Zu Therapiestart ergab sich ein nahezu totaler positiver Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,930. Dieser nahm nach 24 Therapiewochen auf 0,787 und nach Ende der Studie auf 0,452 ab, was einem mittleren positiven Zusammenhang entspricht.

		Auswerter 2 Woche 0	Auswerter 2 Woche 24	Auswerter 2 Woche 54
<b>Auswerter 1 Woche 0</b>	Korrelation nach Pearson	,930(**)	,590(**)	,210
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,003	,337
<b>Auswerter 1 Woche 24</b>	Korrelation nach Pearson	,630(**)	,787(**)	,284
	Signifikanz (2-seitig)	,001	,000	,188
<b>Auswerter 1 Woche 54</b>	Korrelation nach Pearson	,414(*)	,345	,452(*)
	Signifikanz (2-seitig)	,049	,106	,030

Tabelle 35: Korrelation der Auswerter bezüglich der Anzahl der Läsionen

#### 4.3.2 Leistungsverhalten und Reliabilität des ASspiMRI-a

Die deskriptive Statistik der ASspiMRI Auswertung wurde anhand der Mittelwerte beider Auswerter angefertigt (Tabelle 36). Zum Therapiestart lag der Mittelwert des ASspiMRI bei 11,8182 wobei das Minimum bei 1 und das Maximum bei 25 lagen. Die Standardabweichung betrug zu Therapiestart 7,93496, die Varianz 62,964 und der Median lag bei 10,8333. In den nächsten 24 Therapiewochen sank der Mittelwert auf 4,0909. In dieser Woche betrug das Minimum 0 und das Maximum 15,5. Die Standardabweichung lag bei 4,94883, die Varianz bei 24,491, und der Median betrug 1,8. Zum Ende der Therapie betrug der Mittelwert 0,1818. Das Minimum lag bei 0 und das Maximum bei 1. Die Standardabweichung betrug zu Therapieende 0,33710, die Varianz 0,114, und der Median lag bei 0,1429.

	ASSPI - Therapiestart	ASSPI - 24 Wochen	ASSPI - 54 Wochen
<b>Minimum</b>	1,00	0,00	0,00
<b>Maximum</b>	25,00	15,50	1,00
<b>Mittelwert</b>	11,8182	4,0909	0,1818
<b>Median</b>	10,8333	1,8000	0,1429
<b>Standardabweichung</b>	7,93496	4,94883	0,33710
<b>Varianz</b>	62,964	24,491	0,114

Tabelle 36: Übersicht des ASspiMRI-a Scores

Die Korrelation zwischen beiden Auswertern ist in Tabelle 37 dargestellt. Zu Therapiebeginn und in Woche 24 ist die Korrelation nach Pearson höchst signifikant. Die Werte lagen bei 0,874 zum Therapiestart und bei 0,927 nach 24 Therapiewochen. Die Korrelation in Woche 54 ergab mit einem Wert von -0,149 keinen Zusammenhang zwischen den Auswertern.

		ASspi Auswerter 2 Therapiestart	ASspi Auswerter 2 Woche 24	ASspi Auswerter 2 Woche 54
<b>ASspi Auswerter 1 Therapiestart</b>	Korrelation nach Pearson	,874(**)	,580	,192
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,061	,571
<b>ASspi Auswerter 1 Woche 24</b>	Korrelation nach Pearson	,315	,927(**)	,765(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,346	,000	,006
<b>ASspi Auswerter 1 Woche 54</b>	Korrelation nach Pearson	,224	-,079	-,149
	Signifikanz (2-seitig)	,508	,818	,662

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 37: Korrelationen des ASspiMRI zwischen den Auswertern

Der Verlauf des ASspiMRI-Wertes ist in Abbildung 29 dargestellt. Zum Therapiestart erhielt Patient H-S den höchsten (26) und D-L den niedrigsten (1) Wert. Im Verlauf der Therapie zeigte sich bei allen Patienten ein deutlicher Rückgang des Scorewertes. Am Ende der Studie hatten bis auf N-G und H-S keine entzündlichen Läsionen mehr. Bei diesen beiden war der Scorewert zu diesem Zeitpunkt mit jeweils mit 1 festgelegt.

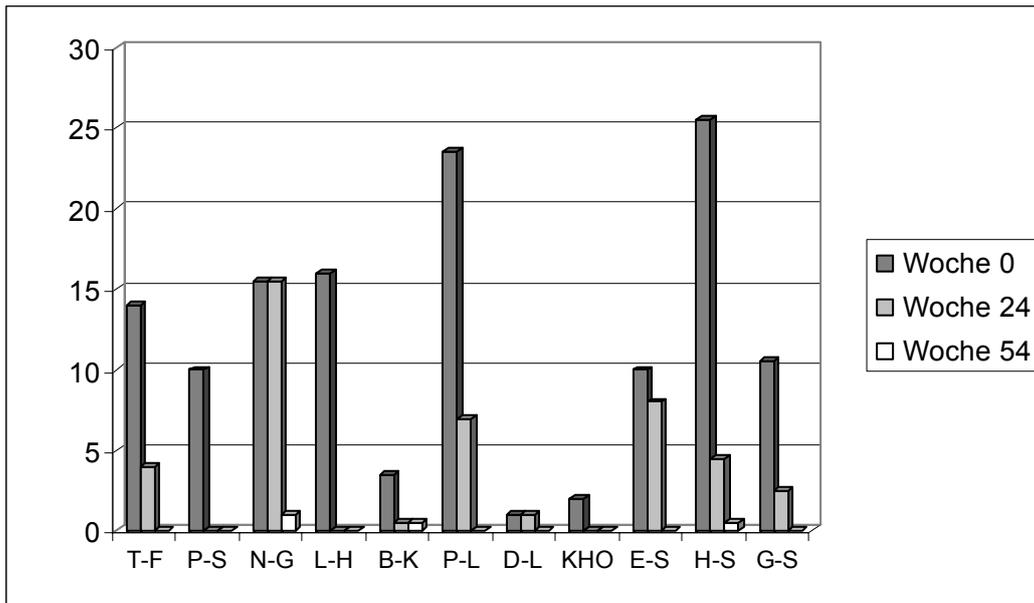


Abbildung 29: Mittelwerte des ASspiMRI pro Patient im Verlauf der Therapie

Als Testverfahren für den ASspiMRI wurde der Wilcoxon-Vorzeichentest (einseitig) und der Friedmann Test (alle drei Zeitpunkte gemeinsam) herangezogen (Tabelle 38). Für die Berechnung wurde der Mittelwert beider Auswerter benutzt. Mit dem Wilcoxon-Test wurden jeweils die Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiewochen untereinander untersucht. In die Ergebnisse sind die Werte der Placebopatienten nicht mit eingegangen. Es zeigte sich eine hohe Signifikanz zwischen Woche 54 und 24 ( $=\Delta_{54-24}$ ;  $p < 0,001$ ) sowie Woche 54 und 0 ( $=\Delta_{54-0}$ ;  $p < 0,001$ ). Zwischen Therapiestart und Woche 24 war die Signifikanz niedriger ( $=\Delta_{24-0}$ ;  $p < 0,021$ ). Der Friedmann-Test zeigt eine hohe Signifikanz zwischen allen drei Zeitpunkten der Studie.

	Woche 24		Woche 54				Friedmann
	$\Delta_{24-0}$ [%]	$p^*$	$\Delta_{54-24}$ [%]	$p^*$	$\Delta_{54-0}$ [%]	$p^*$	$p^{**}$
<b>ASspiMRI-a</b>	59,0	<0,021	95,9	<0,001	98,3	<0,001	<0,001

\* exakte Signifikanz (1-seitig) Wilcoxon Test

\*\* exakte Signifikanz Friedmann Test

Tabelle 38: Wilcoxon- und Friedmann-Test der Zeitpunkte untereinander

Die Korrelation des ASspiMRI mit den klinischen Tests (BASDAI, BASFI, Night-Pain VAS, BASMI, CRP) wurde mit den Mittelwerten der beiden Auswerter berechnet (Tabelle 39). Als Maß diente der Korrelationskoeffizient nach Pearson. In der ersten

Zeile der Tabelle ist der Koeffizient aufgeführt, und die zweite Zeile zeigt das Signifikanzniveau. Zu den drei Zeitpunkten der Studie war keiner der Werte des Pearson Korrelationskoeffizienten unter 0,05. Dies bedeutet, dass die Aussagekraft des Koeffizienten sehr niedrig ist, also keine Signifikanz zwischen den Merkmalen besteht.

		BASDAI	BASFI	Night-Pain	BASMI	CRP
<b>ASspiMRI zu Therapie-Beginn</b>	Korrelation nach Pearson	0,234	0,29	0,079	0,433	0,64
	Signifikanz (2-Seitig)	0,489	0,386	0,816	0,183	0,034
	N	11	11	11	11	11
<b>ASspiMRI nach 24 Therapie-Wochen</b>	Korrelation nach Pearson	0,743	0,542	0,767	0,129	0,381
	Signifikanz (2-Seitig)	0,009	0,085	0,006	0,706	0,248
	N	11	11	11	11	11
<b>ASspiMRI nach 54 Therapie-Wochen</b>	Korrelation nach Pearson	-0,271	0,271	-0,22	0,466	0,805
	Signifikanz (2-Seitig)	0,42	0,421	0,515	0,149	0,003
	N	11	11	11	11	11

**Tabelle 39: Korrelation zu den klinischen Scores**

Des Weiteren wurde eine lineare Regressionsanalyse bezüglich der Korrelation der Veränderungen in den Scores zu den jeweiligen Zeitpunkten des ASspiMRI und des BASDAI durchgeführt (Tabelle 40). In der nachstehenden Tabelle ist ersichtlich, dass nur eine schlechte Korrelation zwischen Woche 24 und 0 ( $r=0,307$ ) bestand. Die Ergebnisse der Veränderungen zwischen Woche 54 und 0 ( $r=0,864$ ) sowie Woche 54 und 24 ( $r=0,607$ ) korrelierten gut.

	$\Delta$ Woche24 – Woche 0			$\Delta$ Woche 54 – Woche 24			$\Delta$ Woche 54 – Woche 0		
	Korrelation koeffizient (r)	Std. error	p	Korrelation koeffizient (r)	Std. error	p	Korrelation koeffizient (r)	Std. error	p
Abhängigkeit ASspiMRI-a vs BASDAI	0,307	6,94	<0,002	0,864	2,52	<0,002	0,607	1,50	<0,002

**Tabelle 40: Regressionsanalyse der Abhängigkeit des ASspiMRI-a gegenüber dem BASDAI**

In der Abbildung 30 sind die Graphen der ICC Analyse dargestellt. Man erkennt eine gute Korrelation zwischen dem klinischen Score und dem ASspiMRI-a zwischen den Wochen 54 und 0, sowie Woche 54 und Woche 24.

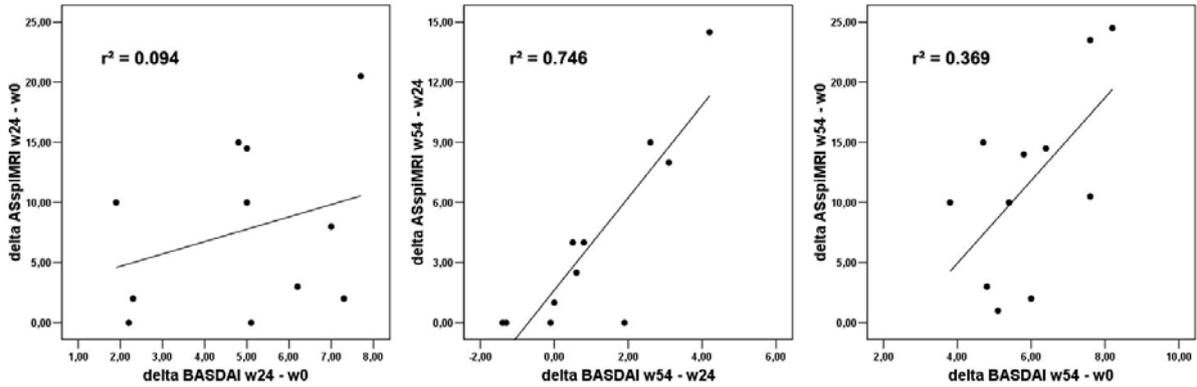


Abbildung 30: ICC Analyse des ASspiMRI-a vs. BASDAI

Die Interobserver- und Intraobserver-Korrelation wurde mit Hilfe des Cronbachs'  $\alpha$  und einer intra class corellation (ICC) Analyse berechnet (Tabelle 41). Es ergaben sich hohe und statistisch höchst signifikante Werte für die Interobserver-Korrelation in Woche 0 und 24 ( $\alpha=0,922$ ,  $p<0,001$  und  $\alpha=0,961$ ,  $p<0,001$ ), aber negative Werte für Woche 54 ( $\alpha=-0,320$ ,  $p<0,001$ ). Gleiche Werte zeigte die Intraobserver-Korrelation mit statistisch höchst signifikanten Werten mit  $\alpha>0,95$  ( $p<0,001$ ) in Woche 0 und Woche 24 und mit  $\alpha>0,75$  in Woche 54 ( $p<0,01$ ). Die Interobserver-Korrelation ist graphisch in Abbildung 31 gezeigt.

	Woche 0		Woche 24		Woche 54	
	Cronbachs' $\alpha$	p	Cronbachs' $\alpha$	p	Cronbachs' $\alpha$	p
<b>Interobserver-Korrelation</b>						
ASspiMRI-a	0,922	<0,001	0,961	<0,001	-0,320	<0,01
<b>Intraobserver-Korrelation</b>						
ASspiMRI-a	0,956	<0,001	0,976	<0,001	0,754	<0,01

Tabelle 41: Interobserver- und Intraobserver-Korrelation des ASspiMRI-a

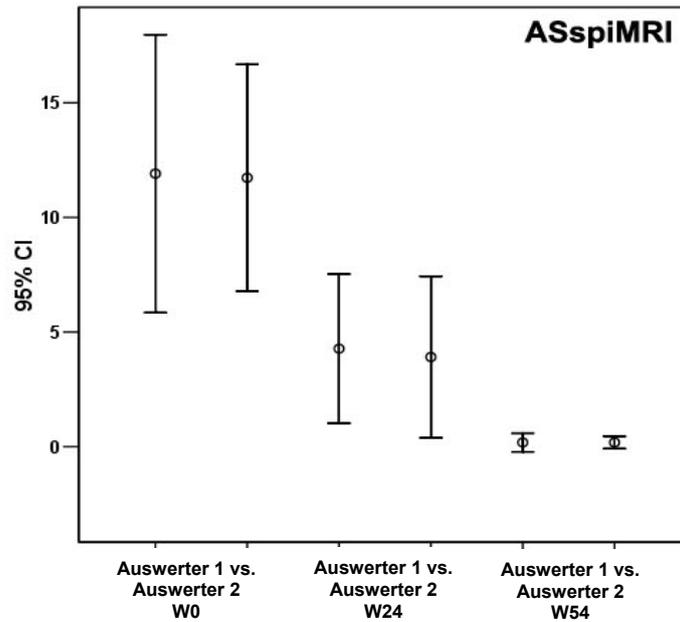


Abbildung 31: Graphische Darstellung der Interobserver- und Intraobserver-Korrelation des ASspiMRIa

### 4.3.3 Paravertebrale Läsionszählung (pVU)

Zur Untersuchung der Bedeutung paravertebral in den Weichteilen lokalisierten Entzündungsherde wurden diese Herde an anatomisch definierten Lokalisationen quantitativ erfasst. Vor allem waren zu Therapiebeginn die Kostovertebralgelenke am stärksten betroffen (32 Läsionen). Des Weiteren zählte man 27 Läsionen der Proc. spinosi und 19 Läsionen im Bereich der kleinen Zwischenwirbelgelenke. Unter Therapie nahm die Anzahl dieser Läsionen deutlich ab, und es waren bis auf 2 Läsionen an den Proc. spinosi keine weiteren extravertebralen Läsionen mehr zu sehen (Abbildung 32).

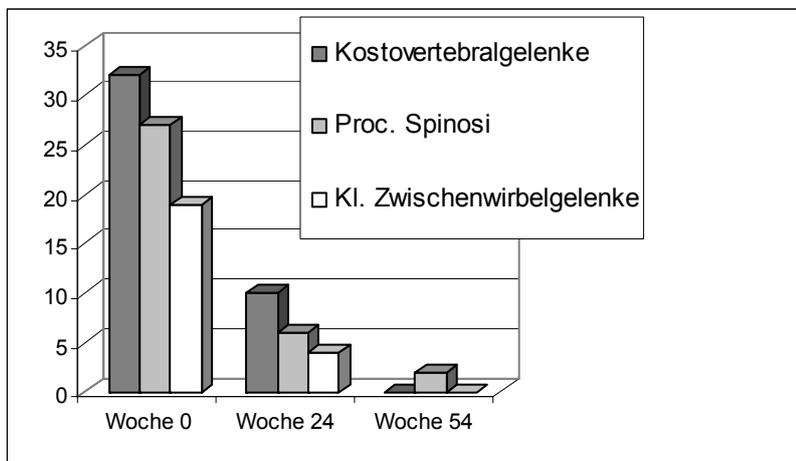


Abbildung 32: Anzahl der extravertebralen Läsionen im Verlauf der Therapie

### 4.3.4 Erweiterung des ASspiMRI-a durch paravertebrale Läsionszählung

In Tabelle 42 sind die Ergebnisse des modifizierten ASspiMRI dargestellt. Der Wert setzt sich aus dem Score-Wert des ASspiMRI, summiert mit der Anzahl der betroffenen extravertebralen Läsionen zusammen (eVU). Bis auf den Patienten D-L ist ein hoher ASspiMRI Score mit einer hohen Anzahl von extravertebralen Läsionen vergesellschaftet. Bei Patient D-L setzt sich der Wert nahezu nur aus der Zählung der extravertebralen Läsionen zusammen (1+14). Im Verlauf erkennt man einen deutlichen Rückgang der Läsionen und des Scores.

Insgesamt waren zu Beginn der Studie 78 Läsionen außerhalb der vertebrealen Einheit zu sehen. Nach einem halben Jahr Therapie nahm die Anzahl auf 20 in Woche 24 und 2 in Woche 54 ab. Dies entspricht einem Rückgang von 97%.

Patient	ASspiMRI+eVU Woche 0	ASspiMRI+eVU Woche 24	ASspiMRI+eVU Woche 54
T-F	25 (14+11)	5 (4+1)	0
P-S	10 (10+0)	0	0
N-G	21,5 (15,5+6)	17,5 (15,5+2)	1 (1+0)
L-H	29 (16+13)	0	0
B-K	7,5 (3+4)	4,5 (0,5+4)	2,5 (0,5+2)
P-L	26,5 (23,5+3)	9 (7+2)	0
D-L	15 (1+14)	9 (1+8)	0
KHO	9 (2+7)	0	0
E-S	12 (10+2)	8 (8+0)	0
H-S	33,5 (25,5+8)	6,5 (4,5+2)	0,5 (0,5+0)
G-S	20,5 (10,5+10)	5,5 (2,5+3)	0

**Tabelle 42: Übersicht der Ergebnisse des ASspiMRI-a+eVU**  
**In Klammern steht die Summe aus ASspiMRI und eVU<sub>count</sub>**

In der Tabelle 43 sind die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse zwischen den Veränderungen der extravertebralen Läsionen (pVU) und des BASDAI dargestellt. Zusätzlich wurden auch die Veränderungen des ASspiMRI unter Summierung mit den Proc. spinosi und der Summe der Läsionen im Vergleich zum BASDAI verglichen. Bei den Veränderungen der extravertebralen Läsionen in Korrelation zum BASDAI ergaben sich nur bei der summierten Zählung und den Proc. spinosi statistisch signifikante Ergebnisse. Es zeigte sich eine deutliche Zunahme des Korrelationskoeffizienten zwischen ASspiMRI und BASDAI nach Summierung des ASspiMRI mit der Anzahl der Proc. spinosi auf 0,446 und einem  $p < 0,002$ . Zu

vergleichen ist dieser Wert mit dem Korrelationskoeffizienten des nicht modifizierten ASspiMRI, der nur 0,307 ergab.

	Δ Woche 24 – Woche 0			Δ Woche 54 – Woche 24			Δ Woche 54 – Woche 0		
	Korrelationskoeffizient (r)	Std. error	p	Korrelationskoeffizient (r)	Std. error	p	Korrelationskoeffizient (r)	Std. error	p
<b>Isolierte Betrachtung der Läsionen</b>									
eVU <sub>count</sub> vs BASDAI	0,364	3,21	<0,016	0,204	2,45	<0,002	0,146	1,13	<0,002
eVU <sub>Proc.spinosi</sub> vs BASDAI	0,534	1,82	<0,002	0,400	0,78	<0,004	0,431	0,49	<0,008
eVU <sub>small int.vert.joints</sub> vs BASDAI	0,129	2,35	<0,023	0,124	0,97	<0,008	0,098	0,58	<0,016
eVU <sub>costoverteb. joints</sub> vs BASDAI	0,046	2,20	<0,034	0,116	1,12	<0,016	0,151	0,832	<0,016
<b>Modifikation des ASspiMRI mit Summierung der eVU</b>									
(ASspiMRI + eVU <sub>count</sub> ) vs BASDAI	0,398	8,73	<0,016	0,717	3,71	<0,008	0,612	1,69	<0,016
(ASspiMRI + eVU <sub>Proc.spinosi</sub> ) vs BASDAI	<b>0,446</b>	6,79	<0,002	<b>0,811</b>	<b>2,87</b>	<b>&lt;0,002</b>	<b>0,705</b>	<b>1,39</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zielkorrelation (Referenz)</b>									
Reference ASspiMRI-a vs BASDAI	0,307	6,94	<0,002	0,864	2,52	<0,002	0,607	1,50	<0,002

Tabelle 43: Lineare Regressionsanalyse der extravertebralen Läsionen und des ASspiMRI

Nach Erweiterung des ASspiMRI-a mit der extravertebralen Läsionszählung zeigte sich eine Erhöhung der Korrelation zwischen den Veränderungen des ASspiMRI-a+eVU und des BASDAI im Vergleich zum Original-Score. Zwischen den Wochen 54 und 24 zeigte sich im Vergleich keine wesentliche Änderung, aber zwischen den Wochen 24 und 0 (r=0,446; p<0.002) sowie zwischen den Wochen 54 und 0 (r=0,705; p<0,001) zeigte sich eine leichte Besserung der Korrelation.

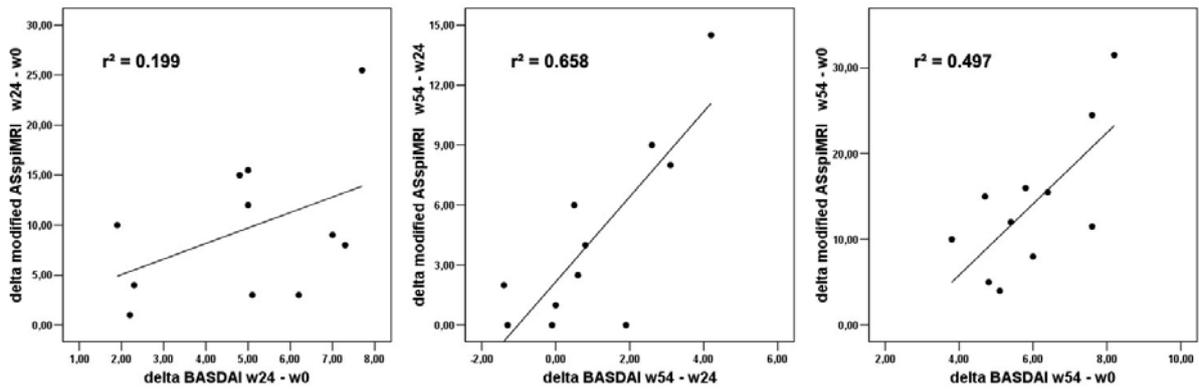


Abbildung 33: Graphische Darstellung der Regressionsanalyse zwischen den Veränderungen der extravertebralen Läsionen (eVU) und des BASDAI

Die Interobserver- und Intraobserver-Korrelation der pVU Zählung wurde mit Hilfe des Cronbachs'  $\alpha$  und einer intra class corellation (ICC) Analyse berechnet (Tabelle 44). Es ergaben sich hohe (Cronbachs'  $\alpha$ ) und statistisch höchst signifikante Werte für die Interobserver-Korrelation in Woche 0 und 24 ( $\alpha=0,996$ ,  $p<0,001$  und  $\alpha=0,987$ ,  $p<0,001$ ). Dies ist auch in Woche 54 der Fall ( $\alpha=0,889$   $p<0,001$ ). Gleiche Werte zeigte die Intraobserver-Korrelation mit statistisch höchst signifikanten Werten mit  $\alpha>0,95$  ( $p<0,001$ ) in Woche 0 und Woche 24 und mit  $\alpha=0,978$  in Woche 54 ( $p<0,01$ ). Die Interobserver-Korrelation ist graphisch in Abbildung 34 gezeigt.

	Woche 0		Woche 24		Woche 54	
	Cronbachs' $\alpha$	p	Cronbachs' $\alpha$	p	Cronbachs' $\alpha$	p
<b>Interobserver-Korrelation</b>						
pVU Zählung	0,996	<0,001	0,987	<0,001	0,889	<0,001
<b>Intraobserver-Korrelation</b>						
pVU Zählung	0,985	<0,001	0,992	<0,001	0,978	<0,001

Tabelle 44: Interobserver- und Intraobserver-Korrelation der pVU Zählung

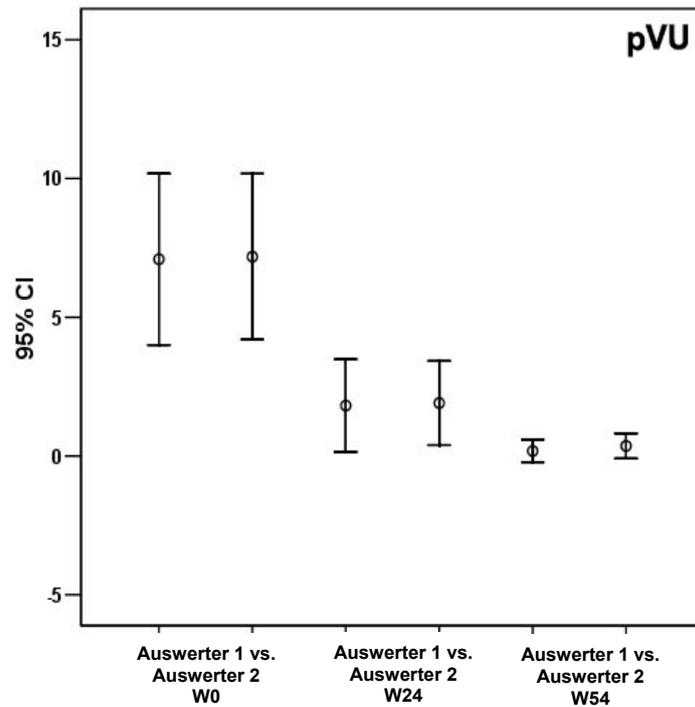


Abbildung 34: Graphische Darstellung der Interobserver und Intraobserver-Korrelation der pVu Zählung

#### 4.3.5 Verläufe der Signalintensitätsmessungen

In der Abbildung 35 und Tabelle 45 ist der Verlauf der Signalsintensitätsmessung dargestellt. Die Graphen beziehen sich auf die Mittelwerte der einzelnen Messungen. Die Messungen der Signalintensität SNR (Läsion) waren unter Therapie in ihrer Signalwiedergabe rückläufig. Bei einem Mittelwert zu Therapiebeginn von 9,8627 nahm die Intensität auf 6,47 in Woche 24 und schließlich auf 4,6 ab. Die Signalintensität des Knochens veränderte sich unter Therapie kaum. Bei Start der Studie lag der Mittelwert bei 4,48, und in Woche 24 bei 6,23 und schließlich bei 5,96 in Woche 54. In der Tabelle 45 ist die jeweilige Standartabweichung, Median, Varianz sowie Maximum und Minimum der Messungen dargestellt.

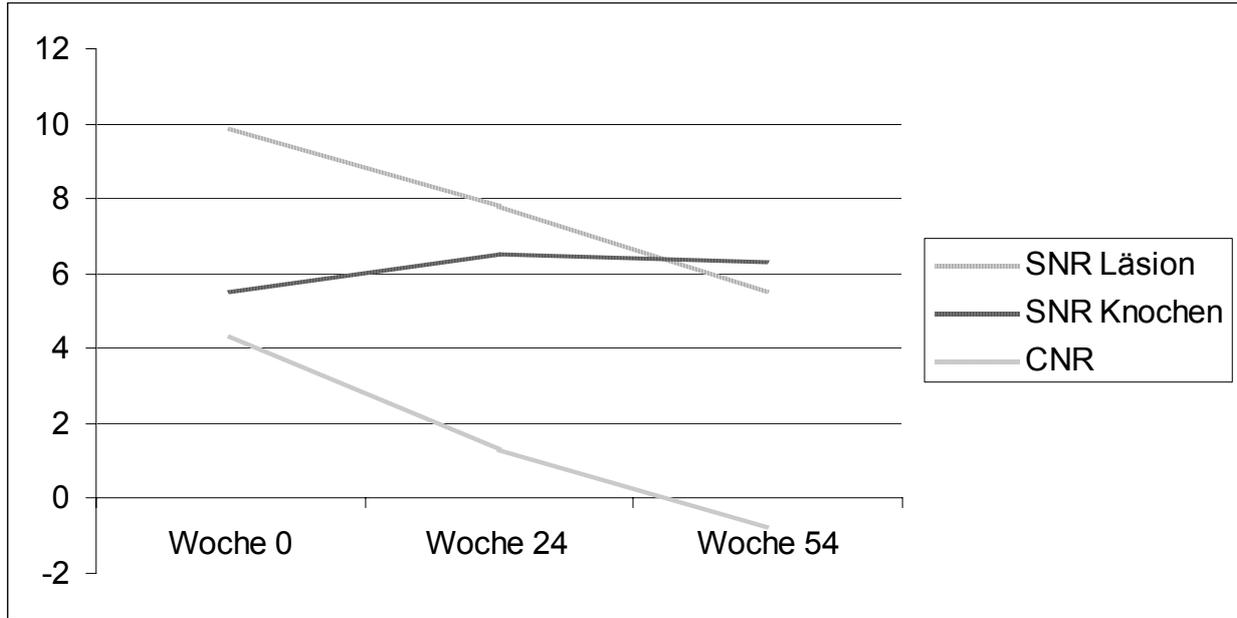


Abbildung 35: Verlauf der Signalintensitätsmessungen

	SNR Läsion - 0	SNR Läsion - 24	SNR Läsion - 54	SNR Knochen - 0	SNR Knochen - 24	SNR Knochen - 54	CNR - 0	CNR - 24	CNR - 54
<b>Mittelwert</b>	9,8627	7,7809	5,5282	5,5318	6,5036	6,2882	4,3309	1,2755	-,7591
<b>Median</b>	9,4200	6,4700	4,6600	4,4800	6,2300	5,9600	3,8000	,6500	-,5500
<b>Standardabweichung</b>	3,63170	3,37799	2,61773	2,53244	2,09554	2,26652	2,37262	2,45187	1,12768
<b>Varianz</b>	13,189	11,411	6,853	6,413	4,391	5,137	5,629	6,012	1,272
<b>Minimum</b>	5,33	3,68	2,60	3,02	3,34	3,98	1,37	-1,65	-2,64
<b>Maximum</b>	16,70	14,01	9,87	9,95	9,91	10,42	9,36	6,50	,84

Tabelle 45: Übersicht der Signalintensitätsmessungen

Die Korrelation wurde anhand der Veränderungen innerhalb der Messwerte des SNR (Läsion) und CNR gegenüber denen des BASDAI mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse berechnet (Tabelle 46). Die Veränderungen der Signalintensitätsmessungen ergaben zu den Zeitpunkten keine Korrelation zum BASDAI.

	Δ Woche 24 – Woche 0			Δ Woche 54 – Woche 24			Δ Woche 54 – Woche 0		
	Korrelationskoeffizient (r)	Std. error	p	Korrelationskoeffizient (r)	Std. error	p	Korrelationskoeffizient (r)	Std. error	p
<b>SNR vs BASDAI</b>	0,441	3,46	<0,032	0,489	3,62	<0,016	0,310	3,40	<0,032
<b>CNR vs BASDAI</b>	0,248	2,07	<0,016	0,503	1,76	<0,008	0,431	1,92	<0,016

Tabelle 46: Regressionsanalyse der Signalintensitätsmessungen gegenüber des BASDAI

Die Inter- und Intraobserver-Korrelation wurde mittels einer ICC Analyse ermittelt. Aus den Messwerten in Woche 0 ( $\alpha=0,853$ ,  $p<0,01$ ), Woche 24 ( $\alpha=0,734$ ,  $p<0,01$ ) und Woche 54 ( $\alpha=0,713$ ,  $p<0,01$ ) ist ersichtlich, dass die Messwerte der einzelnen Untersucher nicht korrelieren. Die Ergebnisse der Intraobserver-Korrelation verhalten sich gleich (Tabelle 47 und Abbildung 36).

	Woche 0		Woche 24		Woche 54	
	Cronbachs' $\alpha$	p	Cronbachs' $\alpha$	p	Cronbachs' $\alpha$	p
<b>Interobserver-Korrelation</b>						
<b>CNR</b>	0,853	<0,01	0,734	<0,01	0,713	<0,01
<b>Intraobserver-Korrelation</b>						
<b>CNR</b>	0,75	<0,01	0,534	<0,01	0,434	<0,01

Tabelle 47: Interobserver und Intraobserver-Korrelation der Signalintensitäten (CNR/SNR)

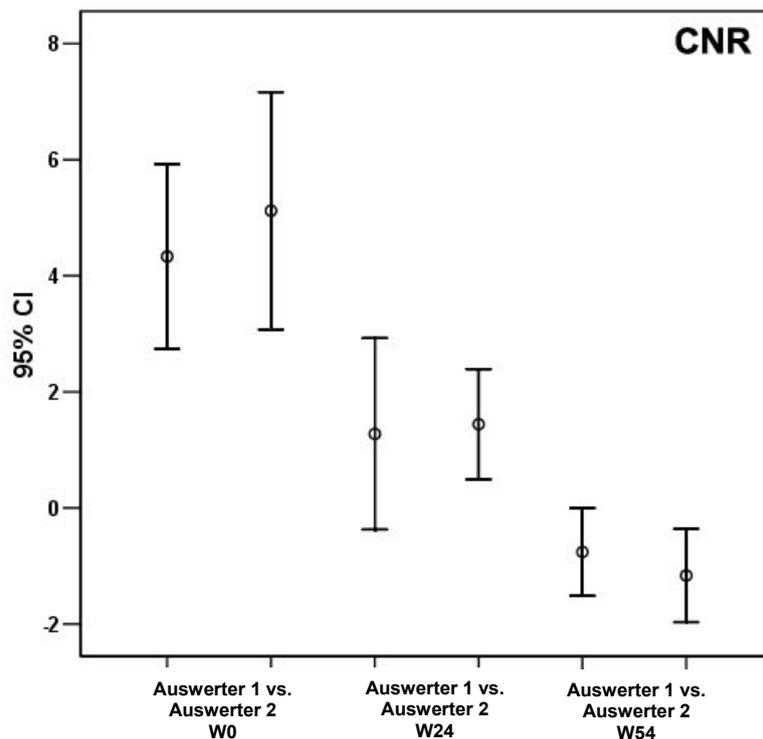


Abbildung 36: Graphische Darstellung der interobserver und intraobserver Korrelation der Signalintensitäten (CNR/SNR)

## 5 Diskussion

In den letzten Jahren haben neue Therapien, wie z.B. TNF- $\alpha$  Antagonisten und wichtige Fortschritte in der Abbildungstechnik, das Management von Patienten mit Spondylitis ankylosans stark beeinflusst [43]. Durch die hoch effektive antientzündliche Therapie, beispielsweise mit Infliximab, ist es nun möglich, die entzündlichen Veränderungen an der Wirbelsäule deutlich zu reduzieren. Das hohe Potential der neuen antientzündlichen Therapien unterstreicht die Wichtigkeit einer hoch effektiven Diagnostik, um die therapeutischen Effekte und ein mögliches Therapieversagen schnell und zuverlässig zu erkennen und zu quantifizieren.

Die Vor- bzw. Nachteile der Therapie mit TNF- $\alpha$  Antagonisten wurden in vielen multizentrischen Studien untersucht [23, 79, 93]. Nun ist es wichtig, die Bildgebung zu verbessern oder effizienter zu nutzen und Standards, Richtlinien sowie Scoring-Systeme zu definieren, mit welchen die Reduktion der entzündlichen Aktivität unter Therapie quantifiziert werden kann.

Die MRT ist das einzige Verfahren, das die entzündlichen sowie die chronischen Läsionen zugleich darstellen kann [3, 4, 18, 40, 46]. Dies liegt zum einen am exzellenten Weichteilkontrast, zum anderen an der akzeptablen Knochendarstellung [10, 45].

Die Wichtigkeit der MRT in der Beurteilung von Spondylitis ankylosans-Patienten in frühen sowie in späten Stadien der Erkrankung wurde kürzlich von Braun und Baraliakos untersucht [2, 4, 17, 18]. Zum einen haben sie die Abbildungsparameter optimiert [18], zum anderen ein Scoring-System entwickelt, um die aktiven sowie die chronischen Läsionen der Wirbelsäule im Verlauf zu bewerten [17]. Nachdem die Einführung eines projektionsradiographischen Scores, wie z.B. dem BASRI, zur Beurteilung der Aktivität der Erkrankung fehlgeschlagen ist [77], schließt dieses Scoring-System nun die Lücke der Diagnostik.

Der Score weist einige Probleme auf, die diskutiert werden sollten. Die Reliabilität wurde bisher von keiner anderen Arbeitsgruppe untersucht. Des Weiteren werden nur aktive sowie chronische Läsionen bewertet, die sich auf den Wirbelkörper beziehen. Andere Manifestationen der Erkrankung, wie z.B. entzündliche Veränderungen an den Kostovertebral- und Zwischenwirbelgelenken sowie den Dornfortsätzen, werden nicht berücksichtigt. Da es möglich ist, dass Patienten nur an

diesen Stellen entzündliche Veränderungen zeigen, kann dieser Score falsch-negative Ergebnisse ergeben.

Der Score basiert auf einfacher Abbildungsmorphologie der Läsionen. Moderne Computersysteme ermöglichen es, die Signalveränderungen im Verlauf auch direkt zu quantifizieren. Dies könnte in der Beurteilung der Läsionen, insbesondere im therapeutischen Verlauf, mehr Präzision bringen.

## **5.1 MRT befundmorphologische Diskussion**

### **5.1.1 Spondylitis (Romanus Läsion)**

Die ventrale Osteitis ist bedingt durch eine Enthesiopathie an den Ansatzstellen des Lig. longitudinale anterius und des Diskus intervertebralis in den Wirbelkörper (Bollow 2004 Rheumakongress München). Diese erosiven Prozesse sind von manchen Autoren nur für die Vorderkanten der Wirbelkörper beschrieben worden [68]. In der Arbeit von Levine et al. [58] werden die in der MRT typischen Befunde der Spondylitis ankylosans vorgestellt, wobei die Osteitis (Romanus Läsion) nach Definition nur entlang des vorderen Längsbandes vorkommt. In anderen Arbeiten ist aber ein möglicher Befall der hinteren Wirbelkörperkanten beschrieben worden [7, 10, 22, 49]. In unserer Studie fiel auf, dass viele der Spondylitis ankylosans-Patienten Läsionen der Hinterkanten hatten, die keine Erosion im Sinne von Anderson Läsionen zeigten. Die Pathologie solcher Veränderungen ist noch nicht eindeutig geklärt. Das Lig. longitudinale posterius inseriert nur zu einem geringen Teil in den Wirbelkörper, was eine alleinige Pathogenese einer Enthesitis des Längsbandes eher unwahrscheinlich macht (Bollow 2004 Rheumakongress München). Solche Läsionen sind, wenn sie keine Erosion des Wirbelkörpers zeigen, als Romanus Läsionen zu werten.

Im Verlauf der antientzündlichen Therapie nahm die Floridität in der MRT Diagnostik deutlich ab. Eine Läsion ist als Beispiel in Abb. 19 im Verlauf dargestellt. Zu Beginn der Studie in Woche 0 beobachtete man einen hyperintensiven Randwall in der STIR und T1-post KM um eine Läsion an der Vorderkante der Wirbel. In der nativen T1-Sequenz stellt sich diese hypointens dar. Nach 1 Jahr Therapie ist keine Floridität der Vorderkanten in der STIR und T1 post KM zu sehen. Das gleiche Areal ist nun in der nativen T1-Sequenz hyperintens. Diese Hyperintensität ist als fettige Degeneration des vorher entzündeten Gewebes zu werten.

Als weiteren Befund in diesem Beispiel erkennt man an den Hinterkanten in der Woche 0 eine Läsion, die keine KM Aufnahme zeigt und hyperintens in der nativen T1-Sequenz ist. Unter Berücksichtigung des Verlaufs von floriden Herden bei unseren Patienten ist der Befund als alte Läsion zu werten, die zu diesem Zeitpunkt (vor Therapie) schon fettig degeneriert ist.

Das Bild der fettigen Degeneration erinnert stark an das projektionsradiographische Korrelat der Romanus Läsion, die sich als „shining corner“ darstellen. In der Projektionsradiographie ist dies Ausdruck einer Sklerose und nicht, wie in der MRT, einer floriden Entzündung. Diese ist mit der Projektionsradiographie nicht zu erfassen und kann mit der MRT wesentlich früher erkannt und behandelt werden. Der von Dihlmann geprägte Begriff der „shining corner“ entspricht in der Projektionsradiographie einem chronischen Prozess, also einer Sklerose. MR-morphologisch entspricht dies dem frühen Knochenmarksödem bei früher Enthesitis. Im Vergleich zu der Läsion, die Dihlmann beschrieben hat, kann man die „shining corner“ MR-morphologisch auch entlang des Lig. longitudinale posterius im Sinne einer Spondylitis posterius feststellen. Im Verlauf der Erkrankung degenerieren diese Läsionen in Form von fettigen Degenerationen, die T1-gewichtet hyperintens zur Darstellung kommen.

### **5.1.2 Syndesmophyten**

Die Syndesmophyten sind knöcherne Anbauten entlang der äußeren Lamellen des Anulus fibrosus und des Lig. longitudinale anterius. Sie manifestieren sich erst in einem späten Stadium der Erkrankung.

In der Abb. 25 erkennt man einen Syndesmophyten an der Vorderkante der Wirbelkörper. Das Wachstum des Syndesmophyten ist in Längsrichtung (axial) ausgerichtet, was für die Spondylitis ankylosans typisch ist und in vielen Studien beschrieben wurde [7, 30, 35]. Diese Veränderungen waren in unserer Studie nur bei einem Patienten zu beobachten. Dies liegt zum einen an der Abbildungstechnik und zum anderen am Patientengut. Knöcherne Prozesse, wie der Anbau von Syndesmophyten, sind mit der MRT nicht gut darzustellen. Für solch eine Fragestellung ist sicherlich die CT wesentlich sensitiver [29]. Die Patienten der Studie waren im Durchschnitt sehr jung für das Krankheitsbild Spondylitis ankylosans

und zeigten aufgrund des noch kurzen Krankheitsverlaufs eher wenig chronische Knochenveränderungen.

Die chronischen Läsionen unserer Patienten wurden mit Hilfe des SASSS und des BASRI-t bewertet (Anhang 10.5). Die Mittelwerte waren zum einen 7,55 für den BASRI und zum anderen 12,04 für den SASSS bei beiden Auswertern. Dies spiegelt wider, dass die Patienten zu Beginn der Studie noch wenige chronische Veränderungen hatten. Es gab nur einen Patienten (B-K), der ausgeprägte chronische Läsionen zeigte, die auch in der MRT zu beobachten waren.

### **5.1.3 Diskovertebrale Läsion**

Die nach ihrem Erstbeschreiber Anderson 1937 benannten Läsionen stellen Erosionen entlang des diskovertebralen Gelenkes dar. Bei der Bewertung der MRT-Sequenzen war es bisweilen schwer zu entscheiden, ob es sich um eine „Bechterew-typische“ Läsion oder um ein Bandscheibengeschehen handelte. Die Morphologie der Anderson Läsion in der MRT ähnelt stark dem Modic-Typ von Läsionen der Bandscheibendegenerationen. Eine Unterscheidung dieser Läsionen ist ohne klinische Daten meist nicht möglich [8]. D. h., dass bei den Patienten die Diagnose Spondylitis ankylosans schon gestellt sein muss, um diese Läsion als Manifestation der Spondylitis ankylosans zu werten. In unserem Patientenkollektiv, bei dessen Mitgliedern die Diagnose klinisch gesichert ist, ist anhand der nach Cawley et al. [34] beschriebenen Typen der Anderson Läsionen eine Differenzierung gut möglich. Alle fraglichen Läsionen waren nach dieser Einteilung als Spondylitis ankylosans-Manifestation zu werten.

Wie in Abb. 21 dargestellt, können diese Läsionen große erosive Veränderungen hervorrufen. An dem Ausmaß der erosiven Läsionen hat sich im Verlauf der Therapie aufgrund der Osteolyse nichts verändert.

### **5.1.4 Manifestationen außerhalb der vertebrealen Einheit**

Neben den klassischen Läsionen der Spondylitis ankylosans im Wirbelkörper waren bei den Patienten viele entzündliche Prozesse außerhalb der von Braun definierten vertebrealen Einheit, die nicht in die Bewertung des ASspiMRI mit eingingen, zu

erkennen. Diese haben aber sicherlich eine genauso große Bedeutung für die Einschätzung der Krankheitsaktivität und die damit verbundenen subjektiven Schmerzen der Patienten. Speziell die Regionen der Dornfortsätze, die kleinen Zwischenwirbelgelenke, die Kostovertebral- und Kostotransversalgelenke, waren betroffen (Abb. 22 und 23).

Der Befall dieser Regionen zeigte sich bei 10 von 11 Patienten. Insgesamt waren 78 Läsionen in Woche 0 bei den Patienten festzustellen. Davon 27 Dornfortsätze, 19 kleine Zwischenwirbelgelenke und 32 Kostovertebral- Kostotransversalgelenke. In Woche 24 zeigte sich ein Befall von 20 Regionen (6 Dornfortsätze, 4 kleine Zwischenwirbelgelenke, 10 Kostovertebral- Kostotransversalgelenke) und in Woche 54 nur noch 2 Proc. spinosi. Im Vergleich waren 109 vertebrale Einheiten in Woche 0, 31 in Woche 24 und 5 in Woche 54 betroffen. Dies verdeutlicht, dass sich die Spondylitis ankylosans nicht primär auf die Wirbelkörper und die vertebrale Einheit beschränkt. Die Relevanz dieser Beobachtung soll an einem Beispiel verdeutlicht werden.

Der Patient KHO hatte Schmerzen in den mit Nitrokapseln markierten Regionen (Abb. 24). Dort zeigte sich eine hohe Kontrastmittelaufnahme in dem Dornfortsatz BWK 3. Diese Floridität bestimmt zum großen Teil die Schmerzen des Patienten, und die klinischen Scores zeigten das Bild eines ausgeprägten aktiven Krankheitsstatus (BASDAI:WK 0: 8,9. WK 24: 1,6. WK 54: 2,9. BASFI: WK 0: 5,2. WK 24: 0,3. WK 54: 1,6). Ansonsten hatte der Patient noch 3 weitere Läsionen in Dornfortsätzen und keine innerhalb des Wirbelkörpers.

Eine Beobachtung dieser Läsionen ist zur Beurteilung des Krankheits- oder Therapieverlaufs unbedingt angezeigt, da sonst die Aktivität der Erkrankung falsch eingeschätzt wird.

Derzeitige Scoring-Systeme erfassen diese Läsionen nicht, wodurch eine relevante diagnostische Lücke entsteht.

### **5.1.5 Verlaufsbeobachtung**

Anhand des bildmorphologischen Therapieverlaufes des Patienten N-G ist gut zu erkennen, wie sich die floriden Herde zurückgebildet haben (Abb. 26). Vor Therapiebeginn nahmen die Läsionen noch viel Kontrastmittel auf, und in der nativen T1 Sequenz stellte sich das entsprechende Areal hypointens dar, was Ausdruck

eines frisch entzündlichen Prozesses ist. Bei großen Läsionen, wie hier in der BWK und LWK, war nach einem halben Jahr Therapie eine deutliche Abnahme der Signalanreicherung zu sehen. Kleinere Befunde, wie sie bei diesem Patienten z.B. an den Vorderkanten der LWK 3 und 4 zu erkannt wurden, waren zu diesem Zeitpunkt der Therapie nicht mehr entzündlich verändert.

Nach einem Jahr Therapie zeigten die großen Läsionen keine Kontrastmittelaufnahme bzw. Floridität mehr. Hier ist deutlich zu erkennen, dass die zu Beginn der Therapie hypointensen Areale in der nativen T1 Sequenz nun hypointens gegenüber dem nicht affizierten Knochen sind. Das lässt darauf schließen, dass das ehemals entzündete Areal jetzt Fett eingelagert hat. Das entzündliche Gewebe ist also unter Therapie fettig degeneriert.

## **5.2 Ergebnisdiskussion**

### **5.2.1 Klinische Scores**

Der BASDAI nimmt bei der Beurteilung der Patienten und dieser Studie eine Sonderstellung ein. Er ist der Goldstandard in der Feststellung der Krankheitsaktivität und diente dieser Studie als Korrelations-Maß für die radiologischen Scores und Untersuchungen. Wie in allen anderen multizentrischen Studien zur therapeutischen Potenz von Infliximab [27, 43, 73, 76, 84] profitierten die Patienten in unserer Studie signifikant von der antientzündlichen Therapie mit Infliximab. Der Wert des BASDAI nahm innerhalb der 54 Wochen über 85% ab. Ähnlich verhielt sich das für die anderen Scores und Parameter außer dem BASMI. Der BASFI nahm um 70%, der Night pain VAS 90% und das CRP sogar über 95% ab.

Der BASMI verzeichnete nur eine Abnahme von 18 %. Dies liegt daran, dass der Score nur die chronischen Einschränkungen der Patienten bemisst. An einer Ankylose kann eine antientzündliche Therapie nichts ändern, wohl aber an der Floridität und dem damit verbundenen Schmerz der Patienten. Die Korrelationen untereinander waren in dieser Studie eher schlecht. Zum Therapiestart bestand keine Korrelation zwischen den klinischen Scores und Parametern. Nach einem halben Jahr Therapie korrelierten die Scores bis auf den BASMI alle miteinander, was darauf hindeutet, dass zu diesem Zeitpunkt der Studie die Abnahme der entzündlichen Aktivität bei den Scores annähernd gleich war. Auch der CRP, der die

Aktivität der Erkrankung am besten widerspiegelt, korreliert gut mit den „Aktivitäts-Scores“.

Am Ende der Studie bestand nur noch eine schwache Korrelation zwischen dem Night pain VAS und dem BASDAI sowie zwischen dem BASFI und BASMI. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Punktwert der Scores nach 54 Wochen sehr niedrig ist und sich kleine Abweichungen statistisch stark auswirken.

### **5.2.2 Abbildungstechnik mit der MRT**

In unserer Studie wurden ausschließlich sagittale Sequenzen für die Auswertung angefertigt. Für die Bewertung der vertebrealen Einheit waren diese Sequenzen ausreichend. Jedoch konnten die weiteren Läsionen außerhalb der vertebrealen Einheit oft nicht ausreichend dargestellt werden. Dies liegt daran, dass die Sequenzen, bzw. das „field of view“ oft zu klein gewählt wurden. Da alle Läsionen innerhalb des paravertebralen Raumes, speziell unter antientzündlicher Therapie, für die Beurteilung der Aktivität der Erkrankung wichtig sind, ist es unbedingt notwendig, das „field of view“ in sagittalen Ebenen groß genug zu wählen und eine koronare Sequenz zusätzlich anzufertigen.

Da in unserer Studie für die Beurteilung der entzündlichen Läsionen zum einen die STIR- und zum anderen die T1 Kontrastmittelsequenz verwendet wurden, lässt sich bei unserer Untersuchung keine Aussage darüber machen, welche der beiden die bessere Sequenz für die Beurteilung ist.

In einer Studie von Baraliakos et al. [3] wurden die STIR und die T1 Kontrastmittelsequenz in ihrer Aussagefähigkeit zur Beurteilung von entzündlichen Läsionen der Wirbelsäule miteinander verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass mehr aktive Läsionen mit der STIR Sequenz erfasst werden, als mit der T1 Kontrastmittelsequenz. Dadurch kann vermutet werden, dass die STIR Sequenz marginal sensitiver für entzündliche Prozesse ist. Dies müssen weitere Studien zeigen.

Als Schlussfolgerung sehen die Autoren die beiden Sequenzen aber äquivalent in ihrer Aussagefähigkeit bezüglich entzündlicher Läsionen. Die STIR Sequenz ist vielleicht aufgrund der geringeren Kosten und der kürzeren Untersuchungszeit zu bevorzugen.

### 5.2.3 ASspiMRI-a

In unserer Studie konzentrierten wir uns auf den Aktivitätsscore, der zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität benutzt wird, was durch eine Kontrastmittelaufnahme und Ödem in entzündlichen Läsionen dargestellt wird. Da der Chronizitätsscore (ASspiMRI-c) nur chronische und irreversible Läsionen bewertet, kann die Beurteilung seiner Aussagekraft nur in Langzeitstudien über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren erfolgen. Diese Auswertung erfolgt in unserem Institut und ist momentan noch in Arbeit.

Zum Therapiestart waren die meisten Läsionen, die mit dem ASspiMRI-a bewertet wurden, im thorakolumbalen Übergang (Th7-Th8 und Th11-Th12) zu finden. Diese Verteilung der entzündlichen Aktivität war aufgrund der bisherigen Literatur zu erwarten [58].

Die Ergebnisse der beiden Auswerter korrelierten in Woche 0 ( $r=0,874$ ) und 24 ( $r=0,927$ ) sehr gut. Es zeigten sich auch bei der Berechnung der Intraobserver- und Interobserver-Korrelation höchst signifikante Werte in Woche 0 und 24. Diese Ergebnisse sind besser als in anderen Studien [5]. Jedoch stellte sich zum Therapieende in Woche 54 kein Zusammenhang der Ergebnisse mehr dar. Dies liegt daran, dass nur noch eine Läsion von jedem Auswerter gesehen wurde, die in verschiedenen vertebrealen Einheiten lagen. Der Score-Wert von 1 zeigt aber, dass dies nur eine kleine Affektion und somit für den Patienten von untergeordneter Rolle bezüglich seines Krankheitsempfindens war. Zum anderen ist die erhöhte Signalintensität bei diesen Läsionen sehr gering ausgeprägt, so dass diese nach einjähriger antientzündlicher Therapie auch dem geübten Radiologen entgehen können.

Wie erwartet, stellte sich der ASspiMRI-a in unserer Studie als gutes Mittel zur Beurteilung des Behandlungsverlaufs dar. Es war ein signifikanter Rückgang des Scores um mehr als 98% nach 54 Wochen Therapie zu verzeichnen. Nach 24 Wochen war ein Rückgang um ca. 50% festzustellen. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen in diesem Score mit denen des BASDAI korrelieren. Diese Korrelation der Veränderung unter Therapie, besonders zwischen Woche 0 und 24 ( $r=0,307$ ,  $p<0,002$ ), war in unserer Studie schlechter als in anderen Studien [2, 15]. Eine mögliche Erklärung wäre, dass der Scorewert nur von dem prozentualen Ausmaß der Läsion innerhalb der vertebrealen Einheit gebildet wird. Die

Intra- und Interuntersucher-Korrelation war exzellent und besser als in anderen Studien, was darauf hindeutet, dass dieser Score einfach anzuwenden und auch gut vermittelbar an untrainierte Personen ist. Dies ist eine Basisbedingung an jeden zuverlässigen medizinischen Test.

Um den Verlauf der einzelnen Läsionen innerhalb des Wirbelkörpers zu bewerten, war die Einteilung der Wirbelsäule in vertebrale Einheiten sehr hilfreich. Aber die Läsionen außerhalb der vertebralen Einheit werden in diesem Score nicht berücksichtigt. Die Veränderungen außerhalb der vertebralen Einheit sind schon von Braun und anderen Autoren beschrieben worden, aber in ihrer Relevanz bisher noch nicht erkannt und nicht in einen Score aufgenommen worden [29, 50, 57, 58, 87]. In der bisherigen Literatur gibt es viele Arbeiten, die sich mit der MR-Morphologie der Spondylitis ankylosans beschäftigen. Die Arbeitsgruppe um Braun war die erste, die einen Score für die MR typischen Läsionen entwickelte [17, 29]. Der ASspiMRI-a wird auch nach zwei Jahren noch in seiner Ursprungsversion angewandt. Eine Erweiterung durch paravertebrale Läsionen wurde bisher nicht vorgeschlagen. Diese Läsionen müssen aber bei der Beurteilung eines Therapieerfolges oder der Krankheitsaktivität miteingefasst werden. Ein Beispiel dafür ist Patient KHO, der nach den klinischen Scores (BASDAI, BASFI, Nachtschmerzskala) zu Beginn der Studie einen ausgeprägten Krankheitszustand hatte. Der ASspiMRI des Patienten wurde aber nur mit 2 (Be-Ga und CK) bewertet, was einer leichten entzündlichen Affektion der Wirbelsäule entspricht.

Dieser Befund verdeutlicht, dass die Läsionen außerhalb der vertebralen Einheit einen großen Einfluss auf den subjektiven Schmerz und die klinischen Scores haben. Daher ist es wichtig diese Läsionen auch mittels eines Score's objektiv erfassen zu können.

Die Unterschiede bei der Bewertung zwischen den Auswertern Be-Ga und CK waren zum großen Teil dadurch bedingt, dass die Differenzierung zwischen nicht erosiven und erosiven Prozessen bei geringer Affektion des Knochens schwer fiel. Dieser Unterschied erosiver oder nichterosiver Prozesse wird mit dem ASspiMRI durch einen Punkteunterschied von mindestens drei erfasst. Dies führte aber nur bei einem Patienten zu einem größeren Unterschied der Bewertung.

Ein weiteres Problem stellt die Definition des Punktescores 6 dar. Eine Läsion in diesem Ausmaß ist eher als Ermüdungsbruch des Wirbelkörpers zu werten (Bollow Rheumakongress München 2004).

Statistisch hätte man noch die Abhängigkeit des Rückgangs der entzündlichen Läsionen errechnen können (Regression to the mean). Es könnte damit untersucht werden, ob der Patient, der die stärksten Entzündungen am Start der Therapie zeigte auch den größten Rückgang der Entzündungen unter Therapie hatte. Dies sollte in weiteren Studien Berücksichtigung finden.

#### **5.2.4 Paravertebrale Läsionszählung und Erweiterung des ASspiMRI**

18% der Patienten (D-L; KHO) hatten Läsionen außerhalb der vertebrealen Einheit und einen ASspiMRI-a Wert von 2 und weniger. Dies verdeutlicht, dass der ASspiMRI eine diagnostische Lücke in Bezug auf paravertebrale Läsionen hat, was zu falsch negativen Werten führen kann. Um diese diagnostische Lücke zu schließen, wurde das Ausmaß einer Ergänzung des Scores durch Aufsummierung mit den Zählungen für die Proc. spinosi, den kleinen Zwischenwirbelgelenken und den Kosto-Vertebralgelenken untersucht. Um das Verfahren zu vereinfachen, wurde nur die Zahl an Läsionen addiert und kein weiteres Grading vorgenommen.

Diese Methode war einfach durchzuführen und beanspruchte nur wenig Zeit. Außerdem stellte sich eine hervorragende Korrelation der beiden Auswerter bezüglich der Intra- und Interobserver-Korrelation zu jedem Zeitpunkt ( $p < 0.001$ ) heraus. Die besten Ergebnisse wurden für die Bereiche der Proc. spinosi und die Kosto-Vertebralgelenke erreicht. Innerhalb dieser Regionen waren auch die meisten Läsionen zu finden. Die Zählungen wurden jeweils einzeln und als Summe mit dem BASDAI korreliert. Des Weiteren wurde die Summe der paravertebralen Läsionen und die Läsionen der Proc. spinosi auf den Wert des ASspiMRI addiert und in Korrelation zum BASDAI gesetzt. Die einfache Auszählung der Läsionen pro Region zeigte statistisch eher eine schlechte Signifikanz gegenüber dem BASDAI. Die Dornfortsätze sind jedoch hervorzuheben, da sich hier mit einem  $p < 0,002$  in Woche 0,  $p < 0,004$  in Woche 24 und  $p < 0,008$  zu Therapieende statistisch signifikante Werte zeigten. Das Ergebnis bringt zum Ausdruck, dass die Läsionen an diesen Stellen wichtig sind, aber das Grading mit einer Zählung das Ausmaß des Befalls nicht genau wiedergeben kann. Zukünftige Studien müssen durchgeführt werden, um eine Verbesserung in der Präzision des Gradings zu entwickeln.

Es konnte gezeigt werden, dass der ASspiMRI von einer solchen Art der Erweiterung profitieren kann. Die Addierung der Werte der Proc. spinosi erhöhte die Korrelation gegenüber dem BASDAI signifikant zwischen Woche 0 und 24 von  $r=0,307$  auf  $r=0,446$ , und zwischen Woche 54 und 0 von  $r=0,607$  auf  $0,705$ . Die Unterschiede zwischen den Wochen 54 und 24 zeigten keinen deutlichen Unterschied. Dies liegt daran, dass bei den Patienten im Wesentlichen in der ersten Hälfte der Studie ein deutlicher Rückgang der entzündlichen Prozesse zu verzeichnen war. Die Floridität war nach einem halben Jahr so gering, dass kaum noch eine Besserung des Scores möglich war.

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Betrachtung des erweiterten Scores ist die Verteilung der Läsionsanzahl. Zu Therapiebeginn waren 110 Läsionen innerhalb der vertebrealen Einheit zu finden. Demgegenüber stehen 78 Läsionen im Paravertebralraum. Somit machen die Läsionen außerhalb der vertebrealen Einheit 40% der Gesamtanzahl aus und können bei der Beurteilung der Floridität und des Therapieverlaufs nicht vernachlässigt werden. Im Verlauf der Therapie nimmt die Anzahl der Läsionen der vertebrealen Einheit um 95% und die der paravertebralen Läsionen um 97% zum Therapieende ab. Nach 24 Wochen sind schon 70% der vertebrealen Einheit und 74% der paravertebralen Läsionen zurückgegangen. Dabei befanden sich zu jedem Zeitpunkt der Studie ca. 40% der gesamten Läsionen im paravertebralen Raum. Diese Verteilung der Affektionen ist nicht zuletzt sehr wichtig für die Therapieplanung und Kontrollen. Wie bereits oben erwähnt, könnte der ASspiMRI-a nur geringe Werte haben, obwohl der Patient viele paravertebralen Affektionen liefert, die im Verlauf der Therapie dann aber entscheidend für die Weiterbehandlung wären. Anhand der Häufigkeit dieser Läsionen und der „blinden Lücke“ des ASspiMRI-a kann man auf die Ergänzung der betroffenen paravertebralen Regionen nicht verzichten.

Die prozentuale Abnahme der Läsionen hat auch eine Relevanz für die Therapiekontrollen. Nicht zuletzt sind hier die MRT-Kosten zu nennen, weswegen man sich auf wichtige Zeitpunkte konzentrieren sollte. Da nach 24 Wochen schon 70% der Läsionen nicht mehr aktiv waren, ist eine Kontrolle zu diesem Zeitpunkt sinnvoll. Anhand der Ergebnisse in den ersten 24 Wochen der Therapie zeigt sich eine Tendenz des Behandlungserfolgs. Zeigt sich nach dieser Zeit bei über 60% der Läsionen keine MR-morphologische Floridität mehr, kann auf eine weitere geplante Kontrolle verzichtet werden. Die weitere Planung kann sich dann auf die Klinik des

Patienten stützen. Bei klinischer Befundverschlechterung oder geplantem Therapieende sollte nochmals ein MRT angefertigt werden. Bei klinischer Befundverschlechterung ist es sinnvoll, eine erneute Untersuchung anzustreben, da ein Anstieg der Flordität mit einem Therapieversagen zu vereinbaren ist. Bei geplantem Therapieende sollte sichergestellt werden, dass der Patient keine entzündlichen Areale mehr bietet, die einer weiteren Therapie bedürften.

Wenn eine Therapiekontrolle angefertigt wird, sollte der erweiterte ASspiMRI-a als Score verwendet werden um, alle Läsionen zu erfassen. In der Folge kann auf die Projektionsradiographie in der Verlaufsbeurteilung verzichtet werden.

Nachdem der erweiterte Score gut mit den klinischen Parametern korreliert, stellt sich die Frage, ob man nach 6 Monaten eine MRT-Befundkontrolle machen sollte oder ob nicht die klinische Beurteilung ausreicht, um Therapieempfehlungen zu treffen. Meiner Meinung nach kann man das erst genau beurteilen, wenn man den erweiterten Score mit einem großen Patientenkollektiv untersucht hat, da man erst dann die therapeutischen Effekte auf die Klinik der Patienten und auf die MRT-Befunde abschätzen kann.

Ich denke, dass die Kontrollen nach 24 Wochen Therapie sinnvoll sind. Zu diesem Zeitpunkt ist der Rückgang der entzündlichen Prozesse durch die Therapie am deutlichsten. Dies dient auch der Abschätzung der Länge der Therapie, da sich die meisten Patienten nach diesem Zeitraum klinisch gut bessern, aber MR-morphologisch noch unterschiedliche Ausmaße der entzündlichen Affektion der Wirbelsäule haben können. Dementsprechend sollte man auch die weiterführende Therapie ausrichten. In der Literatur ist diese Frage auch noch nicht geklärt, und es muß in Zukunft ein akzeptierter Goldstandard herausgearbeitet werden.

### **5.2.5 Signalintensität**

Da der ASspiMRI-a keine Abstufung der Signalintensität einer Läsion vorsieht, wurde versucht, mit der Messung von SNR und CNR eine Quantifizierung der Abschwächung oder Intensivierung einer Läsion zu ermöglichen. Es stellte sich heraus, dass diese Vorgehensweise nicht praktikabel ist. Obwohl innerhalb der 54 Wochen ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen war (SNR ca. 50% Rückgang und CNR Abnahme auf -0,759), bestand keine Korrelation zu den klinischen Scores. Auch die Intra- und Interobserver-Korrelation war die schlechteste in dieser Studie

( $p < 0.01$ ). Dies liegt wahrscheinlich daran, dass es technisch nicht möglich war, eine ROI in den nächsten Untersuchungszeitpunkt zu kopieren. Dadurch musste man die ROI's in jede Sequenz wieder per Hand zeichnen. Dadurch kann für ein exaktes Übereinstimmen der Position und Größe keine Garantie gegeben werden.

Ein weiteres Problem stellt die Selektion der Läsion dar, die im Verlauf beobachtet werden soll. Es ist eine relativ große, ca. 25% des Wirbelkörpers umfassende Läsion notwendig, um mit ROI's arbeiten zu können. Kleinere Läsionen waren im Verlauf der Studie nur sehr schlecht zu verfolgen, da diese von Beginn an kein großes Volumen und Signalanreicherung hatten.

### **5.2.6 Vergleich zur Gesamtstudie**

Die Ergebnisse der Gesamtstudie sind veröffentlicht. In der Studie nahmen insgesamt 279 Patienten teil. Davon waren 201 in der Verumgruppe und 78 in der Placebogruppe. Im Vergleich mit den Patienten der Gesamtstudie nahmen die klinischen Parameter in der Infliximab Patientengruppe in unserem Patientenkollektiv stärker ab. Der BASDAI verbesserte sich bei unseren Patienten um ca. 70% in Woche 24 im Gegensatz zu 51% Verbesserung in der Gesamtstudie. Beim BASFI ergab sich eine Verbesserung von ca. 60% im Gegensatz zu 47% der Gesamtstudie. Die Ergebnisse des BASMI und des CRP's sind gleichwertig [82].

In dieser Studie wurden die Ergebnisse der Woche 24 berücksichtigt und keine Korrelationen unter den klinischen Scores berechnet.

Die Ergebnisse des MRT-Scores wurden in einer anderen Arbeit veröffentlicht [25]. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der Woche 24 berücksichtigt, wobei keine Berechnung der Korrelationen zu den klinischen Scores vorgenommen wurde.

Die Verbesserung im ASspiMRI-a war bei unseren Patienten deutlicher, als in der Gesamtstudie. Zum Therapiestart hatten alle unserer Patienten Läsionen im Bereich der Wirbelsäule, wogegen in der Gesamtstudie nur ca. 75% der Patienten entzündliche Läsionen in der Wirbelsäule aufwiesen. Nach 24 Wochen Therapie hatten noch ca. 28% unserer Patienten, im Gegensatz zu 37% in der Gesamtstudie, nachweisbare Läsionen. Der Scorewert lag bei unseren Patienten im Mittel bei 11,8 zu Therapiebeginn und damit höher als in der Gesamtstudie mit 8,2. Nach 24 Wochen Therapie sind die Mittelwerte des Scores gleichwertig.

Insgesamt haben unsere Patienten sehr gut im Vergleich zur Gesamtstudie auf die Therapie reagiert. Die Verbesserung der klinischen Symptomatik und der MRT-Befunde sind deutlich besser als der Durchschnitt in der Gesamtstudie.

In den beiden bisher veröffentlichten Arbeiten zur ASSERT Studie wäre eine Korrelation der klinischen Scores untereinander und zum ASspiMRI interessant gewesen, da in unserem kleinen Patientenkollektiv keine gute Korrelation von Klinik und MRT-Befund festzustellen war.

Diese Korrelation ist meines Erachtens jedoch wichtig, um zukünftig eine Entscheidung darüber fällen zu können, nach welcher Therapiedauer eine MRT-Befundkontrolle in einer antientzündlichen Therapie sinnvoll wäre.

## 6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war die Eruierung des MRT Score's ASspiMRI, mit dem die entzündlichen Läsionen der Wirbelkörper von Spondylitis ankylosans-Patienten bewertet werden. Das Ziel dieser Arbeit ist, die Anwendbarkeit dieses Scores bei Patienten mit Spondylitis ankylosans unter der Therapie mit Infliximab zu überprüfen und die Ergebnisse in einen möglicherweise modifizierten Score einfließen zu lassen. Ebenso wurde die Relevanz von paravertebralen Läsionen und der Contrast-To-Noise Ratio (CNR) untersucht.

In der Studie befanden sich 11 Patienten (10 Männer, 1 Frau), die die modifizierten New York Kriterien erfüllten und eine hohe Krankheitsaktivität hatten (BASDAI > 4). Die Patienten erhielten intermittierend i.v. Infusionen Infliximab (5mg/kg) über einen Zeitraum von 54 Wochen. Die gesamte Wirbelsäule wurde in den Wochen 0, 24 und 54 mittels MRT erfasst. Für die Auswertung wurde zu jedem Zeitpunkt der ASspiMRI-a angewendet. Weiterhin wurden die paravertebralen Läsionen in den Bereichen der Proc. spinosi, den kleinen Intervertebral- und Kostovertebralgelenken gezählt. Bei jedem Patienten wurde eine repräsentative Läsion gewählt, bei der im Verlauf die CNR bestimmt wurde. Für die Bestimmung der Krankheitsaktivität wurde der BASDAI als Goldstandard und der BASFI, BASMI, Night-Pain VAS sowie CRP bestimmt. Die Bilder wurden geblindet und den zwei Auswertern zweimal zur Bewertung vorgelegt. Die statistische Signifikanz der Veränderungen aller Scores, deren Korrelation zum BASDAI und Inter- und Intraobserver-Korrelation wurde berechnet.

Der ASspiMRI-a ist eine verlässliche Methode für die Quantifizierung von entzündlichen Prozessen und der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Spondylitis ankylosans. Der Score erzielte gute Werte, sollte aber durch ein Grading für entzündliche paravertebrale Läsionen ergänzt werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. **Ahn N.U., Ahn U.M., Nallamshetty L., Springer B.D., Buchowski J.M., Funches L., Garrett E.S., Kostuik J.P., Kebaish K.M., Sponseller P.D.**  
Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis (the CES-Spondylitis ankylosans syndrome): meta-analysis of outcomes after medical and surgical treatments.  
J Spinal Disord 2001; 14(5):427-433.
2. **Baraliakos X., Brandt J., Listing J., Haibel H., Sorensen H., Rudwaleit M., Sieper J., Braun J.**  
Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data.  
Arthritis Rheum. 2005 Dec 15;53(6):856-63.
3. **Baraliakos X., Hermann KG., Landewe R., Listing J., Golder W., Brandt J., Rudwaleit M., Bollow M., Sieper J., van der Heijde D., Braun J.**  
Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences.  
Ann Rheum Dis. 2005 Aug;64(8):1141-1144.
4. **Baraliakos X., Landewe R., Hermann K.G., Listing J., Golder W., Brandt J., Rudwaleit M., Bollow M., Sieper J., van der Heijde D., Braun J.**  
Inflammation in ankylosing spondylitis - a systematic description of the extension and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging (MRI).  
Ann Rheum Dis. 2005;64(5):730-4.
5. **Baraliakos X., Listing J., Rudwaleit M., Brandt J., Sieper J., Braun J.**  
Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after two years of treatment with the tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab.  
Ann Rheum Dis. 2005 Oct;64(10):1462-6.
6. **Barozzi L., Olivieri I., De Matteis M., Padula A., Pavlica P.**  
Seronegative spondylarthropathies: imaging of spondylitis, enthesitis and dactylitis.  
Europ J Rheum 1998; 27:s12-s17.
7. **Bessant R., Harris C., Keat A.**  
Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis.  
J Rheumatol 2003 Apr;30(4):779-82
8. **Bollow M.**  
Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis (Marie-Struempell-Bechterew disease). Röfo 2002; 174(12):1489-1499.

9. **Bollow M., Braun J., Taupitz M., Haberle J., Reibhauer B.H., Paris S., Mutze S., Seyrekbasan F., Wolf K.J., Hamm B.**  
CT-guided intraarticular corticosteroid injection into the sacroiliac joints in patients with spondyloarthropathy: indication and follow-up with contrast-enhanced MRI.  
J Comput Assist Tomogr 1996; 20(4):512-521.
10. **Bollow M., Enzweiler C., Taupitz M., Golder W., Hamm B., Sieper J., Braun J.**  
Use of contrast enhanced magnetic resonance imaging to detect spinal inflammation in patients with spondyloarthritides.  
Clin Exp Rheumatol 2002; 20(Suppl.28):167-174.
11. **Bollow M., Fischer T., Reissbauer H., Backhaus M., Sieper J., Hamm B., Braun J.**  
Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging.  
Ann Rheum Dis 2000; 59(2):135-140.
12. **Bollow M., Loreck D., Banzer D., Brandt H., Zerbos K., Kourik W., Mellorowicz H., Backhaus M., Schmidt W., Bohl-Buhler M., Hauer R., Eggens U., Braun J.**  
Bildgebende Diagnostik bei Verdacht auf entzündlich rheumatische Achsenskeletterkrankungen (Sacroiliitis).  
Z Rheumatol 1999; 58:61-70.
13. **Bonisch A., Ehlebracht-König I.**  
Der BASDAI-D - ein Fragebogen zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei Spondylitis ankylosans und verwandten Erkrankungen.  
Z Rheumatol 2003; 62(3):251-263.
14. **Brandt J., Bollow M., Haberle J., Rudwaleit M., Eggens U., Distler A., Sieper J., Braun J.**  
Studying patients with inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs clinically and by magnetic resonance imaging: many, but not all patients with sacroiliitis have spondylarthropathy.  
Rheumatology 1999; 38(9):831-836.
15. **Brandt J., Sieper J., Braun J.**  
Die Therapie der ankylosierenden Spondylitis und der undifferenzierten Spondyloarthritis mit TNF-Antagonisten.  
Z Rheumatol 2003; 62(3):218-227.
16. **Braun J.**  
Epidemiologische und prognostische Aspekte bei der Spondylitis ankylosans.  
Radiologe 2004 ;44(3):209-10, 212-216.

17. **Braun J., Baraliakos X., Golder W., Brandt J., Rudwaleit M., Listing J., Bollow M., Sieper J., Van Der Heijde D.**  
Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with Infliximab. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4):1126-1136.
18. **Braun J., Baraliakos X., Golder W., Hermann K.G., Listing J., Brandt J., Rudwaleit M., Zuehlsdorf S., Bollow M., Sieper J., van der Heijde D.**  
Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9):1046-1055.
19. **Braun J., Bollow M., Eggens U., Konig H., Distler A., Sieper J.**  
Use of magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthritis patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37(7):1039-1045.
20. **Braun J., Bollow M., Neure L., Seipelt E., Seyrekbasan F., Herbst H., Eggens U., Distler A., Sieper J.**  
Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(4):499-505.
21. **Braun J., Bollow M., Remlinger G., Eggens U., Rudwaleit M., Distler A., Sieper J.**  
Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41(1): 58-67.
22. **Braun J., Bollow M., Sieper J.**  
Radiologic diagnosis and pathology of the spondylarthropathies. *Rheum Dis Clin north Am* 1998; 24(4):697-735.
23. **Braun J., Brandt J., Listing J., Zink A., Alten R., Golder W., Gromnica-Ihle E., Kellner H., Krause A., Schneider M., Sorensen H., Zeidler H., Thriene W., Sieper J.**  
Treatment of active ankylosing spondylitis with Infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *The Lancet* 2002; 359(9313):1187-1193.
24. **Braun J., Breban M., Maksymowych W.P.**  
Therapy for ankylosing spondylitis: new treatment modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 Sep;16(4):631-51.

25. **Braun J., Landewe R., Hermann K.G., Han J., Yan S., Williamson P., van der Heijde D.; ASSERT Study Group.**  
Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study.  
Arthritis Rheum 2006 May; 54(5):1646-52.
26. **Braun J., Pham T., Sieper J., Davis J., van der Linden S., Dougados M., van der Heijde D.; ASAS Working Group.**  
International ASAS consensus statement for use of anti-tumor necrosis factor in patients with ankylosing spondylitis.  
Ann Rheum Dis 2003; 62(9):817-824.
27. **Braun J., Sieper J.**  
Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 January 2002.  
Ann Rheum Dis 2002; 61:iii61-67.
28. **Braun J., Sieper J., Bollow M.**  
Imaging of sacroiliitis.  
Clin Rheumatology 2000; 19(1):51-57.
29. **Braun J., van der Heijde D.**  
Imaging and scoring in ankylosing spondylitis.  
Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002 Sep;16(4):573-604.
30. **Calin A.**  
Radiology and spondylarthritis.  
Bailliere Clin Rheumatol 1996; 10:455-476.
31. **Calin A., Garrett S., Whitelock H., Kennedy L.G., O'Hea J., Mallorie P., Jenkinson T.**  
A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the bath ankylosing spondylitis functional index.  
J Rheumatol 1994; 21(12):2281-2285.
32. **Calin A., Porta J., Fries J.F., Schurmann D.J.**  
Clinical history as screening test for ankylosing spondylitis.  
JAMA 1977 237:2613-2614
33. **Carbone L.D., Cooper C., Michet C.J., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd.**  
Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? Arthritis Rheum 1992; 35(12):1476-1482.
34. **Cawley M.I., Chalmers T.M., Kellgren J.H., Ball J.**  
Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis.  
Ann Rheum Dis 1972; 31(5):345-358.

35. **Dihlmann W.:**  
Achsen skelett, Degenerative Diskopathie  
In: Dihlmann W. (Hrsg.)  
Gelenke – Wirbelverbindungen; 3. Auflage  
Thieme, Stuttgart 1987, 560-563
36. **Dougados M., Gueguen A., Nakache J. P., Nguyen M., Mery C., Amor B.**  
Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis.  
J Rheumatol 1988;15:302-307.
37. **Doward L. C., Spoorenberg A., Cook S. A., Whalley D., Helliwell P. S., Kay L. J., McKenna S. P., Tennant A., Heijde D. van der, Chamberlain M. A.**  
Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis.  
Ann Rheum Dis 2003;62:20-26.
38. **El Saghir H., Boehm H.**  
Surgical options in the treatment of the spinal disorders in ankylosing spondylitis.  
Clin Exp Rheumatol 2002; 20 (6 Suppl 28):101-105.
39. **Fischer T., Biedermann T., Hermann K.G., Diekmann F., Braun J., Hamm B., Bollow M.**  
Sakroiliitis bei Kindern mit Spondylarthropathie: Therapeutischer Effekt der CT-gestützten intraartikulären Kortikosteroid-Injektion.  
Röfo 2003; 175(6):814-821.
40. **Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G., Whitelock H., Gaisford P., Calin A.**  
A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The bath ankylosing spondylitis disease activity index.  
J Rheumatol 1994; 21(12): 2286-2291.
41. **Gorman J.D., Sack K.E., Davis J.C. Jr.**  
Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha.  
N Engl J Med. 2002 May 2;346(18):1349-56
42. **Gran J.T., Skomsvoll J.F.**  
The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients.  
Br J Rheumatol 1997; 36(7):766-771.
43. **Haibel H., Rudawaleit M., Sieper J.**  
Outcome-Parameter bei der ankylosierenden Spondylitis  
Z Rheumatol 2006; 65: 131-138
44. **Haywood K. L, Garrat A. M, Dziedzic K, Dawes P. T.**  
Patient centered assessment of ankylosing spondylitis-specific health related quality of life: Evaluation of the patient generated index.  
J Rheumatol 2003;30:764-773.

45. **Hermann K.G., Bollow M.**  
Magnetic resonance imaging of the axial skeleton in rheumatoid disease.  
Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18(6):881-907.
46. **Hermann K.G., Landewe R.B., Braun J., van der Heijde D.**  
Magnetic resonance imaging of inflammatory lesions in the spine in ankylosing spondylitis clinical trials: is paramagnetic contrast medium necessary?  
J Rheumatol. 2005 Oct;32(10):2056-60.
47. **Heuft-Dorenbosch L., Spoorenberg A., Tubergen A. van, Landewe R., Tempel H. van der, Mielants H., Dougados M., Heijde D. van der.**  
Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis.  
Ann Rheum Dis 2003;62:127-132.
48. **Jenkinson T.R., Mallorie P.A., Whitelock H.C., Kennedy L.G., Garrett S.L., Calin A.**  
Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (Spondylitis ankylosans). The bath Spondylitis ankylosans meterology index.  
J Rheumatol 1994; 21(9):1694-1698.
49. **Jevtic V., Kos-Golja M., Rozman B., McCall I.**  
Marginal erosive discovertebral "Romanus" lesions in ankylosing spondylitis demonstrated by contrast enhanced Gd-DTPA magnetic resonance imaging.  
Skeletal Radiol 2000; 29(1):27-33.
50. **Jevtic V., Rozmann B., Kos-Golja M.**  
MR Bildgebung bei seronegativer Spondylarthritiden.  
Radiologe 1996; 36:624-631.
51. **Jones SD., Porter J., Garrett S.L., Kennedy L.G., Whitelock H., Calin A.**  
A new approach for the bath ankylosing spondylitis meterology index.  
J Rheumatol 1995; 22(8):1609.
52. **Jones S. D., Steiner A., Garrett S. L., Calin A.**  
The Bath ankylosing spondylitis patient global score.  
Br J Rheumatol 1995;35:66-71.
53. **Kahn M.A.**  
Update on spondyloarthropathies.  
Ann Int Med 2002; 136(12): 896-907.
54. **Kellner H.**  
Begutachtung von Patienten mit seronegativen Spondylarthropathien.  
Z Rheumatol 2002; 61(6):643-651.

55. **Kohler S.**  
**Analyse von T-Zell Subpopulationen hinsichtlich Frequenz und spezifischer Zytokinsekretion in HLA B27-positiven AS-Patienten und Kontrollen**  
FU Berlin 2006: Digitale Dissertation  
<http://www.diss.fu-berlin.de/2006/336>, (13.08.2006) Anhang 10.6
56. **Köhler L., Kuipers J. G., Schnarr S., Zeidler H.**  
Spondylitis ankylosans: Fortschritte in der medikamentösen Therapie.  
Deutsches Ärzteblatt 2004; 101(21):1249-1254.
57. **Kurugoglu S., Kanberoglu K., Kanberoglu A., Mihmanli I., Cokyuksel O.**  
MRI appearances of inflammatory vertebral osteitis in early ankylosing spondylitis.  
Ped Radiol 2002; 32(3):191-194.
58. **Levine D.S., Forbat S.M., Saifuddin A.**  
MRI of the axial skeletal manifestation of ankylosing spondylitis.  
Clin Radiol 2004; 59(5):400-413.
59. **MacKay K., Mack C., Brophy S., Calin A.**  
The bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI). A new, validated approach to disease assessment.  
Arthritis Rheum 1998; 41(12):2263-2270.
60. **Maksymowych W.P.**  
Update in Spondylarthropathy.  
Arthritis Rheum. 2004 Feb 15;51(1):143-6.
61. **Marzo-Ortega H., McGonagle D., Jarrett S., Haugeberg G., Hensor E., O'connor P., Tan A.L., Conaghan P.G., Greenstein A., Emery P.**  
Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis. A clinical and imaging study.  
Ann Rheum Dis. 2005 Nov;64(11):1568-75.
62. **McGonagle D., Gibbon W., O'Connor P., Green M., Pease C., Emery P.**  
Characteristic magnetic imaging enthesal changes of the knee synovitis in spondylarthropathy.  
Arthritis Rheum 1998; 41(4): 694-700.
63. **Metz-Stavenhagen P., Krebs S., Volpel H.J.**  
Operationsmethoden zur Behandlung der Totalkyphose bei der Spondylitis ankylosans. Orthopäde 2001; 30(12):988 - 995.
64. **Metz-Stavenhagen P., Krebs S., Volpel H.J.**  
Zervicale Frakturen bei der Spondylitis ankylosans.  
Orthopäde 2001; 30(12):925-931.
65. **Miehle W., Schattenkirchner M., Tillmann K.**  
Rheumatologie in Praxis und Klinik. 1999:629-675.

66. **Moll J.M., Wright V.**  
New York clinical criteria for ankylosing spondylitis.  
Ann Rheum Dis 1973; 32(4):354-363.
67. **Muche B., Bollow M., Francois R.J., Sieper J., Hamm B., Braun J.**  
Anatomic structures involved in early- and late- stage sacroiliitis in spondyloarthritis.  
Arthritis Rheum 2003; 48(5):1374-1384.
68. **Oostveen J.C., van de Laar M.A.**  
Magnetic resonance imaging in rheumatic disorders of the spine and sacroiliac joints.  
Sem Arth Rheum 2000; 30(1):52-69.
69. **Ory P.A.**  
Radiography in the assessment of musculoskeletal conditions.  
Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003 Jun;17(3):495-512.
70. **Picozzia M., Freyb R. A.,Baumbergerc H.**  
Spondylitis ankylosans (M. Bechterew).Frühdiagnose und das bunte Bild der Krankheit. Schweiz Med Forum 2002; 10:232-237.
71. **Resnick D.:**  
Ankylosing Spondylitis  
In: Resnick D. (Hrsg.)  
Diagnosis of Bone and Joint Disorders, 2. Auflage  
W.B. Saunders Company 1995; 1008-1069.
72. **Rudwaleit M., Sieper J.**  
Diagnose und Frühdiagnose der ankylosierenden Spondylitis.  
Z Rheumatol 2004 63:193-202
73. **Rudwaleit M., Sieper J.**  
How to diagnose axial spondyloarthritis early.  
Ann Rheum Dis 2004; 63(3):535-543.
74. **Ruof J., Sangha O., Stucki G.**  
Evaluation einer deutschen Version des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) und Dougados Functional Index.  
Z Rheumatol 1999; 58(4):218-225.
75. **Schiff M.H., Burmester G.R., Kent J.D., Pangan A.L., Kupper H., Fitzpatrick S.B., Donovan C.**  
Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis.  
Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):889-94. Epub 2006 Jan 26.
76. **Sieper J., Braun J., Rudwaleit M., Boonen A., Zink A.**  
Ankylosing spondylitis: an overview.  
Ann Rheum Dis 2002; 61(Suppl 3):iii8-iii18.

77. **Spoorenberg A., de Vlam K., van der Heijde D., de Klerk E., Dougados M., Mielants H., van der Tempel H., Boers M., van der Linden S.**  
Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: Reliability and sensitivity to change over one year.  
J Rheumatol 1999; 26(4):997-1002.
78. **Stegen P., Wunsch C., Kauffmann G.:**  
Magnetresonanztomographie  
In: Kaufmann G., Moser W., Sauer R. (Hrsg.)  
Radiologie; 2. Auflage, Urban und Fischer,  
München 2001, 102-118
79. **Stone M., Salonen D., Lax M., Payne U., Lapp V., Inman R.**  
Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis.  
J Rheumatol 2001; 28(7):1604-1614.
80. **Toussirot E., Wendling D.**  
Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis.  
Drugs 1998; 56(2):225-240.
81. **Tubergen A., van Landewe R., Heuft-Dorenbosch L., Spoorenberg A., Heijde D., van der Tempel H., van der Linden S.**  
Assessment of disability with the World Health Organisation Disability Assessment Schedule II in patients with ankylosing spondylitis.  
Ann Rheum Dis 2003;62:140-145.
82. **van der Heijde D., Dijkmans B., Geusens P., Sieper J., DeWoody K., Williamson P., Braun J.; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group.**  
Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT).  
Arthritis Rheum. 2005 Feb;52(2):582-91.
83. **van der Heijde D., Spoorenberg A.**  
Plain radiographs as an outcome measure in ankylosing spondylitis.  
J Rheumatol 1999; 26(4):985-987.
84. **van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A.**  
Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis.  
Arthritis Rheum 1984; 27(4):361-367.
85. **van der Linden S., Valkenburg H.A., de Jongh B.M., Cats A.**  
The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals.  
Arthritis Rheum 1984; 27(3):241.

86. **Van der Linden S., Van der Heijde D.:**  
Ankylosing Spondylitis  
In: Ruddy S., Sledge C. B. (Hrsg.)  
Kelley's Textbook of Rheumatology, Band 2, 6. Auflage  
Elsevier Saunders, Philadelphia 2000; 1039-1052
87. **Vinson E.N., Major N.M.**  
MR Imaging of Ankylosing Spondylitis.  
Semin Musculoskelet Radiol 2003; 7(2):103-113.
88. **Wanders A., Heijde D., Calin A., Olivieri I., Zeidler H., Dougados M.**  
Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial.
89. **Weishaupt D., Köchli V.D., Marincek B.**  
Wie funktioniert MRI? 4. Auflage  
Springer 2002
90. **Wilkinson M. Bywaters E.G.**  
Clinical features and course of ankylosing spondylitis; as seen in a follow-up of 222 hospital referred cases.  
Ann Rheum Dis 1958; 17(2):209-228.
91. **Zink A., Braun J., Listing J., Wollenhaupt J.**  
Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-- results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers.  
J Rheumatol 2000; 27(3):613-622.
92. **Zochling J., Braun J.**  
Assessment of ankylosing spondylitis.  
Clin Exp Rheumatol 2005; 23 (Suppl. 39):133-141
93. **Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R., Collantes E., Davis J.C. Jr, Dijkmans B., Dougados M., Geher P., Inman R.D., Khan M.A., Kvien T.K., Leirisalo-Repo M., Olivieri I., Pavelka K., Sieper J., Stucki G., Sturrock R.D., van der Linden S., Wendling D., Bohm H., van Royen B.J., Braun J.; 'ASsessment in AS' international working group; European League Against Rheumatism.**  
ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis.  
Ann Rheum Dis. 2006 Apr;65(4):442-52. Epub 2005 Aug 26.

## **8 Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser für die Überlassung des Themas und die Gewährung der ungehinderten Arbeitsmöglichkeiten im Institut für Klinische Radiologie.

Im Besonderen möchte ich mich bei meinen Betreuern bedanken. Zum einen Frau Dr. med. C. Becker-Gaab, die in meinem Harvard Kurs mein Interesse an der Radiologie weckte, mir dieses Thema als Dissertationsarbeit vorschlug und mich weiter mit viel Engagement betreute. Zum anderen Herrn Dr. med. M. Treitl, der mir zu jeder Zeit mit Ratschlägen zur Seite stand und mich in das wissenschaftliche Arbeiten einwies.

Weiter möchte ich den Mitarbeitern der Radiologie Innenstadt danken, die mir stets hilfsbereit bei technischen Problemen und weiteren Fragen zur Seite standen.

Bei der Erstellung dieser Arbeit haben mir viele liebe Menschen aus Familie und Bekanntenkreis geholfen. Insbesondere möchte ich mich für die zwischenzeitlichen Korrekturen bei meinem Vater und Herrn Horst Köhler danken.

Geduldig hat meine Mutter in vielen Gesprächen mit mir immer über meine Arbeit gesprochen und mir dabei wichtige Ratschläge gegeben.

Meinem Bruder möchte ich für seine uneingeschränkte Geduld mit mir und meinen Textverarbeitungskenntnissen danken.

Meiner Schwester für die vielen konstruktiven Gespräche. Ich mochte die kritischen Auseinandersetzungen.

Ein weiterer besonderer Dank gilt meiner Freundin, Kathrin Lohr, die meine Arbeit oft gelesen hat und mich, wo sie konnte, unterstützte.

Im Besonderen möchte ich mich bei Herrn Prof. G. Hauer für seine Aufmerksamkeit und Ratschläge bzgl. der Dissertation bedanken.

## 9 Lebenslauf

**Malte Tryzna**  
**Brehmstr.8**  
**81543 München**  
**Tel.:089/ 54650205**  
**Email: maltetryzna@yahoo.de**



### **Persönliche Information**

Familienstand: Ledig  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Geburtsdatum: 24.09.1979  
Geburtsort: Köln  
Eltern: Dr. med. Gunnar Tryzna; Regine Tryzna-Halbach

### **Ausbildung**

1986 – 1990 Katholische Grundschule Wermelskirchen  
1990 - 1999 Albert-Einstein-Gesamtschule Remscheid

- Abschluss mit allgemeiner Hochschulreife (DN: 1,9)

Wintersemester 1999/2000 bis Wintersemester 2005/2006  
Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München bis April 2006

- 2002 Physikum
- 2003 Erstes Staatsexamen
- 2005 Zweites Staatsexamen
- 2005 – 2006 Praktisches Jahr
  - 1. Terial: Chirurgie im Klinikum Schwabing in der traumatologischen- und viszeralchirurgischen Fachabteilung
  - 2. Terial: Innere im Klinikum Harlaching im interdisziplinärem Tumorzentrum
  - 3. Terial: Pädiatrie im Krankenhaus Dritter Orden
- 2006/April Drittes Staatsexamen
- 2006/Juli Assistenzarztstelle in der chirurgischen Abteilung

des Krankenhauses Weilheim bei Prof. Hauer

**Tätigkeiten neben dem Studium** Aushilfe in der Chirurgischen Klinik Dr. Rinecker, Training im Jugendbereich des TC Anzing

**Sprachkenntnisse** Englisch, fließend

**Hobbys** Tennis (C-Trainerlizenz), Fitness, Snowboard, Computer



## 10.2 BASDAI Fragebogen

(BASDAI)

Wie ist es Ihnen in den letzten 7 Tagen ergangen?

Bitte kreuzen Sie auf den nachfolgenden Skalen jeweils eine Zahl an. Auch wenn die Beschwerden (Schmerzen, Müdigkeit) geschwankt haben, entscheiden Sie sich **bitte für eine Zahl** als Angabe für die durchschnittliche Stärke der Beschwerden.

1. Wie würden Sie Ihre allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung beschreiben?

keine Müdigkeit/  
Erschöpfung 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Müdigk./Ersch.

2. Wie stark waren Ihre Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte?

keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Schmerzen

3. Wie stark waren Ihre Schmerzen oder Schwellungen in anderen Gelenken?

keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Schmerzen

4. Wie unangenehm waren für Sie besonders berührungs- oder druckempfindliche Körperstellen?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

5. Wie ausgeprägt war Ihre Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

6. Wie lange dauert diese Morgensteifigkeit im allgemeinen?

in Stunden 0 ¼ ½ ¾ 1 1¼ 1½ 1¾ ≥2  
hatte keine

BASDAI-Score:

Berechnung: 1. Umrechnung der Zeitangabe von Frage 6 in eine Skalierung von 0-10: Bsp: ¼ Std=1,25; ½ Std=2,5; ¾= 3,75; 1 Std=5 usw.; 2. Zunächst Bildung eines Mittelwertes aus Frage 5 und 6 zur Morgensteifigkeit. Zur Berechnung des Gesamtmittelwertes, der dann den BASDAI-Score ergibt, werden die Fragen 1-4 und der Mittelwert aus Frage 5/6 addiert und durch 5 dividiert.

### 10.3 BASFI Fragebogen

Kreuzen Sie bitte an, wie gut Sie während den letzten 7 Tagen die jeweiligen Tätigkeiten allein, also ohne fremde Hilfe oder Hilfsmittel ausführen konnten. Entscheiden Sie sich bitte für eine Zahl als Angabe für die durchschnittliche Schwierigkeit, die Sie mit der Tätigkeit hatten.

1. Ohne Hilfe und Hilfsmittel (z.B. Strumpfanzieher) Socken oder Strümpfe anziehen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

2. Ohne Hilfe von der Hüfte aus nach vorn beugen, um einen Kugelschreiber vom Boden aufzuheben

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

3. Ohne Hilfe (z.B. Greifzange) etwas von einem hohen Regal herunternehmen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

4. Von einem Stuhl ohne Armlehne aufstehen, ohne dabei die Hände oder andere Hilfe zu benutzen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

5. Ohne Hilfe vom Boden aufstehen, wenn Sie auf dem Rücken liegen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

6. Ohne Beschwerden 10 Minuten stehen, ohne sich anzulehnen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

7. 12-15 Treppenstufen steigen ohne Benutzung des Geländers oder von Gehhilfen. 1 Schritt pro Stufe!

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

8. Über die Schulter sehen, ohne den Oberkörper zu drehen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

9. Körperlich anstrengende Tätigkeiten verrichten (z.B. krankengymnastische Übungen, Gartenarbeit oder Sport)

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

10. Zu Hause oder bei der Arbeit den ganzen Tag aktiv sein

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

## 10.4 BASMI Fragebogen

### Vermessungsindex (BASMI):

Punktwert	0	1	2
Tragus-Wand-Abstand <sup>1</sup>	< 15 cm <input type="radio"/>	15-30 cm <input type="radio"/>	> 30 cm <input type="radio"/>
Lumbale Flexion <sup>2</sup>	> 4 cm <input type="radio"/>	2-4 cm <input type="radio"/>	< 2 cm <input type="radio"/>
Cervicale Rotation <sup>3</sup>	> 70° <input type="radio"/>	20-70° <input type="radio"/>	< 20° <input type="radio"/>
Laterale lumbale Flexion <sup>4</sup>	> 10 cm <input type="radio"/>	5-10 cm <input type="radio"/>	< 5 cm <input type="radio"/>
Intermalleoläre Distanz <sup>5</sup>	> 100 cm <input type="radio"/>	70-100 cm <input type="radio"/>	< 70 cm <input type="radio"/>

<sup>1</sup> Kopf max. zur Wand geführt, normale Kinnhaltung

<sup>2</sup> Anteriore Flexion (Spina iliaca posterior 10 cm nach cranial); Zunahme nach Flexion ergibt den Wert (Schober Test)

<sup>3</sup> Bestimmung des Wertes durch Mittelwertbildung aus re. und li. Rotation

<sup>4</sup> Herunterfahren der Mittelfinger am Oberschenkel, die Diff. aus Start- und Endpunkt ist beidseitig zu messen, der Mittelwert ist anzugeben

<sup>5</sup> Der stehende Pat. soll bei gestreckten Knien die Beine max. spreizen

**Thoraxexkursion** (Differenz des Thoraxumfanges aus In- und Expiration gemessen im 4. ICR):

cm

### 10.5 BASRI Auswertbogen

Wert	Cervicale WS (BASRI-s)	Lumbale WS (BASRI-s)	Hüfte (BASRI-h)
0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Summe (BASRI-t):

---

### New York Kriterien für Sakroiliakalgenke

Wert	
0	<input type="checkbox"/>
1	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>

Summe New York:

---

---

**Endsumme:**

## 10.6 Digitale Dissertation

FU Berlin  
Digitale Dissertation

**Siegfried Kohler :**

### **Analyse von T-Zell Subpopulationen hinsichtlich Frequenz und spezifischer Zytokinsekretion in HLA B27-positiven AS- Patienten und Kontrollen**

Analysis of T-cell subpopulations concerning  
frequency and specific cytokine secretion in  
HLA B27 positive AS patients and controls



---

[|Zusammenfassung|](#) [|Inhaltsverzeichnis|](#) [|Ergänzende Angaben|](#)

#### Zusammenfassung

Die Assoziation von Ankylosierender Spondylitis und HLA B27 ist die stärkste bekannte Assoziation einer Autoimmunerkrankung mit einem bestimmten MHC, und seitdem diese Assoziation bekannt wurde, haben mehrere Arbeitsgruppen mit verschiedensten Hypothesen versucht, deren Ursache zu ergründen. Trotzdem ist die Pathogenese dieser häufigen Erkrankung noch nicht geklärt. In einer vorher durchgeführten Analyse konnte gezeigt werden, dass sich sowohl HLA B27-positive gesunde, als auch an AS erkrankte Personen von gesunden, HLA-B27-negativen Spendern dadurch unterschieden, dass sie eine geringere Expression proinflammatorischer Zytokine in CD4+ und CD8+ T-Zellen aufwiesen. Hauptziel dieser Untersuchung war es nun durch eine genauere Analyse von CD4+ und CD8+ T-Zellen in HLA B27-positiven und -negativen Spendern, diejenige/-n Subpopulation/-en zu identifizieren, die für dieses Phänomen verantwortlich ist/sind. Um dies zu erreichen wurden wichtige methodische Verbesserungen realisiert. Durch die getrennte Stimulation von CD4+ und CD8+ T-Zellen konnte deren gegenseitige Beeinflussung ausgeschlossen werden. Des Weiteren erlaubte die Einteilung der CD4+ und CD8+ T-Zellen in durch Expression von CD27 und CD45RA definierte Subpopulationen eine getrennte und damit genauere Analyse der Zytokinproduktion. Zusätzlich wurde die Frequenz dieser Subpopulationen im peripheren Blut bestimmt. Mit dieser Methode gelang es in dieser Arbeit, antigenerfahrene Gedächtnis und Effektor CD8+ T-Zellen als diejenigen Zellpopulationen zu identifizieren, die für die geringere TNF T-Zellen in HLA B27-positiven Personen verantwortlich sind. Im Gegensatz dazu konnten bei den untersuchten CD4+ Zell-Subpopulationen weder hinsichtlich der Zytokinproduktion, noch der in vivo TH1/TH2 Differenzierung signifikante Unterschiede zwischen HLA B27-positiven und -negativen Spendern festgestellt werden. Auch die Frequenz der durch CD27 und CD45RA charakterisierten Subpopulationen unterschied sich nicht signifikant in den untersuchten Spendern. Zusammengefasst könnten diese Ergebnisse darauf hinweisen, dass in HLA B27-positiven Personen ein genereller Defekt in der CD8+ T-Zell Differenzierung, bzw. in der Aktivierung von antigen-erfahrenen CD8+ T-Zellen vorliegt. Dies scheint sich jedoch nicht in signifikanter Weise auf CD4+ T-Zellen auszuwirken. Zukünftige Untersuchungen sollten möglicherweise darauf abzielen, den genauen Mechanismus aufzuklären, wie HLA B27 die CD8+ T-Zell Zytokinexpression beeinflusst. Dieses Wissen könnte dabei helfen, die Pathogenese dieser Erkrankung zu ergründen und dadurch potentielle Ansatzpunkte für eine bessere Therapie und möglicherweise auch Wege zur Prophylaxe aufzeigen.

Ergänzende Angaben:

**Online-Adresse:** <http://www.diss.fu-berlin.de/2006/336/index.html>  
**Sprache:** Deutsch  
**Keywords:** HLA B27 TNF Interferon gamma T-Zellen Ankylosing spondylitis  
**DDC-Sachgruppe:** 610 Medizin  
**Datum der Disputation:** 2006-06-23  
**Entstanden am:** Fachbereich Humanmedizin, Freie Universität Berlin  
**Erster Gutachter:** Prof. Dr. med. Jürgen Braun  
**Zweiter Gutachter:** Prof. Dr. med Jochen Sieper  
**Kontakt (Verfasser):** [ccsigi@drfz.de](mailto:ccsigi@drfz.de)  
**Kontakt (Betreuer):** [j.braun@rheumazentrum-ruhrgebiet.de](mailto:j.braun@rheumazentrum-ruhrgebiet.de)  
**Abgabedatum:** 2006-06-14  
**Freigabedatum:** 2006-06-28

[|| DARWIN|| Digitale Dissertationen ||](#) [Dissertation|| English Version|| UB der FU Berlin||](#)  
[Seitenanfang ||](#)