

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Institut für Klinische Radiologie

– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel –

**Magnetresonanztomographie
der frühen hämophilen Osteoarthropathie:
Morphologisches Staging und Korrelation
mit der Blutungsfrequenz**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Schiborr, Manfred Herbert

aus Castrop-Rauxel

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Klaus Wörtler

Tag der mündlichen Prüfung: 17. März 2006

Institut für Klinische Radiologie

– Direktor: Univ.-Prof. Dr. Walter L. Heindel –

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Klaus Wörtler

ZUSAMMENFASSUNG

Magnetresonanztomographie

der frühen hämophilen Osteoarthropathie:

**Morphologisches Staging und Korrelation mit der
Blutungsfrequenz**

Schiborr, Manfred

Die vorliegende Untersuchung soll den Wert der Magnetresonanztomographie in der Diagnostik und im Staging der frühen hämophilen Osteoarthropathie im Vergleich zu den klinisch eruierbaren Parametern Blutungszahl, Blutungsfrequenz und Patientenalter klären.

Die am stärksten von Blutungen betroffenen Gelenke (mit einem Pettersson-Score von maximal drei) vier bis siebzehnjähriger hämophiler Kinder, welche am Hämophiliezentrum der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie - des Universitätsklinikums Münster betreut werden, wurden mit der MR-Tomographie untersucht.

Es konnten insgesamt 39 MR-Gelenkuntersuchungen (obere Sprung-, Ellbogen- und Kniegelenke) von 27 Patienten und insgesamt 28 unterschiedlichen Gelenken im Rahmen der Studie anhand eines eigenen MR-Scores ausgewertet und die Ergebnisse mit der absoluten Blutungszahl, der durchschnittlichen jährlichen Blutungsfrequenz der Gelenke und dem Patientenalter korreliert werden.

Es ergibt sich eine mittlere Korrelation von Blutungsfrequenz und MR-Score. Die Blutungszahl zeigt eine an der Grenze zur mittleren gelegene hohe Korrelation. Das Alter zeigt keine überzufällige Abhängigkeit vom MR-Score.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß das Ausmaß der Gelenkveränderungen im Rahmen der frühen hämophilen Arthropathie weder mittels des Patientenalters, Blutungszahl und -frequenz noch durch Röntgenaufnahmen ausreichend genau abgeschätzt werden kann. Die MR-Tomographie der Gelenke Hämophiler ist daher für therapieentscheidende Fragestellungen, das individuelle Staging und vergleichende Therapiestudien – gerade in Frühstadien der Erkrankung – unverzichtbar.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. März 2006

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 5 |
| Tabellenverzeichnis | 8 |
| Abbildungsverzeichnis | 9 |
| 1 Einleitung | 10 |
| 2 Grundlagen | 12 |
| 2.1 Hämophilie | 12 |
| 2.1.1 Geschichtliches | 12 |
| 2.1.2 Gerinnungssystem | 12 |
| 2.1.3 Diagnosestellung | 13 |
| 2.1.4 Häufigkeit | 13 |
| 2.1.5 Vererbung | 14 |
| 2.1.6 Klinische Ausprägung / Variabilität | 15 |
| 2.1.7 Klinischer Verlauf | 16 |
| 2.1.8 Therapie | 16 |
| 2.1.9 Komplikation Hemmkörperhämophilie | 17 |
| 2.2 Hämophile Arthropathie | 18 |
| 2.2.1 Knorpel | 18 |
| 2.2.2 Synovialis | 20 |
| 2.2.3 Subchondraler Knochen | 21 |
| 2.2.4 Therapie | 22 |
| 2.2.4.1 Medikamentös | 22 |
| 2.2.4.2 Semi-invasiv/chirurgisch | 23 |
| 2.3 Aufbau des Gelenkknorpels | 24 |
| 2.3.1 Struktur | 24 |
| 2.3.2 Molekularer Aufbau | 24 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.3.3 | Histologie | 25 |
| 2.4 | Untersuchungsmethoden/Scores | 25 |
| 2.4.1 | Klinisch-orthopädische Methoden | 27 |
| 2.4.1.1 | Schmerz | 27 |
| 2.4.1.2 | Blutungsfrequenz | 28 |
| 2.4.1.3 | Körperliche Untersuchung | 28 |
| 2.4.2 | Radiologische Methoden | 29 |
| 2.4.2.1 | Ultraschall | 29 |
| 2.4.2.2 | Projektionsradiographie | 31 |
| 2.4.2.3 | Computertomographie | 34 |
| 2.4.2.4 | Magnetresonanztomographie | 34 |
| 3 | Material und Methoden | 39 |
| 3.1 | Patienten | 39 |
| 3.2 | Therapie | 40 |
| 3.3 | Geräte und Technik | 41 |
| 3.4 | Auswertung | 41 |
| 3.4.1 | Tagebücher | 41 |
| 3.4.2 | MRT | 42 |
| 3.4.3 | Statistik | 43 |
| 4 | Ergebnisse | 46 |
| 4.1 | Magnetresonanztomographie-Aufnahmen | 46 |
| 4.2 | Daten | 46 |
| 4.3 | Auswertung | 46 |
| 4.3.1 | MR-Gesamt-Score | 46 |
| 4.3.1.1 | Wiederholungsuntersuchungen und MR-Gesamt-Score | 54 |
| 4.3.2 | MR-Synovialis-Score | 55 |
| 4.3.2.1 | Wiederholungsuntersuchungen und MR-Synovialis-Score | 57 |
| 4.3.3 | MR-Knorpel-Score | 58 |
| 4.3.3.1 | Wiederholungsuntersuchungen und MR-Knorpel-Score | 61 |
| 4.3.4 | MR-Knochen-Score | 62 |
| 4.3.4.1 | Wiederholungsuntersuchungen und MR-Knochen-Score | 64 |
| 4.3.5 | Korrelationen | 65 |
| 5 | Diskussion | 68 |
| 5.1 | Hämophile Arthropathie | 68 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| 5.2 Radiologische Verfahren | 71 |
| 5.3 MR-Score | 73 |
| 6 Schlußfolgerungen | 81 |
| Literaturverzeichnis | 83 |
| Danksagung | 94 |
| Lebenslauf | 95 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----|---|----|
| 2.1 | Typische Genkonstellation | 15 |
| 2.2 | Schweregrade der Hämophilie | 15 |
| 2.3 | Orthopädischer Gesamt-Score | 27 |
| 2.4 | Schmerz-Score | 28 |
| 2.5 | Blutungs-Score | 29 |
| 2.6 | Körperlicher-Untersuchungs-Score | 30 |
| 2.7 | Arnold-Hilgartner-Score [3] | 32 |
| 2.8 | Petterson-Score [76] | 33 |
| | | |
| 3.1 | MR-Sequenzen und Geräteparameter | 41 |
| 3.2 | MRT-Score | 42 |
| 3.3 | Rangzahlen | 44 |
| 3.4 | Rangdifferenzen D_i und deren Quadrate D_i^2 | 44 |
| 3.5 | Interpretation des Korrelationskoeffizienten | 45 |
| | | |
| 4.1 | Patientendaten (Teil 1) | 52 |
| 4.2 | Patientendaten (Teil 2) | 53 |
| 4.3 | Mittel-, Minimal- und Maximalwerte im Vergleich von normalem zu erhöhtem MR-Gelenkscore | 55 |
| 4.4 | Spearman-Rangkorrelationen (Spearman-Rho) | 67 |
| | | |
| 5.1 | Gelenke und Durchschnittswerte für MR-Gesamt-Score, Blutungszahl, -frequenz und Alter | 72 |
| 5.2 | MRT-Score nach Soler [99] | 74 |
| 5.3 | MRT-Score nach Nuss [73] | 75 |
| 5.4 | MRT-Score nach Kilcoyne [52], Denver MRI-Score | 76 |
| 5.5 | MRT-Score nach Funk [30] | 77 |
| 5.6 | MRT-Score nach Dobón [18] | 78 |
| 5.7 | MRT-Score nach Lundin, „European MRI score“ [62] | 79 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|------|---|----|
| 2.1 | Schema Gerinnungskaskade [8]. | 14 |
| 2.2 | Pathogenese der chronischen hämophilen Arthropathie [102] | 19 |
| 2.3 | Knorpelaufbau | 26 |
| 4.1 | Synovialis 0–1 | 47 |
| 4.2 | Synovialis 3–5 | 48 |
| 4.3 | Knorpel | 49 |
| 4.4 | Knochen | 50 |
| 4.5 | Verlauf | 51 |
| 4.6 | Balkendiagramm MR-Score-Gesamt und Anzahl der Punktwerte . . . | 54 |
| 4.7 | Punktvolke MR-Score-Gesamt und Blutungszahl | 56 |
| 4.8 | Punktvolke MR-Score-Gesamt und Blutungsfrequenz | 56 |
| 4.9 | Punktvolke MR-Score-Gesamt und Alter in Monaten | 57 |
| 4.10 | Balkendiagramm MR-Score-Synovialis und Anzahl der Punktwerte . . | 58 |
| 4.11 | Punktvolke MR-Score-Synovialis und Blutungszahl | 59 |
| 4.12 | Punktvolke MR-Score-Synovialis und Blutungsfrequenz | 59 |
| 4.13 | Punktvolke MR-Score-Synovialis und Alter in Monaten | 60 |
| 4.14 | Balkendiagramm MR-Score-Knorpel und Anzahl der Punktwerte . . . | 60 |
| 4.15 | Punktvolke MR-Score-Knorpel-Gesamt und Blutungszahl | 62 |
| 4.16 | Punktvolke MR-Score-Knorpel-Gesamt und Blutungsfrequenz | 63 |
| 4.17 | Punktvolke MR-Score-Knorpel-Gesamt und Alter in Monaten | 63 |
| 4.18 | Balkendiagramm MR-Score-Knochen und Anzahl der Punktwerte . . | 64 |
| 4.19 | Punktvolke MR-Score-Knochen-Gesamt und Blutungszahl | 65 |
| 4.20 | Punktvolke MR-Score-Knochen-Gesamt und Blutungsfrequenz | 66 |
| 4.21 | Punktvolke MR-Score-Knochen-Gesamt und Alter in Monaten | 66 |

1 Einleitung

Die Hämophilie ist die bei weitem häufigste und am längsten bekannte Defektkoagulopathie. Sie ist eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Es erkranken daher fast ausschließlich männliche Nachkommen. In 30–45 Prozent der Fälle sind allerdings Neumutationen Ursache der Hämophilie. Die Häufigkeit in der Bevölkerung beträgt 1 : 10.000 bzw. 1 : 4.200 männliche Personen. Es werden zwei Formen der Hämophilie unterschieden. Die Hämophilie A ist durch einen Mangel an Gerinnungsfaktor-VIII und die Hämophilie B durch einen Mangel an Faktor-IX gekennzeichnet. Das klinische Bild dieser beiden Formen ist identisch [59].

Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie, mit einer Faktor-Restaktivität von <1 Prozent bzw. 1–5 Prozent, bilden das typische Krankheitsbild aus [59]. Durch wiederholte, oft spontane, Blutungen in Gelenke entwickelt sich eine Osteoarthropathie. Betroffen sind vor allem die oberen Sprunggelenke, die Ellbogen und die Knie [2, 26, 89]. Die ersten Gelenkblutungen treten nach dem Laufenlernen, durchschnittlich im Alter von 1,5–2 Jahren auf [82].

Die Entwicklung von zunächst standardisierten Hochkonzentraten der Faktoren-VIII und -IX und die spätere Entwicklung von zusätzlich virusinaktivierten oder rekombinanten Faktorkonzentraten haben die Lebenserwartung der Betroffenen auf das Maß der Normalbevölkerung angehoben [59, 83]. Hierdurch traten die chronischen Veränderungen der hämophilen Osteoarthropathie als Folge rezidivierender Gelenkblutungen in den Vordergrund der klinischen Problematik [25].

Das Ausmaß der Arthropathie wird heutzutage nach den Empfehlungen des Musculo-Skeletal-Committee der World Federation of Hemophilia (WFH) anhand der klinisch-orthopädischer Scores, wie Schmerz, körperliche Untersuchung, Blutungen, und anhand des radiologisch-bildgebenden Röntgen-Scores nach Pettersson dokumentiert [32]. Das von PETERSSON et al. entwickelte und 1980 publizierte Score-System [76] basiert auf konventionellen Standard-Röntgenaufnahmen der Gelenke. Es bewertet frühe, reversible Gelenkveränderungen, wie Epiphysenakzeleration und Osteoporose, mittlere Stadien, wie z. B. subchondrale Unregelmäßigkeiten oder Erosionen der Gelenkflächenränder und ausgeprägte Spätstadien mit Gelenkdeformitäten.

Die Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten hat dazu geführt, daß vorwiegend gering ausgeprägte Osteoarthropathien beobachtet werden und die klassischen knöchernen Destruktionen der mittleren und schweren Gelenkveränderungen nur noch verhältnismäßig selten auftreten. Die frühe Arthropathie betrifft die Weichteilstrukturen, d. h. die Gelenkschleimhäute und den Gelenkflächenknorpel, die mit dem konventionellem Röntgenbild nicht direkt beurteilt werden können [80]. Der Pettersson-Score ist daher nicht zur Beurteilung dieser frühen Stadien der Arthropathie geeignet [120].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist in der Lage, diese Weichteilstrukturen mit hoher Auflösung darzustellen. Sie wird daher, trotz des relativ aufwendigen Verfahrens, zunehmend in der Diagnostik der hämophilen Arthropathie eingesetzt. Damit ist die MRT in der Lage, Informationen bereitzustellen, die zur Indikationsstellung für invasive Therapien, wie Synovektomien, benötigt werden. Außerdem erlaubt sie dadurch auch einen Vergleich des Erfolges unterschiedlicher Therapieformen bereits in frühen Stadien der hämophilen Arthropathie [18, 52, 63].

Das Ziel dieser Untersuchung ist die Frage zu klären, ob aus der Anzahl der Blutungen in ein Gelenk, der durchschnittlichen jährlichen Blutungsfrequenz oder dem Patientenalter das Ausmaß der Gelenkveränderungen, die mit der MR-Tomographie darzustellen sind, abgeschätzt werden kann oder ob die MRT einen darüber hinausgehenden Informationsgewinn zum individuellen Staging liefern kann. Es werden dazu MR-Tomographien hämophiler Gelenke mit einem MRT-Score ausgewertet und dieser Score mit der Blutungszahl, der Blutungsfrequenz und dem Alter korreliert.

2 Grundlagen

2.1 Hämophilie

2.1.1 Geschichtliches

Die Hämophilie¹ ist eine Erkrankung, die bereits im babylonischen Talmud² erwähnt wird. Der Talmud entstand zwischen dem zweiten und fünften Jahrhundert n. Chr. als Niederschrift der bis dahin mündlichen Überlieferungen. Er verweist darauf, daß Jungen, deren ältere Brüder oder Vettern bei der Beschneidung verblutet waren, nicht beschnitten werden sollen [93].

Conrad Otto wird aufgrund seiner 1803 veröffentlichten Abhandlung „An Account of haemorrhagic disposition existing in certain families” als Erstbeschreiber der Hämophilie in einer modernen Form angesehen. Der Begriff Hämophilie wird erstmals von Hoppf 1828 in seiner Dissertation „Über die haemophilie oder die erbliche Anlage zu todlichen Blutungen” veröffentlicht [31, 38, 49].

Erst 1952 entdeckte man, dass bei dieser Erkrankung zwei unterschiedliche Formen existieren, die sich durch einen Mangel an Aktivität entweder des Faktors-VIII oder des Faktors-IX voneinander abgrenzen [1, 15].

2.1.2 Gerinnungssystem

Die Blutgerinnung ist ein sehr komplexer Prozeß. Nach einer Verletzung von Gefäßen tritt eine Vasokonstriktion auf, die den Blutverlust vermindern soll. Gleichzeitig führt, in dieser ersten Phase der Blutgerinnung, der Kontakt des Blutes mit dem verletzten Gewebe zu einer Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten. Dieser blutplättchenreiche frische Abscheidungsthrombus ist noch labil und stabilisiert sich

¹griechisch: *αἷμα*, *αἱματος* Blut und *φιλεῖν* lieben bzw. *φιλία* Freundschaft, Zuneigung [84]

²bedeutendes jüdisches Gesetz- und Religionswerk, das die traditionellen Erzählungen und Weisungen der Tora, die Mischna, und die kommentierende Diskussion, die Gemara, zusammenfaßt. Die Tora enthält die Moses am Berg Sinai gegebenen Gesetze.

erst - während der plasmatischen Gerinnung - durch Vernetzung mit Fibrinfäden [81].

Die plasmatische Gerinnung, illustriert in einer vereinfachten Darstellung in Abbildung 2.1, wird aus dem ex- und dem intrinsischen System in Form zweier Kaskaden gebildet, die zu einer Aktivierung des Faktor-X führen. Der weitere Gerinnungsablauf, mit der Aktivierung von Prothrombin und Fibrinogen, ist beiden Kaskaden gemein [81].

Die durch die plasmatische Gerinnung gebildeten Fibrillen verfestigen den zuvor entstandenen Abscheidungsthrombus. In einem Faktor-VIII abhängigem letzten Schritt erfolgt die stabile Vernetzung der Fibrinfäden. Die folgende Gerinnselretraktion führt dann zu einem stabilen Wundverschluß [81].

Die verminderte Aktivität der Faktoren-VIII (Hämophilie A) bzw. -IX (Hämophilie B) im Rahmen der Hämophilie führt also zu einer Störung des Ablaufs der Kettenreaktion und somit zu einer Reduzierung der Gerinnung und einer Blutungsneigung [81].

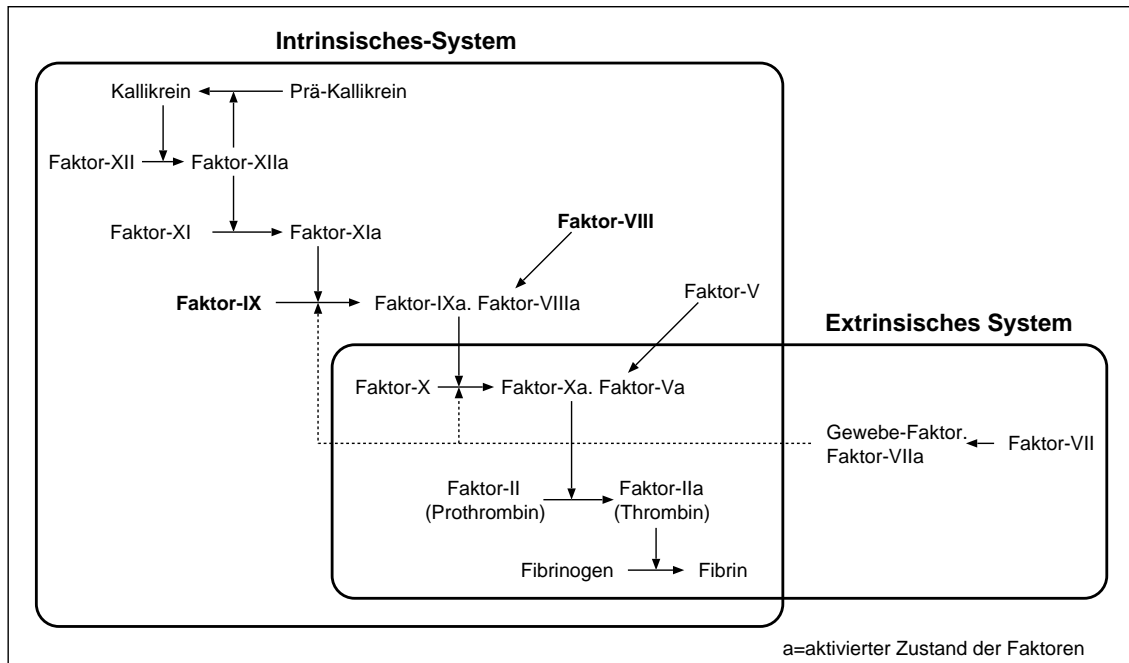
Laboranalytisch ist die PTT, die partielle Thromboplastinzeit, verlängert, während der Quick-Wert und die Blutungszeit, die der ersten Phase der Blutstillung mit der Bildung des Abscheidungsthrombus entspricht, normal sind [81].

2.1.3 Diagnosestellung

Zur Diagnosestellung leiten vor allem Hämatome (47 %), die Familienanamnese (24 %), Operationen (14 %) und mit gleicher Häufigkeit jeweils Mund-, Gelenk- und Muskelblutungen (jeweils 5 %). Sie erfolgt meist innerhalb des ersten Lebensjahres [82]. Der Beginn klinisch auffälliger Blutungen liegt meist im 2. Lebensjahr (27 %) oder etwas seltener bereits im ersten Lebensjahr (21 %). Die ersten Gelenkblutungen treten meist im jungen Kleinkindsalter auf [28, 82, 87].

2.1.4 Häufigkeit

Die Inzidenz der Hämophilie liegt zwischen 4,6:100.000 und 1:10.000 [3, 9, 87]. Die Hämophilie A ist mit einer Prävalenz von 1:10.000 wesentlich häufiger als die Hämophilie B mit einer Prävalenz von 1:50.000. Je nach Publikation bzw. Population wird die Prävalenz mit 1:10.000 bzw. 1:4.200 männliche Personen [59], für die USA mit 1:10.000 für die Hämophilie A und mit 1:50.000 bis 1:100.000 für die Hämophilie B [87], für Kanada mit 1:7.100 [41] und für Schweden mit 1:24.000 [2]



Eine Verminderung der Aktivität der Faktoren-VIII oder -IX verringert die Aktivierung des Faktor-X und die folgenden Reaktionen sind ineffizient und das klinische Bild der Hämophilie tritt auf .

Abbildung 2.1: Schema Gerinnungskaskade [8].

angegeben. Etwa 9.000 Menschen leiden in Deutschland an einer Hämophilie A oder B [92].

2.1.5 Vererbung

Die Hämophilie ist eine X-chromosomal rezessive Erkrankung, die typische Genkonstellation ist in der Tabelle 2.1 dargestellt. Das klinische Bild manifestiert sich bei hemizygoten ($X_H Y$) Männern, aber nicht bei den heterozygoten ($X_H X$) Frauen, da die Hälfte des normalen Genprodukts für eine ausreichende klinische Funktion sorgt. Die heterozygoten Konduktorinnen erkranken nicht selbst, vererben das Gen jedoch auf 50 Prozent ihrer Kinder (Mädchen $\hat{=}$ Konduktorinnen und Jungen $\hat{=}$ Blutern). Männliche Genträger erkranken. Sie vererben das Merkmal an alle Töchter, während ihre Söhne gesund sind, da diese das X-Chromosom von der Mutter erhalten. Mädchen können also nur in dem seltenerem Fall, daß ihr Vater Bluter und ihre Mutter Merkmalsträgerin ist, erkranken. Auch dann wären die Hälfte ihrer Schwestern klinisch gesund, aber Konduktorinnen. Bei 30 bis 45 Prozent an Hämophilie Erkrankten lässt sich keine familiäre Belastung nachweisen, sodass von Neumutationen auszugehen ist [59].

| <i>Mutter</i> \ <i>Vater</i> | <i>X</i> | <i>Y</i> |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>X</i> | <i>XX</i> | <i>XY</i> |
| <i>X_H</i> | <i>X_HX</i> | <i>X_HY</i> |

Tabelle 2.1: Typische Genkonstellation

| Schweregrad | Faktor-Restaktivität [%] |
|--------------------------|--------------------------|
| schwere Hämophilie | 0–1 |
| mittelschwere Hämophilie | 1–5 |
| leichte Hämophilie | 5–15 |
| Subhämophilie | 15–35 |

Tabelle 2.2: Schweregrade der Hämophilie

2.1.6 Klinische Ausprägung / Variabilität

Die Hämophilie wird – je nach Ausmaß der Restaktivität der Gerinnungsfaktoren-VIII oder -IX – in verschiedene Ausprägungen unterteilt (Tabelle 2.2) [59]. Das typische Krankheitsbild der Hämophilie findet sich nur bei schwerer oder mittelschwerer Hämophilie mit einer Restaktivität von <1 Prozent bzw. 1–5 Prozent. Die Patienten mit einer leichten oder einer Subhämophilie, d. h. ab einer Restaktivität von über 5 Prozent, haben oftmals nur im Rahmen von schweren Verletzungen Probleme. Spontane Blutungen sind daher vorwiegend bei Patienten mit schwerer Hämophilie zu finden. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie leiden vor allem an Blutungen nach Bagatellverletzungen und nur selten an Spontanblutungen. Die leichte und die Subhämophilie beeinträchtigen die Patienten im Alltag kaum und können sich daher zum Teil lange der Diagnosestellung entziehen. Bei Verletzungen oder Operationen können die Blutungen bei Patienten mit leichter Hämophilie das gleiche Ausmaß der Schwere und Dauer erreichen wie bei Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie. Etwa 45 Prozent der Hämophilen leiden an einer schweren Hämophilie [92].

Bei etwa 85 Prozent der Hämophiliefälle liegt ein Mangel an antihämophilen Globulin A (Faktor-VIII) und bei etwa 15 Prozent ein Mangel an antihämophilen Globulin B (Faktor-IX) vor. Der Schweregrad der Hämophilie wird sowohl durch die Quantität des Faktormangels als auch durch die Faktoraktivität bestimmt. Die Minderung der Faktoraktivität ist genetisch determiniert und daher innerhalb der einzelnen Familien konstant [59]. Die große Variabilität im Schweregrad der Erkrankung lässt sich durch die große Anzahl unterschiedlicher bekannter Genmutation erklären. Für

den Faktor-VIII sind über 80 unterschiedliche Mutationen bekannt, diese sind für zirka 50 Prozent und für etwa weitere 50 Prozent ist eine Inversion eines sehr großen Stückes der DNA-Sequenz verantwortlich. Mehr als 400 unterschiedliche Mutationen sind als Ursache des Mangels an Gerinnungsfaktor-IX beschrieben [15].

2.1.7 Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf in der Neugeborenenzeit ist üblicherweise unauffällig, sofern keine medizinischen Interventionen, wie z. B. Zirkumzisionen, intramuskuläre Impfungen oder Pyloromyotomien durchgeführt werden. Die primäre Blutstillung, d. h. die Blutungszeit, ist normal, sodass vor allem bei den mildereren Hämophilien perioperativ Nachblutungen typisch sind. Im mittleren bis späteren Säuglingsalter treten dann subkutane Hämatome auf. Ab dem Ende des ersten Lebensjahres sind Blutungen in die Muskulatur nicht selten. Mit der zunehmend größeren Beweglichkeit – und vor allem dem Beginn des Laufenlernens – kommen die schmerzhaften Gelenkblutungen hinzu. Häufig sind im weiteren Verlauf auch Blutungen im Rahmen von Bissverletzungen und Einrissen des Zungenbändchens. Nasenbluten kann für Teerstühle oder Bluterbrechen verantwortlich sein. Intrakranielle Blutungen sind selten, aber lebensbedrohlich und in zwei Drittel der Fälle ohne erinnerliches Trauma [59]. Zu den klinischen Zeichen einer akuten Blutung gehören Schmerzen, Schwellungen, Überwärmung und z. T. Muskelspasmen [92].

2.1.8 Therapie

Die Therapie erfolgt durch eine Substitutionsbehandlung mit rekombinanten Faktor-VIII bzw. -IX-Konzentraten. Auf Grund der hohen Therapiekosten und eines höheren Risikos der Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie (siehe nächster Unterabschnitt 2.1.9) wird in der Regel bei Bedarf, d. h. bei Blutungen, substituiert und seltener – meist bei häufig rezidivierenden Blutungen – eine Dauerprophylaxe durchgeführt [89]. Eine Langzeit-Dauersubstitution ist in der Regel nur bei der schweren Hämophilie erforderlich.

Die Möglichkeit der Behandlung mit virusinaktivierten oder rekombinanten Faktorkonzentraten vermeidet das Risiko der – früher extrem häufigen – Infektionen mit Hepatitis- und HIV-Viren bei Therapie mit lyophilisierten Kryopräzipitaten oder Fresh Frozen Plasma [42, 83].

Bei kleineren Verletzungen, Gelenkblutungen und minder ausgeprägten Muskelblutungen ist das Therapieziel die Anhebung der Faktoraktivität auf 15–20 % über

zwei bis drei Tage, größere Blutungen oder leichtere Operationen erfordern eine Anhebung des Aktivitätsspiegels auf 20–30 % über drei bis vier Tage. Intrakranielle und abdominale Blutungen und mittlere Operationen machen eine Anhebung der Aktivität auf 40–50 % über bis zu zwei Wochen notwendig. Große Operationen benötigen sogar eine Faktoraktivität von 50–100 % für zwei bis drei Wochen bzw. bis zum Abschluss der Wundheilung [59].

Mit der Gabe von 1 iE/kg Körpergewicht kann eine Erhöhung der Faktoraktivität im Blut um 1 (bis 1,5) Prozent erreicht werden [59].

2.1.9 Komplikation Hemmkörperhämophilie

Bei bis zu 10 Prozent, bei schwerer Hämophilie A sogar bis über 30 Prozent, der Patienten kann sich als schwerwiegende Komplikation eine Antikörperbildung gegen Faktor-VIII, eine so genannte Hemmkörperhämophilie, entwickeln. Diese kann durch eine Dosiserhöhung von Faktor-VIII-Konzentraten, eine Unterdrückung der Antikörperbildung, z. B. mit Kortikosteroiden, oder mit einer Entfernung der Antikörper aus dem Plasma, z. B. durch Plasmaseparation, behandelt werden. In 80–90 Prozent der Fälle führt eine kostenintensive Immuntoleranztherapie, d. h. die Verabreichung von hochdosierten Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Konzentraten über einen längeren Zeitraum, zu einer Unterdrückung der Antikörperbildung [55, 98].

Die Entwicklung von Inhibitoren, d. h. Antikörpern gegen die zugeführten Faktoren, stellen eine schwere Beeinträchtigung der Therapie dar und führen zu einer Verunsicherung der Patienten und ihrer Familien [43].

Neben den im vorigen Absatz erwähnten Behandlungsmethoden können bei schweren Blutungen oder notwendig werdenden Operationen einerseits aus Schweineserum gewonnene Faktor-VIII-Konzentrate und andererseits FEIBA (factor eight inhibitor bypass activity, Feiba-Vh®) oder rekombinanter Faktor-VIIa (NovoSeven®) eingesetzt werden [43, 91]. Die Behandlung mit Faktor-VIII-Konzentraten aus Schweineserum hat den Nachteil, daß häufig Kreuzreaktionen mit den antihumanen Faktor-VIII-Antikörpern bestehen oder sich entwickeln [39]. FEIBA weist eine Faktor-VIII-Inhibitor-Bypass-Aktivität auf und besteht im wesentlichen aus Faktor-II, -IX und -X, vorwiegend in der nicht-aktivierten Form, und Faktor-VII, vorwiegend in der aktivierten Form. Faktor-VIIa ist nur in Anwesenheit von Gewebefaktor, d. h. lokal, aktiv. Mit dem Blut zirkulierender Faktor-VIIa ist inaktiv und minimiert daher – im Vergleich zu Mischungen aus aktivierten Gerinnungsfaktoren – das Risiko einer disseminierten intravasalen Gerinnung bzw. thrombembolischer Komplikationen.

Gewebefaktor, als Zellmembran-Rezeptor von Faktor-VIIa, reagiert im Fall einer Verletzung rasch zum Faktor-VIIa-Gewebefaktor-Komplex und leitet den extrinsischen Gerinnungsweg, der durch die Hämophilie nicht beeinträchtigt wird, ein und gewährleistet mit einer raschen Bildung von Fibrin die Entwicklung eines stabilen Thrombus und Wundverschlusses [11, 39].

2.2 Hämophile Arthropathie

Die im Rahmen der Hämophilie wiederholt auftretenden Gelenkblutungen führen zu Veränderungen der Synovialis und des Knorpels, aus denen sich wiederum dauerhafte Gelenkschäden entwickeln. Die hämophile Arthropathie ist die häufigste Folgeerkrankung der Hämophilie. Betroffen sind vor allem – mit abnehmender Häufigkeit – die oberen Sprung-, die Ellenbogen- und die Kniegelenke [26], die mit einem Anteil von 80 Prozent die häufigsten Lokalisationen von Gelenkblutungen darstellen [2, 28].

Die hämophile Arthropathie hat, aufgrund der Schmerzen und Bewegungseinschränkungen, einen erheblichen Einfluß auf die Lebensqualität der Betroffenen.

Die genauen Pathomechanismen der Entwicklung einer hämophilen Arthropathie sind noch nicht bekannt. Die Ursachen sind multifaktoriell [92, 100, 102], siehe Abbildung 2.2. Neben chemischen und enzymatischen Ursachen werden direkte Schädigungen durch das – im Hämoglobin enthaltene – Eisen, phagozytierende Zellen, mechanische und physikalische Faktoren diskutiert [74, 92, 100, 102]. Zur Entwicklung der Schäden kommt es aufgrund der Veränderungen an Knorpel und Synovialis, die in Folge der Blutungen auftreten. Diese Schäden können durch Einblutungen in den subchondralen Knochen agraviert werden.

Interessant ist, daß sich in Tiermodellen bereits vier Tage nach Gelenkblutungen Schädigungen des Gelenkknorpels, aber erst 14 Tage nach der Blutung knorpelschädigende Eigenschaften der Synovialis, nachweisen lassen. Es ist daher möglich, daß die entzündlichen Synovialisveränderungen nicht nur direkt durch die Einblutung, sondern auch durch die zuvor entstandenen Knorpelschäden, hervorgerufen werden [92].

2.2.1 Knorpel

Der Knorpel – als ein bradytrophes Gewebe – ist gegenüber Störungen des Milieus besonders empfindlich. Er besteht aus relativ kleinen Chondrozyten, die von einer großen extrazellulären Matrix umgeben sind. Die Matrix wiederum wird vorwiegend

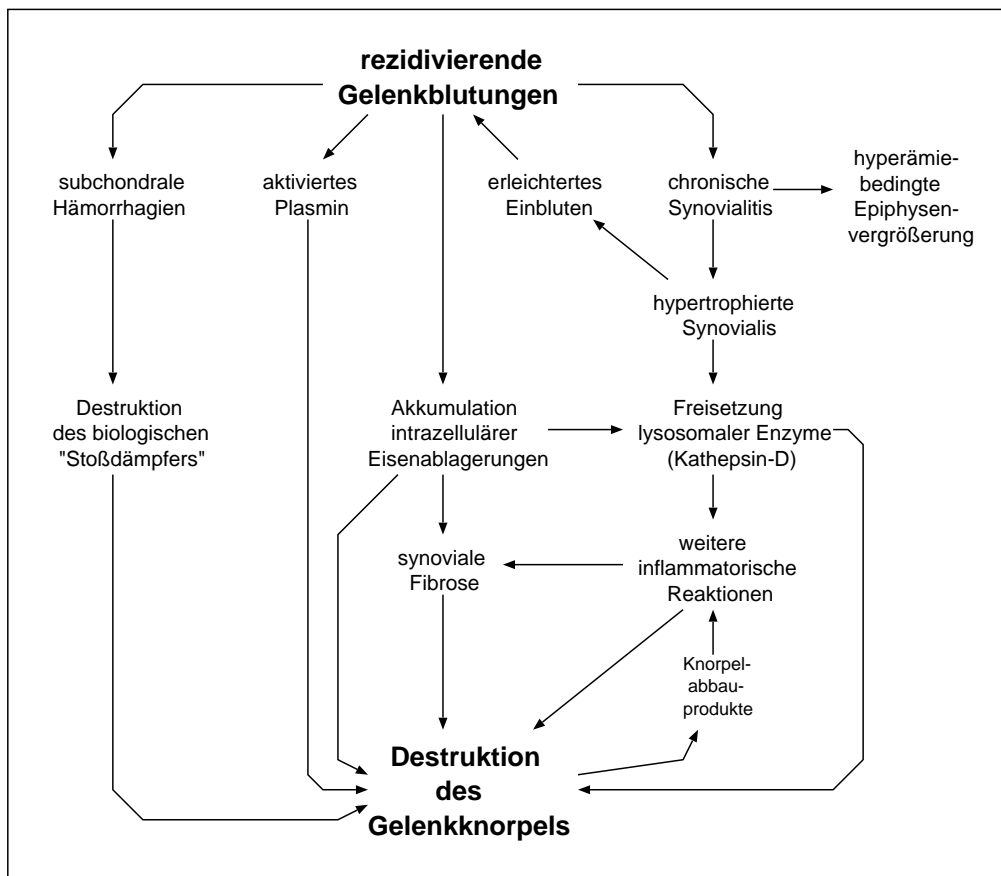


Abbildung 2.2: Pathogenese der chronischen hämophilen Arthropathie [102]

aus Kollagen und Proteoglykanen gebildet und ist in einem ständigen Prozeß des Umbaus, der ein empfindliches Gleichgewicht aus Abbau und Synthese darstellt [92].

Gelenkblutungen stören dieses empfindliche Milieu einerseits durch Verdünnung der für seine Ernährung notwendigen Substanzen. Andererseits kommt es zu einer Veränderung der – durch die Gelenkflüssigkeit vermittelten – Gleiteigenschaften und zu einer Druckerhöhung im Gelenk. Der erhöhte intraartikuläre Druck hat einerseits eine direkte physikalische Wirkung auf den Knorpel, andererseits kann er auch durch eine Verminderung der Perfusion der Synovialis zu einer Verschlechterung der Ernährungssituation des Knorpels führen [77, 102].

Des weiteren wird die Proteoglykansynthese innerhalb weniger Tage, die einer normalen Resorptionszeit einer Gelenkblutung entsprechen, anhaltend gehemmt und die Freisetzung von Proteoglykanen aus der Matrix gesteigert. Als Ursachen der irreversiblen Veränderungen werden unter anderem Einflüsse durch lysosomale und katabole Enzyme und der – durch erythrozytäres Eisen katalysierten – Bildung von toxischen Hydroxylradikalen aus den durch mononukleäre Zellen freigesetzten Sauerstoffmetaboliten angesehen. Direkter enzymatischer Abbau des Knorpels durch Kollagenasen und Plasmin und durch Phagozyten haben einen weiteren negativen Einfluß [92].

Die Entwicklung von subchondralen Zysten, die sich – ebenso wie Knorpeldefekte – vor allem in den gewichtstragenden Gelenkabschnitten ausbilden, führt zusätzlich zu einer Schwächung der den Knorpel stützenden Strukturen und somit zu einer verstärkten mechanischen Belastung. Weitere mechanische Faktoren, die einen Einfluß auf den Knorpel haben sind neben den lokalen Druckverhältnissen, Abrasionen und Fehlbelastungen im Rahmen von Kontrakturen auch eine Schwächung der subchondralen Knochenstrukturen durch eine inaktivitätsbedingte Osteopenie. Die Flüssigkeit in den subchondralen Zysten steht unter einem erhöhten Druck, möglicherweise wirkt die fibröse Wand als osmotische Membran [92, 100, 102].

2.2.2 Synovialis

Der wesentlichste Einfluß zur Entwicklung einer hämophilen Arthropathie scheint jedoch durch synovialisbedingte Veränderungen hervorgerufen zu werden.

Die Synovialis kleidet mit Ausnahme des Gelenkknorpels den gesamten Gelenkraum aus. Die Synovialis ist aus zwei Schichten aufgebaut, einer inneren vorwiegend aus Synoviozyten bestehenden und einer äußeren, die eine bindegewebige Stützschicht

darstellt. Die Synoviozyten lassen sich in drei Typen einordnen, einem makrophagen-ähnlichen Typ A, einem fibroblasten-ähnlichen Typ B und einem Mischtyp. Fibroblasten und Makrophagen finden sich in beiden Schichten, während Blutgefäße und Kapillaren nur in der äußeren, subsynovialen Schicht nachzuweisen sind. Die Funktionen der Synovialis sind vielfältig. Sie sorgt für die Ernährung und die Schmierung des Gelenkes, Bildung und Abbau der Gelenkflüssigkeit und Eliminierung von Detritus und z. B. Blutbestandteilen nach Einblutungen. Die Synovialis jüngerer Hämophiler ist hyperäm und villös proliferiert, die älterer Patienten avillös, flach und fibrotisch [92, 102]. Aufgrund der fibrosierten Synovialis nimmt die Frequenz der Gelenkblutungen ab und der Progreß der Erkrankung verlangsamt sich.

Im Bereich der Knorpelknochengrenze können Oberflächenschäden des Gelenkknorpels und Osteolysen des subchondralen Knochens durch Pannus bzw. synoviale Proliferate beobachtet werden. In der Knochenmarkhöhle zeigen sich an dieser Stelle allerdings weder Zysten und noch ein fibrotischer Umbau [87, 100].

Das Eisen aus den Erythrozyten der Gelenkblutungen, das in den synovialen Makrophagen akkumuliert, wird als Auslöser der Synovialitis angesehen. Die hohe Kapillardichte ist wohl für die – z. T. circulus-vitiosus-artig in rascher Folge – rezidivierenden Gelenkblutungen verantwortlich. Das nach vorausgegangenen Blutungen entzündlich veränderte und neovaskularisierte Gewebe ist leicht verletzlich und zudem stark perfundiert. Einerseits scheint die Menge des – nach Verletzungen der Synovialis hämophiler Patienten gebildeten – Fibrins geringer zu sein, andererseits kann die erhöhte fibrinolytische Aktivität der Synovialis Hämophiler zu einer zu frühen Auflösung der Fibrinplaques führen und dadurch rasch rezidivierende Blutungen begünstigen [74]. Enzyme und Zytokine werden wahrscheinlich durch die posthämorrhagisch stimulierten Phagozyten bzw. Makrophagen der Synovialis und durch – aus dem Blut – angelockte produziert und haben einen katabolen Einfluß auf den Gelenkknorpel [3, 92, 102].

2.2.3 Subchondraler Knochen

Die Hämorrhagien in den gelenkflächennahen Knochen werden für die Entwicklung der subchondralen Zysten verantwortlich gemacht. Diese hämorrhagischen Bezirke können sich im weiteren zu flüssigkeitsgefüllten Zysten oder – im Sinne von organisierten Hämatomen – zu Arealen aus fibrotischen Gewebe umwandeln [57, 100, 102]. Möglicherweise spielen auch Fissuren im geschädigten Gelenkknorpel [102] eine Rolle in der Entwicklung von subchondralen Zysten [87]. Heilende subchondrale Mikrofrakturen und der sklerotische Randsaum der subchondralen Zysten führen zu einer

Versteifung der Basis des darüberliegenden Knorpels und somit zu einer weiteren Erhöhung dessen mechanischer Belastung [100].

2.2.4 Therapie

Die Therapiemöglichkeiten umfassen neben einer kurzdauernde Ruhigstellung nach einer akuten Blutung, Krankengymnastik und physikalische Therapie auch medikamentöse und chirurgische Behandlungsmethoden, u. a. sind – neben den in den nächsten Absätzen erwähnten Verfahren – selten die Entfernung von Osteophyten, das Anbohren osteochondraler Läsionen, das Kürretieren und Auffüllen von Zysten mit Spongiosa oder Sehnenverlängerungen bei Kontrakturen nach Weichteilblutungen notwendig [88, 90, 100].

2.2.4.1 Medikamentös

Faktor-VIII/ IX

Der wichtigste Faktor in der Behandlung der hämophilen Arthropathie ist die Substitutionstherapie (Prophylaxe oder on Demand) mit Gerinnungsfaktoren zur Behandlung der Grunderkrankung. Die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie wird hierdurch zumindest verzögert und im Idealfall sogar verhindert. Schwere Arthropathien werden sich daher seltener entwickeln [59].

Für eine Prophylaxe werden von 5–10 iE Faktor-VIII oder 15–20 iE Faktor-IX bis zu 25–40 iE jeweils pro Kilogramm Körpergewicht je nach Erkrankungsart entweder jeden zweiten Tag oder dreimal pro Woche verabreicht. Faktor-IX weist eine höhere biologische Halbwertszeit auf und kann daher seltener verabreicht werden [42].

Kortikosteroide

Unter Gabe von Kortikosteroiden läßt sich die chronisch hypertrophierte Synovialis mit gutem, aber leider nur vorübergehendem, Erfolg verringern. Nach Absetzen der Therapie kann es wieder zu einer Zunahme der Hypertrophie kommen. Für eine Therapie werden 40 mg Kortikosteroide pro Kilogramm Körpergewicht und pro Tag über einen Zeitraum von 3–4 Wochen eingesetzt [42].

Nicht-steroidale Antiphlogistika

Die Medikamentengruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika wird zur Therapie von Schmerzen und Inflammationen eingesetzt. Ibuprofen ist mit einigem Erfolg

angewendet worden, führte aber bei manchen Patienten zu vermehrten Blutungen. Neuere antientzündliche Medikamente, sogenannte COX-2-Hemmer (Celebrex® (Celecoxib), Dynastat® (Parecoxib), Vioxx® (Rofecoxib)) sollen ohne diese Nebenwirkungen auskommen [42].

2.2.4.2 Semi-invasiv/chirurgisch

Intraartikuläre Injektionen

Über positive kurz- und mittelfristige Erfolge nach intraartikulären Hyaluronsäureinjektionen wird berichtet, Langzeitstudien existieren jedoch nicht [111].

Synovektomie

In Fällen mit einer ausgeprägten Synovialhypertrophie, unzureichendem Erfolg der konservativen Therapie und nicht beherrschbaren rasch rezidivierenden Blutungen, kann eine Synovektomie erfolgen. Diese kann semi-invasiv chemisch mit Rifampicin oder als Radiosynoviorthese mit ^{32}P -(Chromphosphat)-Kolloiden, ^{90}Y -(Yttrium), ^{186}Re -(Rhenium), ^{169}Er -(Erbium) oder ^{198}Au -(Gold) erfolgen. Chirurgische Synovektomien können endoskopisch oder offen durchgeführt werden [42, 46, 90, 108, 115]. Synovektomien mittels Laser scheinen, soweit bei der bisher geringen Zahl mit dieser Therapieform behandelter Patienten beurteilbar, eine niedrigere Frequenz an postoperativen Blutungskomplikationen zu haben [90, 115]. Die Radiosynoviorthese ist besonders bei Patienten mit einer HIV-Erkrankung oder Hemmkörpern zu erwägen. Insbesondere bei Kindern sind jedoch die möglichen Folgen einer Strahlenexposition zu berücksichtigen [46, 88]. Ziel der Synovektomie ist es, den negativen Einfluß der geschädigten Synovialis auf das Gelenk – insbesondere den Gelenkknorpel – zu beseitigen und die Blutungsfrequenz zu reduzieren. Es zeigt sich allerdings, daß das Fortschreiten der hämophilen Arthropathie verlangsamt wird, aber nicht vollständig aufzuhalten ist [46, 75, 108, 115].

Größere chirurgische Eingriffe

Patienten mit knöchern oder durch Kontrakturen bedingten Achsabweichungen können von Umstellungsosteotomien profitieren [75, 112].

Künstlicher Gelenkersatz und Arthrodesen bleiben – anders nicht behandelbaren – schwersten Arthropathien vorbehalten [42, 75, 88, 90].

2.3 Aufbau des Gelenkknorpels

Knorpel ist ein komplex aufgebautes bradytrophes Gewebe, dessen Aufbau Einfluß auf seine Darstellung in der MR-Tomographie hat, und daher hier noch einmal beschrieben wird.

2.3.1 Struktur

Knorpel ist ein Bindegewebe, das aus Knorpelzellen, den Chondrozyten, und einer Interzellulärsubstanz besteht, die wiederum aus einer homogenen Grundsubstanz und Fasern zugesetzt ist. Je nach Zusammensetzung der Grundsubstanz des Knorpels können drei Arten von Knorpel – hyaliner³, elastischer und fibröser Knorpel – unterschieden werden [51, 84].

Der hyaline Knorpel findet sich im knorplig vorgebildeten embryonalen Skelett, den Epiphysenfugen, dem Gelenk- und Rippenknorpel, in großen Anteilen des Kehlkopfes und im Luftröhren- und Bronchialknorpel [84].

Epiglottis, Ohrmuschel, Ohrtrumpete, kleine Kehlkopfknorpel und kleine Bronchien werden aus elastischem Knorpel gebildet [84].

Faserknorpel ist nachweisbar in der Symphyse, den Bandscheiben, den Menisci, den Disci und den Gelenklippen [84].

2.3.2 Molekularer Aufbau

Der Knorpel entsteht aus mesenchymalen Zellen des Embryos. Die Chondrozyten synthetisieren – die sie umgebende – Grundsubstanz selbst. Eine Besonderheit des Knorpels liegt darin, daß er weder Blut- oder Lymphgefäße noch Nerven enthält und daher seine Ernährung und der Abtransport von Abfallprodukten auf die Diffusion zu und von den Knorpelzellen angewiesen ist [51].

Die Grundsubstanz ist aus amorphen und fibrösen Bestandteilen zusammengesetzt. Der amorphe Anteil wird im wesentlichen aus Proteoglykanen gebildet. Diese wiederum bestehen aus Polysaccharidketten, wie Keratan- und Chondroitinsulfat, die kovalent an einen Proteinkern gebunden sind. Diese Proteinkerne sind nicht kovalent an lange Filamente der Hyaluronsäure gebunden und bilden große Proteoglykan-Aggregate. Die Hauptaufgabe der Proteoglykane ist Wasser zu speichern, das – in

³griechisch: ὑαλος Glas, glasartiger durchsichtiger Stein [84]

Form einer Hydrathülle – an negativ geladene Glycosaminoglykane gebunden wird, und etwa 75 Prozent der gesamten Grundsubstanz werden daraus gebildet. Diese Hydrathülle ist wesentlich am Stofftransport im Knorpel beteiligt und in hohem Maß für seine Druckelastizität verantwortlich. Die Hälfte der Trockensubstanz des Knorpels wird aus Kollagenfasern gebildet. Diese sind elektrostatisch mit den Glycosaminoglykanen zu einer Matrix vernetzt [51, 95].

2.3.3 Histologie

Knorpel enthält bis zu 80 Prozent Wasser. Histologisch sind vier laminare Knorpelzonen abgrenzbar [95], siehe Abbildung 2.3.

Die oberflächliche, tangentielle, Schicht, die nur 2-3 Prozent der Knorpeldicke ausmacht, besteht aus dicht gepackten, parallel zur Oberfläche ausgerichteten, feinen Kollagenfasern, die eine hohe mechanische Stabilität gegenüber Scherkräften aufweisen, und Chondrozyten. Ihr Gehalt an Wasser liegt bei 82 Prozent [51, 95].

In der darunter liegenden, transitionalen Zone, die ca. 5 Prozent der Knorpeldicke beträgt, sind die Kollagenfasern dicker und schräger, zufälliger, angeordnet. Sie sorgt für eine hohe Druckelastizität [51, 95].

Die mit 90 Prozent der Knorpeldicke kräftigste Schicht, die radiale Zone, besteht aus senkrecht zur Oberfläche ausgerichteten Kollagenfasern. Allerdings finden sich in ihrem tiefer gelegenen Drittel auch zahlreiche gebogen oder schräg verlaufende Fasern. In der radialen Zone ist der Gehalt an Proteoglykanen am höchsten und der Wassergehalt relativ niedriger, liegt aber immer noch bei ca. 76 Prozent [51, 95].

Die kalzifizierte Zone, mit einem Anteil von ca. 5 Prozent an der Knorpeldicke, bildet die Abgrenzung zum und die Verankerung mit dem subchondralen Knochen. Sie hat den geringsten Wassergehalt und grenzt sich gegenüber dem nichtkalzifizierten Knorpel durch eine Grenzzone „tidemark“ ab [95, 105].

2.4 Untersuchungsmethoden/Scores

Es werden sowohl klinisch-orthopädische als auch bildgebende Methoden zur Beurteilung der klinischen Veränderungen der hämophilen Arthropathie eingesetzt. Das Musculo-Skeletal-Committee der WFH (World Federation of Hemophilia) empfiehlt vier Score-Systeme für Schmerz (Tabelle 2.4 auf Seite 28), körperliche Untersuchung (Tabelle 2.6 auf Seite 30), Blutungen (Tabelle 2.5 auf Seite 29) und Röntgenveränderungen (Tabelle 2.8 auf Seite 33) zur Dokumentation der Untersuchungsbefunde,

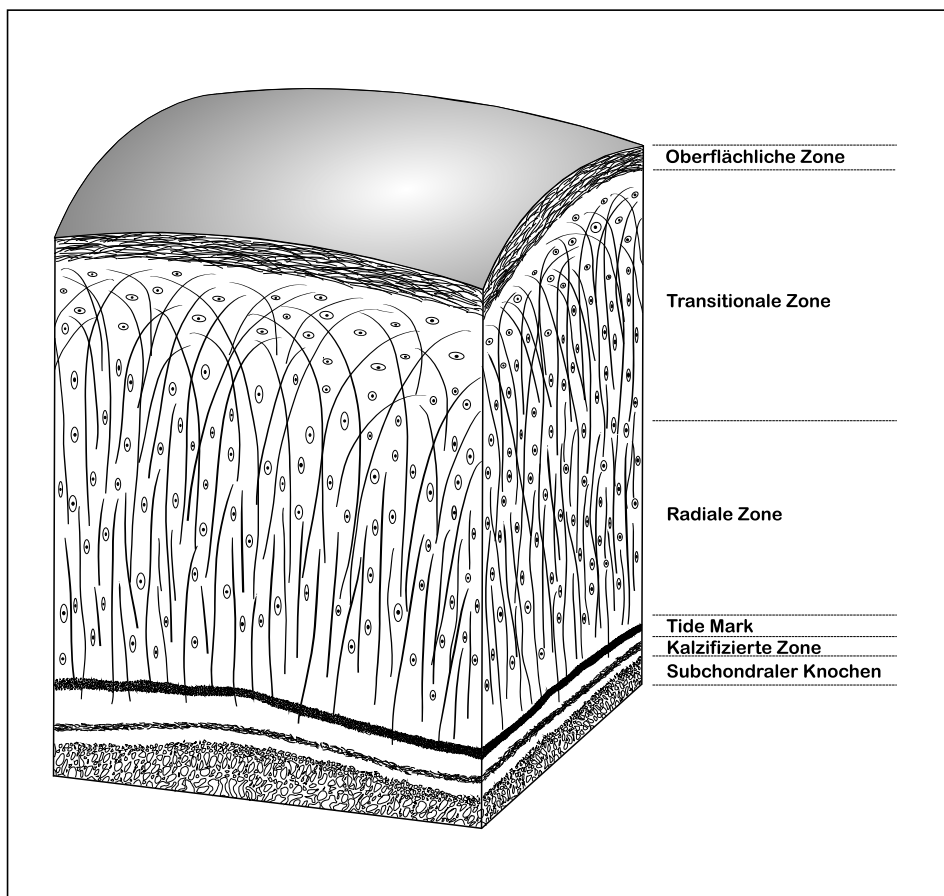


Abbildung 2.3: Knorpelaufbau

| Merkmal | | Score |
|--------------------------|--------------------|-------|
| Schmerz | | 0–3 |
| Blutung | | 0–3 |
| Körperliche Untersuchung | | 0–12 |
| Röntgen (Petterson) | | 0–13 |
| Zusatz | Brace oder Orthese | B |
| | Gehstock | C |
| | Gehkrücken | CR |
| | Rollstuhl | WC |

Tabelle 2.3: Orthopädischer Gesamt-Score

zur Verlaufsbeurteilung, und um Therapieerfolge besser erfassen zu können. Die Evaluation der Gelenke sollte im freien Intervall erfolgen, um nicht das Ergebnis durch – nur kurzfristig bestehende – akute Befunde zu verfälschen. Die vier Teil-Scores können dann in einen Gesamt-Score (Tabelle 2.3) des einzelnen Gelenkes zusammengefaßt werden. Ergänzt wird dieser orthopädische Gesamt-Score mit den Buchstaben B (Brace or orthosis/Brace oder Orthese), C (Cane/Gehstock), CR (Crutches/Gehkrücken) oder WC (Wheelchair/Rollstuhl), falls eine dieser „Gehhilfen“ zur Fortbewegung erforderlich sein sollte. Ein Gelenkscore wird dann in der Form Schmerz:Blutung:Körperliche Untersuchung:Röntgen:Zusatz, z. B. 3:3:10:9:B, angegeben [32].

Invasive Untersuchungsmethoden, wie die Arthrographie und Arthroskopie, werden kaum angewandt. Die Arthrographie wird heutzutage durch die modernen, nicht-invasiven Schnittbildverfahren ersetzt. Die Arthroskopie kann genutzt werden, sofern gleichzeitig therapeutische Interventionen geplant sind. An bildgebenden radiologischen Verfahren stehen der Ultraschall, das konventionelle Röntgenbild und die Magnetresonanztomographie zur Verfügung.

2.4.1 Klinisch-orthopädische Methoden

2.4.1.1 Schmerz

Die Klassifikation des Schmerzes (Tabelle 2.4) erfaßt das subjektive Ausmaß der Schmerzen (kein, geringer, moderater und ausgeprägter Schmerz) des Patienten, seinen Analgetikagebrauch (kein und gelegentlicher Gebrauch von Schmerzmitteln und gelegentlicher bzw. häufiger Gebrauch starker Schmerzmittel) und den Umfang seiner hierdurch bedingten Einschränkungen im beruflichen und privatem Alltag

| Ausprägung | Score |
|---|-------|
| kein Schmerz keine Funktionseinschränkung kein Gebrauch von Analgetika (außer bei akuten Gelenkblutungen) | 0 |
| geringer Schmerz keine Beeinträchtigung ¹ gelegentlicher Gebrauch von Analgetika | 1 |
| moderater Schmerz teilweise oder gelegentliche Beeinträchtigung ¹ gelegentlicher Gebrauch von starken Analgetika | 2 |
| ausgeprägter Schmerz mit Beeinträchtigung ¹ häufiger Gebrauch von starken Analgetika | 3 |

¹der Beschäftigung oder der normalen Aktivität

Tabelle 2.4: Schmerz-Score

(keine, gelegentliche und andauernde Beeinträchtigung) [32].

2.4.1.2 Blutungsfrequenz

Der Blutungsscore (Tabelle 2.5) gibt die Anzahl größerer oder kleinerer Gelenkblutungen pro Jahr wieder. Die Richtlinien für eine kleinere Blutung sind geringer Schmerz, minimale Schwellung, geringfügige Bewegungseinschränkung und ein Behandlungserfolg innerhalb von 24 Stunden. Eine größere Blutung wird definiert durch Schmerz, Bluterguß, Bewegungseinschränkung und fehlenden Therapieerfolg innerhalb von 24 Stunden [32].

2.4.1.3 Körperliche Untersuchung

Die klinisch-körperliche Untersuchung (Tabelle 2.6) umfaßt die Beurteilung des Bewegungsumfanges, von Kontrakturen, Schwellungen, Instabilität, Krepitationen und Achsabweichungen der einzelnen Gelenke und eine eventuelle begleitende Muskeltrophie [32].

Der Bewegungsumfang eines Gelenkes wird in Winkelgraden angegeben und mit einem Goniometer⁴ bestimmt. Das Ausmaß der Bewegungseinschränkung wird in

⁴Winkelmesser, griechisch: *γωνία* Winkel, Ecke und *μέτρον* Maß, -prüfung, -messung [84]

| Anzahl der Gelenkblutungen/Jahr | Score |
|---|-------|
| keine | 0 |
| keine größere ¹ oder 1–3 kleinere ² Blutungen | 1 |
| 1–2 größere ¹ oder 4–6 kleinere ² Blutungen | 2 |
| ≥3 größere ¹ oder ≥7 kleinere ² Blutungen | 3 |

¹**größere Blutung:** Schmerz, Bluterguß, Bewegungseinschränkung, fehlender Therapieerfolg innerhalb von 24 Stunden

²**kleinere Blutung:** geringer Schmerz, minimale Schwellung, geringfügige Bewegungseinschränkung, Therapieerfolg innerhalb von 24 Stunden

Tabelle 2.5: Blutungs-Score

Prozent des Bewegungsumfanges eines normalen, nicht beeinträchtigten, Gelenkes wiedergegeben. Beispielsweise sind 20° Dorsal- und 50° Plantarflexion die normale Beweglichkeit des oberen Sprunggelenkes (OSG) und entsprechend 70° der normale Bewegungsumfang. Besteht eine Bewegungseinschränkung auf 10° Dorsal- und 30° Plantarflexion, so entspricht das Ausmaß der Bewegungseinschränkung 57 Prozent ($40^\circ/70^\circ \times 100$).

2.4.2 Radiologische Methoden

2.4.2.1 Ultraschall

Der Ultraschall ist eine nicht strahlenexponierende Methode und kann leicht und überall eingesetzt werden. Seine rasche Verfügbarkeit und die Eignung für kurzfristige Verlaufskontrollen gehören zu seinen Vorteilen. In der Evaluation der hämophilen Arthropathie sind seine Möglichkeiten dadurch beschränkt, daß sich die Gelenke – aufgrund der knöchernen Strukturen – nicht vollständig einsehen lassen. Ein komplette Evaluation eines Gelenkes gelingt daher nicht [29, 51, 58, 122]. Wertvolle Informationen kann er durch Ausschluß bzw. Nachweis eines Gelenkergusses oder eines Hämarthros liefern. Besonders eignet er sich allerdings zur Darstellung von Weichteilprozessen, wie z. B. Weichteilhämatomen, die die klinische Symptomatik einer Gelenkblutung, beispielsweise Bewegungseinschränkungen, imitieren können [40, 116].

Die Sonographie ist jedoch der MRT – besonders in der Beurteilung des Gelenkknorpels [68] im Rahmen chronisch-entzündlicher Erkrankungen – unterlegen. Die

| Parameter | | Ausprägung | Score |
|---------------------------------------|------------|--------------------------------------|-----------|
| Gelenkschwellung | | nicht vorhanden | 0 |
| | | vorhanden | 2 |
| | zusätzlich | chronische Synovialitis | +s |
| Muskelatrophie | | <1 cm | 0 |
| | | vorhanden | 1 |
| Achsabweichung (nur Knie oder OSG) | Knie | 0–7° | 0 |
| | | 8–15° Valgus oder 0–5° Varus | 1 |
| | | >15° Valgus oder >5° Varus | 2 |
| | OSG | nicht vorhanden | 0 |
| | | <10° Valgus oder <5° Varus | 1 |
| | | >10° Valgus oder >5° Varus | 2 |
| Krepitation bei Bewegung | | nicht vorhanden | 0 |
| | | vorhanden | 1 |
| Bewegungsumfang | | Verlust von <10 % ¹ | 0 |
| | | Verlust von 10–33 1/3 % ¹ | 1 |
| | | Verlust von >33 1/3 % ¹ | 2 |
| fixierte Beugekontraktur | | <15 % ² | 0 |
| | | ≥15 % ² | 2 |
| Gelenkinstabilität | | nicht vorhanden | 0 |
| | | gering ³ | 1 |
| | | ausgeprägt ⁴ | 2 |
| Gesamtscore | | | 0–12 (+s) |

OSG=oberes Sprunggelenk

¹des normalen Bewegungsumfanges

²in Hüfte oder Knie oder Spitzfuß

³weder Funktionseinschränkung noch Orthesenbedürftigkeit

⁴mit Funktionseinschränkung oder Orthesenbedürftigkeit

Tabelle 2.6: Körperlicher-Untersuchungs-Score

kontrastmittelverstärkte MR-Tomographie weist auch in der Evaluation der rheumatoiden Arthritis der Schulter – in der Differenzierung von Synovialitis und Gelenkerguß – sogar gegenüber der Power-Doppler-Sonographie mit und ohne Echo-Kontrastmittel bessere Ergebnisse auf [113].

Zur umfassenden Evaluation und Verlaufsbeurteilung der Gelenkveränderungen hämophiler Patienten ist der Ultraschall, trotz seines Vorteils der fehlenden Strahlenexposition, daher nicht geeignet [51].

2.4.2.2 Projektionsradiographie

Die Röntgenveränderungen der hämophilen Arthropathie werden mittels des Score-Systems nach Pettersson beurteilt, das in der Tabelle 2.8 dargestellt ist. Beurteilt werden hierzu die Merkmale Osteoporose, Epiphysenvergrößerung, Unregelmäßigkeiten der subchondralen Gelenkflächen, Verschmälerungen der Gelenkspalten, subchondrale Zysten, Erosionen an den Gelenkrändern, Inkongruenzen der gelenkbildenden Knochen und Gelenkdeformitäten. Der Pettersson-Score ist Teil der vom Musculo-Skeletal-Committee der WFH (World Federation of Hemophilia) empfohlenen Score-Systeme.

Die Anwendung eines weiteren Score-System, des Arnold-Hilgartner-Scores [3] (siehe Tabelle 2.7), ist in den USA verbreitet [52, 73]. Er ist zur Beurteilung der Ausprägung der hämophilen Arthropathie mittels der Projektionsradiographie geeignet. Sein Nachteil liegt in der schrittweisen, progressiven Stadieneinteilung, die sich an dem am stärksten ausgeprägten Befund ausrichtet, also Veränderungen, die unterhalb dieses Befundes liegen nicht dokumentiert. Der Pettersson-Score – als additiver Score – kann daher wesentlich effektiver für vergleichende Studien und Therapieerfolgskontrollen eingesetzt werden.

Radiologische Frühzeichen, zu denen die Osteoporose und die Epiphysenvergrößerung (sie treten in Folge der Hyperämie nach Gelenkblutungen auf) zählen, sind nicht sicher diagnostizierbar [36]. Um sie nachweisen zu können, ist ein Vergleich mit der nicht betroffenen Gegenseite daher unabdingbar [26]. Die Magnetresonanztomographie kann diese beiden Röntgenfrühzeichen der Arthropathie nicht zuverlässig nachweisen [26, 52]. Auch die weiteren Merkmale des Pettersson-Scores werden, mit Ausnahme der Gelenkspaltverschmälerung und der subchondralen Zysten, unzureichend und nur von – in der Beurteilung hämophiler Gelenke – sehr erfahrenen Radiologen ausreichend sicher beurteilt [117]. Die sicherer zu erfassenden Merkmale der knöchernen Strukturen und die Gelenkspaltverschmälerungen, beschreiben allerdings bereits weit fortgeschrittene Gelenkdestruktionen. Außerdem sind Gelenk-

| Befund | Stadium |
|---|---------|
| Normales Gelenk | 0 |
| Keine Skelettpathologie; Weichteilschwellung vorhanden | I |
| Osteoporose und Epiphysenvergrößerung; keine Erosionen oder Zysten; keine Gelenkspaltverschmälerung | II |
| Frühe subchondrale Knochenzyste; Abflachung „squaring“ des Unterpols der Patella; Verbreiterung der Fossa intercondylaris des distalen Femurs oder der Fossa coronoidea des distalen Humerus; Gelenkspaltweite erhalten | III |
| Merkmale des Stadiums III weiter fortgeschritten; Gelenkspalt verschmälert | IV |
| Bindegewebige, fibröse Gelenkkontrakturen; Verlust des Gelenkspaltes; ausgeprägte Epiphysenvergrößerung und deutliche Gelenkdestruktion | V |

Tabelle 2.7: Arnold-Hilgartner-Score [3]

spaltverschmälerungen im Kindesalter – aufgrund der noch nicht vollständig verknöcherten Epiphysen – nur schwer und unter Umständen nur unter Zuhilfenahme von Vergleichsaufnahmen mit der Gegenseite sicher beurteilbar [52]. Weichteilschwellungen sind ebenfalls zum Teil nur schwer zu erkennen und häufig akuter und nicht chronischer Genese. Der Gelenkknorpel kann nicht direkt dargestellt werden, so daß Knorpelschäden erst sichtbar werden wenn ein massiver Knorpelverlust zu einer Gelenkspaltverschmälerung geführt hat. Deutliche Knorpelschäden sind jedoch arthroskopisch – trotz noch unauffälliger Röntgenaufnahmen – zu beobachten [100]. Das Ausmaß der bereits eingetretenen Gelenkschäden wird sowohl klinisch als auch in Röntgendarstellungen unterschätzt [5, 100].

Der Pettersson-Score hatte und hat eine Rolle in der Erfassung und Verlaufsbeurteilung der hämophilen arthropathischen ossären – spät auftretenden – Veränderungen [25, 36, 76, 80]. Solche ausgeprägten Gelenkschäden sind unter der – heute üblichen – Substitutionstherapie nicht mehr oder deutlich seltener zu erwarten. Frühe Schäden, wie sie an der Synovialis oder dem Gelenkknorpel auftreten, sind mit der konventionellen Röntgentechnik nicht zu erfassen [80].

Der Pettersson-Score ist aus den genannten Gründen zur Diagnostik der frühen hämophilen Arthropathie ungeeignet [26, 117, 120].

| Merkmal | Ausprägung | Score |
|---|------------------------|-------|
| Osteoporose | nicht vorhanden | 0 |
| | vorhanden | 1 |
| Epiphysenvergrößerung | nicht vorhanden | 0 |
| | vorhanden | 1 |
| irreguläre subchondrale Knochenoberfläche | nicht vorhanden | 0 |
| | teilweise betroffen | 1 |
| | komplett betroffen | 2 |
| Gelenkspaltverschmälerung | nicht vorhanden | 0 |
| | Gelenkspaltweite >1 mm | 1 |
| | Gelenkspaltweite ≤1 mm | 2 |
| subchondrale Zysten | nicht vorhanden | 0 |
| | 1 Zyste | 1 |
| | >1 Zyste | 2 |
| Erosionen an den Gelenkrändern | nicht vorhanden | 0 |
| | vorhanden | 1 |
| Inkongruenz der artikulierenden Knochen | nicht vorhanden | 0 |
| | gering | 1 |
| | ausgeprägt | 2 |
| Gelenkdeformität (Angulation/Luxation) | nicht vorhanden | 0 |
| | gering | 1 |
| | ausgeprägt | 2 |
| Gesamtscore | | 0–13 |

Tabelle 2.8: Pettersson-Score [76]

2.4.2.3 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist besonders gut in der Lage, knöcherne Strukturen darzustellen. Arrosionen, subchondrale Zysten und Gelenkdestruktionen können erfaßt werden. Weichteilstrukturen, d. h. Synovialis und auch Knorpel, sind mit der Computertomographie, aufgrund der geringen Kontrastunterschiede – im Vergleich zur MR-Tomographie – nur sehr eingeschränkt beurteilbar [5]. Geringe Knorpelschäden können mit dieser Methode nur in Form der invasiven CT-Arthrographie sicher dargestellt werden, dies allerdings z. T. genauer als die MR-Tomo- oder sogar die MR-Arthrographie [96].

Die Nachteile einer strahlenexponierenden und invasiven Methode machen ihre Einsatz in der Routinediagnostik und im Staging hämophiler Kinder obsolet.

2.4.2.4 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist hervorragend geeignet, die Knorpel- und die Weichteilstrukturen – insbesondere die Synovialis – der Gelenke vollständig darzustellen und ermöglicht somit auch geringe und frühe Veränderungen der hämophilen Arthropathie zu beurteilen [5, 24, 25, 26, 40, 52, 57, 47, 69, 72, 78, 85, 87, 103, 110, 122].

Die Knorpelbestandteile und ihr Aufbau haben wesentlichen Einfluß auf ihre Darstellung in der MR-Bildgebung [17, 48, 95].

Die zur Darstellung der Gelenke eingesetzten MR-Geräte und -Sequenzen sind vielfältig. Besonders viele unterschiedliche Sequenzen werden zur Visualisierung des Gelenkknorpels angewandt. Zu unterscheiden sind dabei Techniken zur Darstellung in der klinischen Routine und Forschung am Patienten, mit MR-Geräten mit bis zu 3 Tesla (T) Magnetfeldstärke, und in-vitro Forschung an tierischen Gelenken und Knorpelpräparaten, die den Einsatz von Geräten mit deutlich höheren Magnetfeldstärken (9,4 T [70]) erlauben. Die neueren 3T-Magnetresonanztomographen lassen, aufgrund ihres theoretisch doppelt so hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnisses, weitere Verbesserungen in der Detaildarstellung des Gelenkknorpels erwarten [107].

Sequenzen

T₁-gewichtete SE(spin-echo)-Sequenzen zeigen ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis und eine gute Erkennbarkeit von Details im Gelenkknorpel. In dieser Sequenz zeigt sich der subchondrale Knochen mit einem niedrigem, der Gelenkknorpel und

die Synovia (Gelenkflüssigkeit) ein niedriges oder intermediäres Signal. Oberflächliche Knorpelläsionen sind daher, besonders bei gleichzeitig vorliegenden Gelenkgüssen, nicht oder nur schwer erkennbar [60, 95].

In den T₂-gewichtete SE-Sequenzen zeigen die Synovialis und die Synovia, im Gegensatz zu den T₁-gewichteten SE-Sequenzen, ein hohes und der Knorpel ein niedriges Signal. Durch Erhöhung der T₂-Wichtung kann der Kontrast zwischen Knorpel und Gelenkschmiere erhöht werden, da die Signalintensität des Knorpels dadurch sinkt. Auf der anderen Seite verringert sich damit der Kontrast zwischen Knorpel und subchondralem Knochen weiter, durch die gleichzeitige Akquisition von protonengewichteten SE-Sequenzen läßt sich dieser Nachteil vermindern. Fokale Signalanhebungen des Knorpels und oberflächliche Läsionen sind detektierbar [95].

Protonengewichtete SE-Sequenzen weisen einen ungenügenden Kontrast zwischen Gelenkflüssigkeit und Knorpel auf und spielen daher – außer in der kombinierten Erfassung mit T₂-gewichtete SE-Sequenzen – in der Gelenkdiagnostik eine untergeordnete Rolle [95]. Sie können allerdings durch die besser geeigneten TSE(turbo-spin-echo)-Sequenzen ersetzt werden.

FSE(fast-spin-echo)-Sequenzen ermöglichen, im Gegensatz zu den konventionellen T₂- und Pd(proton-density⁵)-gewichteten SE-Sequenzen, eine gute Darstellbarkeit von Knorpelläsionen. Als Ursache für die verbesserte Erkennbarkeit von Knorpelschäden wird ein verbesserter T₂-Kontrast und ein MT(Magnetisierungs-Transfer)-Effekt (weitere Erläuterungen dieser Technik sind im vorletzten Absatz dieses Abschnittes auf der nächsten Seite zu finden) angenommen. Eine Verringerung der Kollagenkonzentration im Knorpel hat einen verminderten MT-Effekt und damit eine erhöhte Signalintensität zur Folge. Knorpel wird in den FSE-Sequenzen, gegenüber der hellen Gelenkflüssigkeit, dunkel dargestellt, wodurch ein hoher Kontrast zwischen Gelenkflüssigkeit und Knochenmark einerseits und andererseits Knorpel gewährleistet ist. FSE-Sequenzen zeigen geringere metallbedingte Artefakte als 3D-GRE-Sequenzen, was vorteilhaft für MR-Untersuchungen nach chirurgischen Gelenkeingriffen anzusehen ist [60, 95, 107].

2D(zweidimensionale)- und 3D(dreidimensionale)-GRE(gradient-echo⁶)-Sequenzen mit T₂-Wichtung haben nur einen geringen Kontrast zwischen Synovia und Knorpel, wodurch die Erkennungsrate oberflächlicher Knorpelläsionen sinkt. T₁-gewichtete 3D-GRE-Sequenzen mit Fettsuppression weisen ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis und eine gute räumliche Auflösung auf. Knorpelschäden lassen sich daher besser

⁵Pd=proton-density, protonengewichtet

⁶GRE=gradient-echo, Gradientenecho

nachweisen. Die Fettsättigung, bei der Fett – im Gegensatz zu den anderen Sequenzen – eine niedrige Signalintensität aufweist, führt – aufgrund einer Erhöhung der dynamischen Bandbreite der Signalintensitäten des Knorpels – auch zu einer Erhöhung des Kontrastes zwischen Gelenkflüssigkeit und Knorpel. Aufgrund des sich dabei sehr signalintens darstellenden Knorpels sind Schäden, die nicht an der Knorpeloberfläche liegen, wiederum schlechter zu erkennen. Diese Sequenzen weisen eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Suszeptibilitätsartefakten auf, erlauben aber andererseits relativ kurze Scanzeiten. FSE- und GRE-Sequenzen haben eine hohe Sensitivität von über 80 % und eine hohe Spezifität von über 90 % gemein [60, 95]. DESS(dual-echo-in-the-steady-state)-Sequenzen sind ebenfalls in der Knorpeldiagnostik eingesetzt worden. Die DESS-Sequenz ist eine Hybrid-steady-state-Gradientenecho-Sequenz, die das erste und das zweite Gradientenecho-Signal ausliest. Der Zweck des Auslesen beider Signale ist den Kontrast zwischen Gelenkflüssigkeit und Knorpel zu erhöhen. Das erste Gradientenecho weist eine Mischung aus T_1 - und T_2^* -Kontrast und ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis, bei gleichzeitig schlechtem Kontrast zwischen Flüssigkeit und Knorpel, auf. Das zweite Signal ergibt einen hohen T_2^* -Kontrast, aber ein schlechteres Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Aus beiden Signalen wird ein gemittelter Wert berechnet, aus dem dann das Bild – mit einem hohen Kontrast zwischen Gelenkknorpel und -flüssigkeit – aufgebaut wird. Aufgrund der hohen T_2^* -Wichtung des zweiten Echos zeigt Flüssigkeit gegenüber Knorpel ein, in dieser Sequenz, hyperintenses Signal. Die Sequenz kann mit Wasseranregung kombiniert werden [19, 37, 48, 54, 66, 94, 97, 101, 119].

Magnetisierungstransfer(MT)-Techniken erlauben eine semiquantitative, aber keine genaue, Erfassung früher Veränderungen der Kollagenstruktur und -konzentration und in geringerem Umfang der Konzentration der Glykosaminoglykane des Knorpels und des freien und gebundenen Wassers. Eine Vorsättigung der GRE-Sequenzen mit einem Magnetisierungstransfer-Impuls führt bei dieser Technik zu einer Veränderung des Knorpelkontrastes. Die Methode ist sensitiv in der Darstellung von Interaktionen zwischen Wasser und Makromolekülen, Knorpel mit einer veränderten Kollagenstruktur ist gegenüber dem MT-Effekt vermindert sensitiv [95].

Klinische Erfahrungen mit der ultrakurzen TE-Projektions-Rekonstruktions-Bildgebung, mit Echozeiten von 0,15 ms, und der diffusionsgewichteten MR-Tomographie liegen nicht vor [95].

Artefakte

Neben den verschiedenen MR-Sequenzen sind zur Beurteilung Kenntnisse der Artefakte, die in der MR-Tomographie des Gelenkknorpels auftreten, erforderlich.

Das chemische Verschiebeartefakt (chemical shift artefact) ist Folge einer gering unterschiedlichen Resonanzfrequenz der Protonen – sie tragen in der MR-Tomographie fast ausschließlich zur Bildgebung bei – in Fettgewebe und Wasser. Sie werden daher an Gewebegrenzen, z. B. der Knorpel-Knochen-Grenze, in Frequenzkodierichtung – die Frequenz wird zur Kodierung der Position des Ausleseortes gering variiert – einer unterschiedlichen räumlichen Position zugeordnet. Fetthaltige Strukturen werden dabei in der Richtung der Kodierung verschoben. Die Knorpeldicke kann dadurch scheinbar an einer Gelenkseite größer und an der anderen kleiner dargestellt werden. Durch Austausch von Phasen- und Frequenzkodierichtung läßt sich der Effekt feststellen und durch die Verwendung einer Fettunterdrückung verhindert man sein Auftreten [95].

Der „magische Winkeleffekt“ (magic angle effect) tritt besonders bei Sequenzen mit kurzen Echozeiten auf, bewirkt eine Signalerhöhung und kann in verschiedenen Schichten des Gelenkknorpels auftreten. Er ist Folge einer unterschiedlichen T_2 -Relaxationszeit anisotroper Strukturen, hier der Kollagenfasern des Knorpels oder der Bänder, in Abhängigkeit deren Winkels zur Orientierung des Hauptmagnetfeldes und bei 55° am ausgeprägtesten. Eine andere Winkelpositionierung des Gelenkes und damit der Kollagenfasern zum Hauptmagnetfeld zur Verringerung des Effektes ist oftmals platz- und lagerungsbedingt nicht möglich [95].

Von Suszeptibilitätsartefakten sind besonders Sequenzen mit langen Echozeiten und Gradientenecho(GRE)-Sequenzen betroffen. Der Effekt tritt an den Grenzen von Geweben mit differenter Suszeptibilität auf und an kann auch an Knorpel-Knochen-Grenzen, einschließlich des Randbereiches kleiner Knorpelverkalkungen, gefunden werden. Seine Ursache sind Feldinhomogenitäten an Gewebegrenzen mit der Folge von Dephasierungen der Spins und Frequenzverschiebungen in der unmittelbaren Nachbarschaft. Der Effekt ist abhängig von der Magnetfeldstärke des Gerätes und kann durch eine Erhöhung der räumlichen Auflösung vermindert werden [95].

Trunkationsartefakte (Gibbs Artefakte, truncation artefacts) zeigen sich als abwechselnd helle und dunkle, parallele und gleichmäßig breite Streifen an den Grenzen von Strukturen mit unterschiedlichen Signalintensitäten. Eine artifizielle dreischichtige Darstellung des Gelenkknorpels kann angenommen werden sofern die Knorpeldicke aus vier Pixeln⁷ besteht. Mit zunehmender Knorpeldicke und abnehmender Pixelgröße erhöht sich die Zahl der Truncationsstreifen. Fettsupprimierte 3D-SPGR(Spoiled-GRASS)- oder FLASH(fast-low-angle-shot)-Sequenzen sind, aufgrund des hohen Kontrastes zwischen Knorpel und benachbarten Strukturen, besonders von diesem

⁷Pixel: kleinstes Bildelement, abgekürzt aus den Worten picture und element

Artefakt betroffen. Eine hohe räumliche Auflösung kann das Artefakt weitgehend eliminieren [95].

Partialvolumeneffekte treten auf, wenn Grenzstrukturen ein Pixel nur partiell ausfüllen. Werden die aquirierten Bildebenen parallel zur Knorpeloberfläche ausgelesen, ist ihr Einfluß am größten und bei der Auslesung senkrecht zur Grenzfläche am geringsten. Eine Erhöhung der Auflösung oder Reduzierung der Schichtdicke vermindert Partialvolumeneffekte [95].

Ein durch das Musculo-Skeletal Committee der WFH empfohlenes Score-System für MRT-Untersuchungen liegt noch nicht vor.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum von März 1997 bis März 2000 wurden am Universitätsklinikum Münster an insgesamt 36 Kindern, die an einer Hämophilie leiden und im Hämophilie-Zentrum der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie - betreut werden, MR-Untersuchungen ihres am stärksten von Blutungen betroffenen Gelenkes durchgeführt.

Die Einschlusskriterien für die weitere Auswertung beinhalteten einen ausreichenden zeitlichen Abstand von sechs bis acht Wochen zu vorausgegangenen Gelenkblutungen und einen Pettersson-Score zwischen 0 und 3, um einerseits ausschließlich chronische – und keine akuten – Gelenkveränderungen zu beurteilen und andererseits – der Zielsetzung entsprechend – nur Veränderungen einer frühen hämophilen Arthropathie darzustellen.

Die Röntgendarstellung der Gelenke erfolgte aus klinischer Indikation und daher nur in zeitlicher Nähe zur oder - in wenigen Fällen - in größerem zeitlichen Abstand nach der MR-Tomographie.

Von der weiteren Auswertung mußten daher neun Patienten ausgeschlossen werden, weil sie entweder eine bereits weiter fortgeschrittene destruktive Osteoarthropathie – mit Pettersson-Scores von vier oder höher – aufwiesen oder ihre Blutungstagebücher inkomplett oder schlecht geführt waren. Die erste von zwei MR-Tomographien eines Gelenkes eines weiteren Patienten konnte ebenfalls nicht ausgewertet werden, da eine Gelenkblutung noch nicht lange zurücklag. Es konnten daher 27 Patienten, davon 23 mit Hämophilie A und 4 mit einer Hämophilie B, und 28 Gelenke mit insgesamt 39 MR-Gelenkuntersuchungen in die Untersuchung eingeschlossen werden. Es wurden insgesamt 3 Ellbogen-, 7 Knie-, und 18 obere Sprunggelenke untersucht. Jeweils 1 Ellbogen-, 4 Knie- und 6 obere Sprunggelenke wurden – in größeren zeitlichen Abständen oder nach wiederholten weiteren Blutungen in die betroffenen Gelenke – ein zweites Mal der MRT-Diagnostik zugeführt. Dargestellt wurde jeweils das am stärksten von Blutungen betroffene Gelenk der Patienten. Nur

ein Patient bot Anlaß zur Diagnostik zwei unterschiedlicher Gelenke. Alle Patienten führten Blutungstagebücher, dokumentiert wurden Zeitpunkt und Lokalisation der Blutung, die durchgeführte Therapie, einschließlich prophylaktischer Behandlungsphasen, und – sofern in den Blutungstagebüchern beschrieben – die jeweiligen Symptome der Blutung.

Vier Patienten (14,8 Prozent) haben eine Hämophilie-B und 23 (85,2 Prozent) eine Hämophilie-A. Das Verhältnis der Erkrankungen von Hämophilie-A und -B in der untersuchten Gruppe entspricht daher der durchschnittlichen prozentualen Verteilung [59]. Nur ein Patient, mit einer Restaktivität des Faktors-VIII von 3 Prozent, leidet an einer mittelschweren, alle anderen an einer schweren Hämophilie, d. h. ihre Restaktivitäten liegen unter 1 Prozent.

Das Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt lag zwischen 3 Jahren 11 Monaten und 17 Jahren mit einem Median von 8 Jahren 7 Monaten.

3.2 Therapie

Die Substitution der Patienten Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Konzentraten erfolgte bedarfsangepaßt, d. h. die Faktoren wurden unmittelbar nach Auftreten klinischer Zeichen einer Gelenkblutung verabreicht. Prophylaktische Substitutionsdauertherapien wurden jeweils individuell, sofern notwendig – wie bei einer Häufung der Blutungen oder während risikoreicherer Phasen wie zum Beispiel mehrtägigen Schulausflügen – durchgeführt. Fünf Patienten hatten bis zur MR-Tomographie keine Prophylaxe erhalten. Die anderen 22 Patienten wurden vor der Untersuchung ein- oder mehrmals über – aufgrund der differierenden Indikationen – stark unterschiedlich lange Zeiträume prophylaktisch behandelt, siehe auch nächster Absatz. Die Dosierung der Faktoren-VIII und -IX erfolgte nach Bedarf, typischerweise wurden 20–25 iE pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht. Faktor-VIII wurde dreimal und Faktor-IX – aufgrund der höheren biologischen Halbwertszeit – nur zweimal pro Woche appliziert.

Fünf Patienten hatten bis zur MR-Tomographie keine, die weiteren 22 Patienten zwischen 1 und 4 Phasen mit prophylaktischer Behandlung, die – aufgrund unterschiedlicher Indikationen – eine weite zeitliche Spanne zwischen 1 Woche und 6 Jahren 1 Monat und einem Median von 17,6 Monaten umfaßten. Die Gesamtdauer der Prophylaxe der betreffenden Patienten lag zwischen 2 Wochen und 6 Jahren 1 Monat mit einem Median von 34,4 Monaten (nur Patienten mit Prophylaxe) bzw.

| Parameter | Abkürzung | Einheit | SE-T ₁ | 2D-Flash | WE-3D-DESS |
|------------------|-----------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Repetitionszeit | TR | [ms] | 510 | 570 | 25,4 |
| Echozeit | TE | [ms] | 12 | 12 | 9 |
| Flipwinkel | FA | [°] | | 20 | 35 |
| Schichtzahl | n | | 19 | 19 | 19 |
| Schichtdicke | | [mm] | 4 | 3–4 | 1,5 |
| Lücke | GAP | [mm] | 0,4 | 0,3–0,4 | 0–1,5 |
| Sichtfeld | FOV | [mm ²] | 100–180×100–180 | 100–180×100–180 | 100–180×100–180 |
| Matrix | | [Pixel] | 256×256 | 256×256 | 192×256 |
| Pixelgröße | | [mm ²] | 0,39–0,70×0,39–0,70 | 0,39–0,70×0,39–0,70 | 0,52–0,94×0,39–0,70 |
| Akquisitionszeit | TA | [min:s] | 4:24 | 9:46 | 8:13 |

Tabelle 3.1: MR-Sequenzen und Geräteparameter

28 Monaten (alle Patienten, also auch derer ohne Phasen einer prophylaktischen Therapie).

3.3 Geräte und Technik

Alle Untersuchungen erfolgten mit einem 1,5 Tesla-MR-System (Magnetom Vision®, der Firma Siemens). Ellbogengelenke wurden mit einer Small-Flex-Spule und Knie- und obere Sprunggelenke mit einer dedizierten Knie-Sende- und -Empfangs-Spule untersucht. Die Darstellung der Gelenke erfolgte in allen Sequenzen in der Sagittalebene. Alle Patienten wurden mit T₁-gewichteten Spinechosequenzen (TR 510 ms; TE 12 ms; Schichtdicke 3–4 mm), stark T₂*-gewichteten 2D-Flash-Gradientenecho-Sequenzen (TR 570 ms; TE 12 ms; Flipwinkel 20°; Schichtdicke 3 mm), WE(water-excited¹)-3D-DESS-Sequenzen (TR 25,4 ms; TE₁ 9 ms; Flipwinkel 35°; Schichtdicke 1,2–1,5 mm) und kontrastmittelverstärkten (0,1 mmol Gadolinium-DTPA/kg Körpergewicht) T₁-gewichteten Spinechosequenzen (TR 510 ms; TE 12 ms; Flipwinkel 90°; Schichtdicke 3–4 mm) untersucht, die weiteren Untersuchungsparameter sind der Tabelle 3.1 zu entnehmen.

3.4 Auswertung

3.4.1 Tagebücher

Die Blutungstagebücher der Patienten wurden hinsichtlich der Zahl der Blutungen in das untersuchte Gelenk und des Alters des Patienten bis zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt ausgewertet. Bestimmt wurde hieraus die absolute Zahl aller

¹WE=water-excited, wasserangeregt

| Substrat | Merkmal/Ausprägung | Score | |
|-------------|--|--------------------------|---|
| Synovialis | keine Alteration | 0 | |
| | Signalminderung ohne Verdickung | 1 | |
| | Signalminderung und diffuse Verdickung | 2 | |
| | fokale Proliferation <1 cm | 3 | |
| | fokale Proliferation >1 cm | 4 | |
| | diffuse Proliferation | 5 | |
| Knorpel | keine Alteration | 0 | |
| | fokale Signalminderung (Grad 1) | 1 | |
| | Oberflächendefekt <50 % ¹ (Grad 2a) | 2 | |
| | Oberflächendefekt ≥50 % ¹ (Grad 2b) | 3 | |
| | Knorpelglatze (Grad 3) | 4 | |
| | zusätzlich | kein oder fokaler Defekt | 0 |
| | diffuser Knorpelschaden | 1 | |
| Knochen | keine Alteration | 0 | |
| | Erosionen | 1 | |
| | zusätzlich | keine Zyste | 0 |
| | | 1 subchondrale Zyste | 1 |
| | >1 subchondrale Zyste | 2 | |
| Gesamtscore | | 0–13 | |

¹der Knorpeldicke

Tabelle 3.2: MRT-Score

Blutungen und die durchschnittliche jährliche Blutungsfrequenz des untersuchten Gelenkes bis zur MRT-Untersuchung.

3.4.2 MRT

Die Auswertung der MRT-Untersuchungen erfolgte durch einen in der muskuloskeletalen Radiologie erfahrenen Radiologen. Mangels eines – durch das Musculo-Skeletal Committee der WFH empfohlenen – MRT-Score-Systems wurden die MRT-Untersuchungen der Gelenke mittels eines eigenen, neu entwickelten 13-Punkte Score-Systems, MRT-Score (Tabelle 3.2), bewertet.

Mit Hilfe des Score-System können Punktwerte für Veränderungen der Synovialis, des Knorpels und der Knochen vergeben werden.

Der Synovialis-Score wird differenziert durch: keine Veränderungen, Signalminderungen ohne und mit diffuser Verdickung, fokale Proliferation kleiner und größer 1 cm und einer diffusen Proliferation (0–5 Punkte).

Der Knorpel-Score wurde – in Anlehnung an den orthopädischen Knorpel-Score nach NOYES [71] – für die MR-Tomographie modifiziert. Er betrachtet: keine Alterationen, fokale Signal minderungen, Oberflächendefekte kleiner und größer 50 %, Knorpelglatze (0–4 Punkte) und sollte es sich nicht nur um einen fokalen, sondern um einen diffusen, Knorpelschaden handeln wird 1 weiterer Punkt addiert. Der Knorpel-Gesamt-Score kann also Werte von 0–5 Punkten annehmen.

Der Knochen-Score umfaßt: keine Veränderungen, Erosionen (0–1 Punkt) und zusätzlich keine, eine und mehr als eine Zyste (0–2 Punkte). Der Knochen-Gesamt-Score beträgt 0–3 Punkte.

Der höchstmögliche MR-Gesamt-Score entspricht 13 Punkten.

3.4.3 Statistik

Ziel der Untersuchung ist die Frage zu beantworten, ob ein linearer Zusammenhang, eine überzufällige Häufung, d. h. eine Korrelation, zwischen der – während des gesamten Lebens erlittenen – Zahl an Gelenkeinblutungen, der absoluten Blutungszahl, oder der durchschnittlichen jährlichen Zahl der Gelenkeinblutungen, der Blutungsfrequenz, oder dem Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt mit dem MR-Score besteht. Daher sind drei Hypothesen zu formulieren:

1. Die Variablen der MR-Scores (für Synovialis, Knorpel, Knochen und/oder deren Summe) und die Zahl aller – im Laufe des Lebens – erlittenen Gelenkblutungen sind voneinander abhängig.
2. Die Variablen der MR-Scores (für Synovialis, Knorpel, Knochen und/oder deren Summe) und die jährliche Frequenz der Gelenkblutungen sind voneinander abhängig.
3. Die Variablen der MR-Scores (für Synovialis, Knorpel, Knochen und/oder deren Summe) und das Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt sind voneinander abhängig.

Dazu sind die vorhandenen Daten mit einer statistischen Korrelationsanalyse auszuwerten um die Hypothesen zu verwerfen oder zu bestätigen. Da die Daten – aufgrund der Auswahl und der relativ geringen Zahl – nicht als normalverteilt anzusehen sind, ist die Bestimmung des Pearson´sche Korrelationskoeffizienten auszuschließen. Es wurde daher der nichtparametrische Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt [4, 35, 44, 114]. Die Zahlenwerte beider zu überprüfenden Variablen werden dazu jeweils Rängen zugeordnet, d. h. dem kleinsten Wert wird der Rang 1 zugeordnet, der nächsthöhere Wert bekommt den Rang 2 usw. Sind zwei oder mehrere

| Werte | zu verteilende Rangzahlen | Ränge |
|-------|---------------------------|-------|
| 12 | 1 | 1 |
| 15 | 2 | 2 |
| 17 | 3 | 3 |
| 18 | 4 | 4,5 |
| 18 | 5 | 4,5 |
| 21 | 6 | 6 |
| 25 | 7 | 7 |

Tabelle 3.3: Rangzahlen

| Rang x_i | Rang y_i | D_i | D_i^2 |
|------------|------------|-------|---------|
| 1 | 5 | -4 | 16 |
| 2 | 3 | -1 | 1 |
| 4 | 4 | 0 | 0 |
| 3 | 1 | 2 | 4 |
| 5 | 2 | 3 | 9 |

Tabelle 3.4: Rangdifferenzen D_i und deren Quadrate D_i^2

Werte identisch, so werden die zu verteilenden Ränge addiert und ihr Mittelwert berechnet, der dann allen gleichhohen Werten als Rang zuzuordnen ist. Am einfachsten läßt sich dies an einem Beispiel, das in der Tabelle 3.3 dargestellt ist, verdeutlichen.

Der Spearman-Korrelationskoeffizient, r_s oder ρ , wird aus der Summe der Quadrate der Rangdifferenzen D_i (zur Erläuterung siehe Tabelle 3.4) der einzelnen Wertepaare (n =Anzahl der Wertepaare) nach folgender Formel berechnet:

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n D_i^2}{n(n^2-1)}$$

Für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten und den integrierten Signifikanztest ist anzugeben, ob es sich um eine ein- oder zweiseitige Fragestellung handelt. Durch eine zunehmende Zahl an Blutungen ist nur eine Verschlechterung des Gelenk-MR-Scores zu erwarten und eine Verbesserung über den normalen Gelenkstatus hinaus ist nicht möglich, so daß es sich um eine einseitige Fragestellung handelt. Eine zweiseitige Fragestellung läge z. B. vor, falls man prüft ob die Therapie mit einem Medikament und die Pupillenweite, die sich verringern oder vergrößern kann, miteinander korrelieren.

Das Signifikanzniveau des Testes wird auf $\alpha=0,01$ – und damit die Irrtumswahrscheinlichkeit auf 1 Prozent – festgelegt.

| Korrelationskoeffizient r_s | Korrelation |
|-------------------------------|-------------|
| $0,0 < r_s \leq 0,2$ | sehr gering |
| $0,2 < r_s \leq 0,5$ | gering |
| $0,5 < r_s \leq 0,7$ | mittel |
| $0,7 < r_s \leq 0,9$ | hoch |
| $0,9 < r_s \leq 1,0$ | sehr hoch |

r_s = Korrelationskoeffizient = ρ (Rho)

Tabelle 3.5: Interpretation des Korrelationskoeffizienten

Die Hypothesen werden als gültig akzeptiert, falls die errechneten Wahrscheinlichkeiten P kleiner als das vorgegebene Signifikanzniveau α ausfallen und andernfalls verworfen.

Die Berechnung der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten erfolgte mit der statistischen Software SPSS 12.0® (Statistical Package for the Social Sciences, der Firma SPSS Inc., Chicago/Illinois).

Die errechneten Korrelationskoeffizienten wurden anhand der Tabelle 3.5 eingestuft.

4 Ergebnisse

4.1 Magnetresonanztomographie-Aufnahmen

Die Bildbeispiele auf den folgenden Seiten zeigen die gefundenen Veränderungen in MR-Tomographie exemplarisch. Die Abbildungen 4.1 und 4.2 geben einen ansteigenden MR-Synovialis-Score wieder, abgebildet ist jeweils eine representative Schicht in den vier unterschiedlichen Sequenzen. Die Abbildungen 4.3 und 4.4 stellen Beispiele mit deutlicher Knorpel- und Knochenpathologie dar. Das Bild 4.5 zeigt die Verschlechterung des Befundes eines oberen Sprunggelenkes im Verlauf von der Erst- zur Kontrolluntersuchung.

4.2 Daten

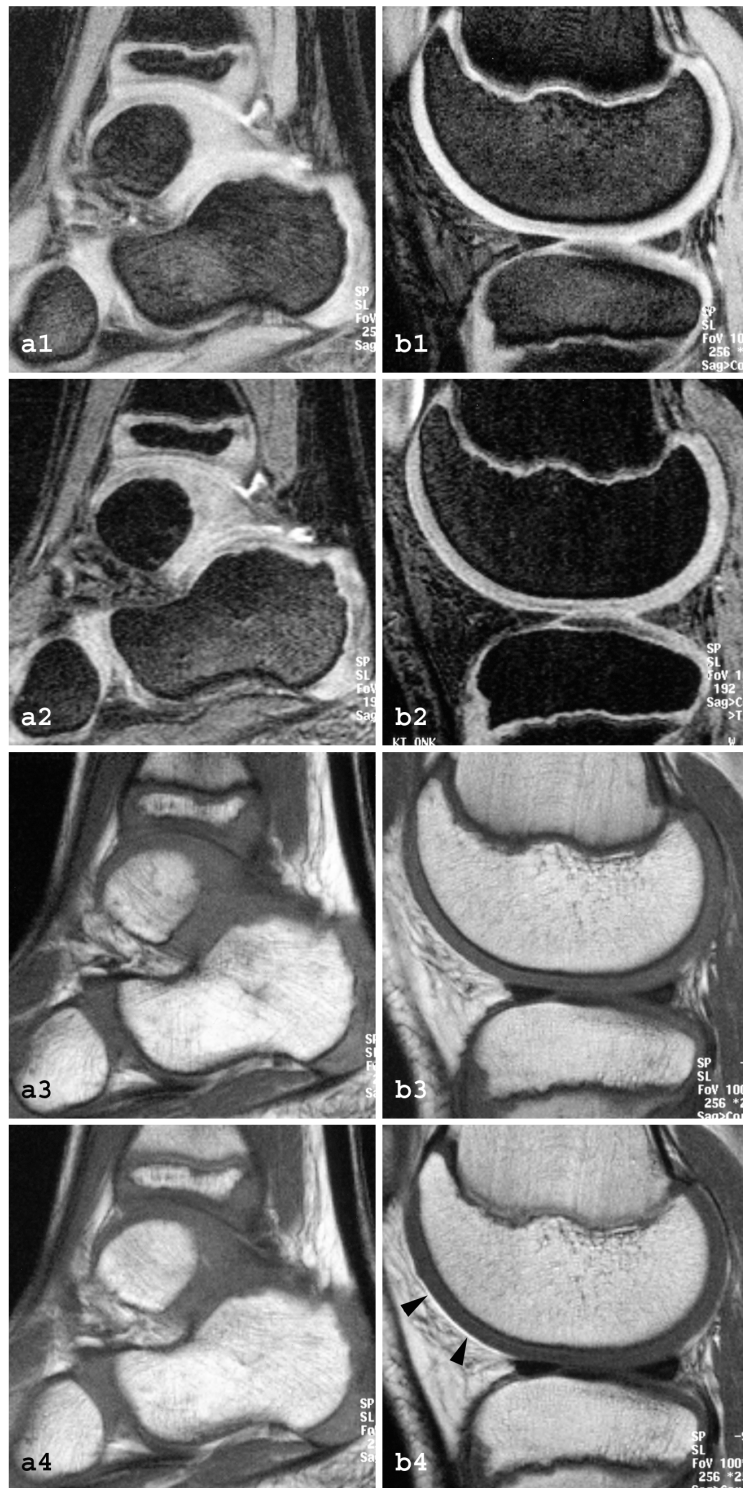
Die zur Auswertung erhobenen Daten sind in den Tabellen 4.1 und 4.2 aufgeführt.

4.3 Auswertung

4.3.1 MR-Gesamt-Score

Der MR-Gesamt-Score zeigte – trotz des Ausschlusses der Patienten mit einer schweren hämophilen Arthropathie – einen breiten Wertebereich zwischen 0 und 10 (Median 4,9). Hohe Score-Werte – bis maximal 13 – waren im Untersuchungsspektrum allerdings nicht vertreten, für weitere Details siehe auch das Balkendiagramm in Abbildung 4.6.

Die kumulierte Zahl aller Blutungen in das jeweilige Gelenk eines Patienten, die absolute Blutungszahl, betrug zwischen 2 und 56 Blutungen (Median 16,8 Blutungen). Die durchschnittliche Blutungsfrequenz reichte von 0,3 bis 4,1 Blutungen pro Jahr (Median 1,9). Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der MR-Tomographie lag zwischen 47 und 204 Monaten bzw. 3,92 und 17 Jahren (Median 102,72 Monate bzw.



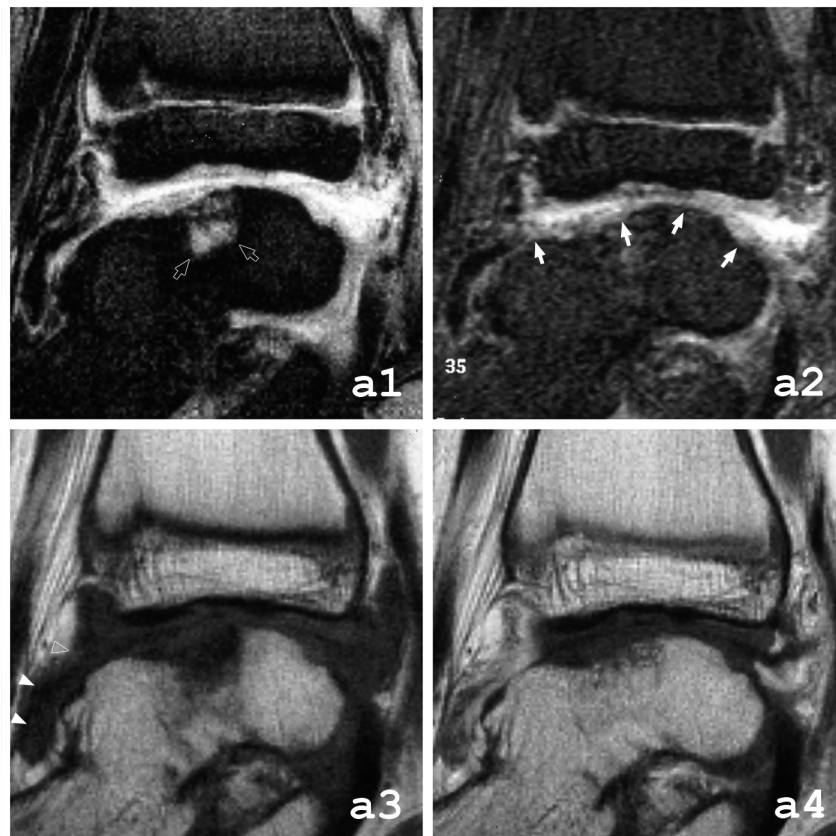
Sequenzen: 1 2D-Flash 2 WE-3D-DESS, 3 SE-T₁-nativ, 4 SE-T₁-kontrastmittelverstärkt
a Vierjähriger Junge (Blutungszahl: 9; Blutungsfrequenz: 2,1 Blutungen/Jahr), MR-Score 0. Keine pathologischen Veränderungen in der MR-Tomographie des oberen Sprunggelenkes.
b Kniegelenk eines Zwölfjährigen (Blutungszahl: 17; Blutungsfrequenz: 1,4 Blutungen/Jahr), MR-Score 3 (Synovialis 1, Knorpel 1/Zusatz 1, Knochen 0). Die sagittale Schichtaufnahme der kontrastmittelgestützten T₁-gewichteten Spinecho-Sequenz zeigt eine pathologische Kontrastmittelanreicherung der Synovialis (Pfeilspitzen).

Abbildung 4.1: Synovialis 0-1



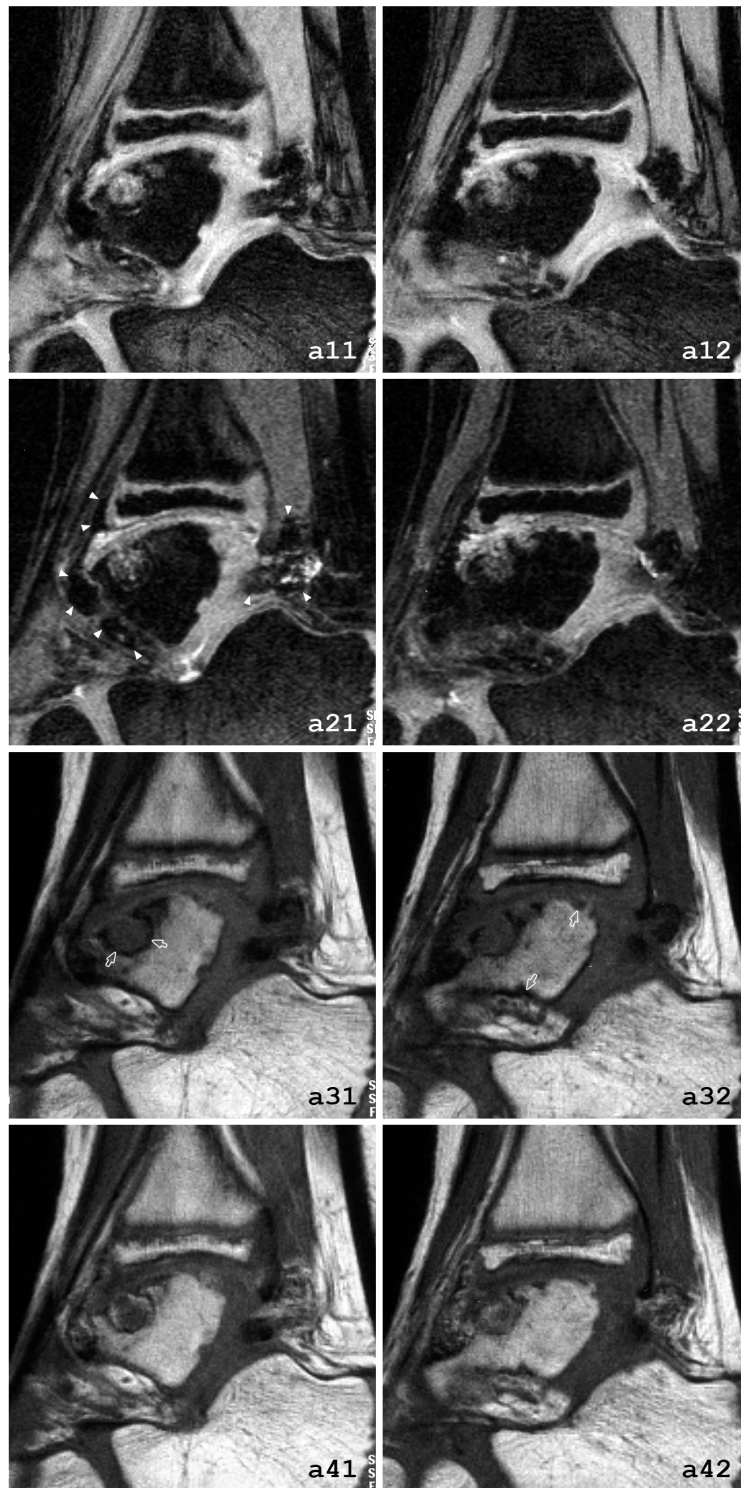
Sequenzen: **1** 2D-Flash **2** WE-3D-DESS, **3** SE-T₁-nativ, **4** SE-T₁-kontrastmittelverstärkt
c Zehnjähriger Knabe (Blutungszahl: 8; Blutungsfrequenz: 0,9 Blutungen/Jahr), MR-Score 4 (Synovialis 3, Knorpel 1/Zusatz 0, Knochen 0). Synovialis mit einer fokalen Proliferation von unter 1 cm Durchmesser (Pfeilspitzen).
d Achtjähriger Junge (Blutungszahl: 11; Blutungsfrequenz: 1,3 Blutungen/Jahr), MR-Score 7 (Synovialis 4, Knorpel 2/Zusatz 1, Knochen 0). Gelenkschleimhaut mit einer fokalen Proliferation von über 1 cm Durchmesser dorsal und geringe Synovialisverdickung mit Signalminderung ventral des Gelenkspaltes (Pfeilspitzen).
e Oberes Sprunggelenk eines 10 Jahre alten Hämophilen (Blutungszahl: 15; Blutungsfrequenz: 1,4 Blutungen/Jahr), MR-Score 9 (Synovialis 5, Knorpel 3/Zusatz 0, Knochen 1/Zusatz 0). Massive diffuse Schleimhautproliferationen in den ventralen und dorsalen Anteilen des OSG (Pfeilspitzen) und dorsal des unteren Sprunggelenkes.

Abbildung 4.2: Synovialis 3–5



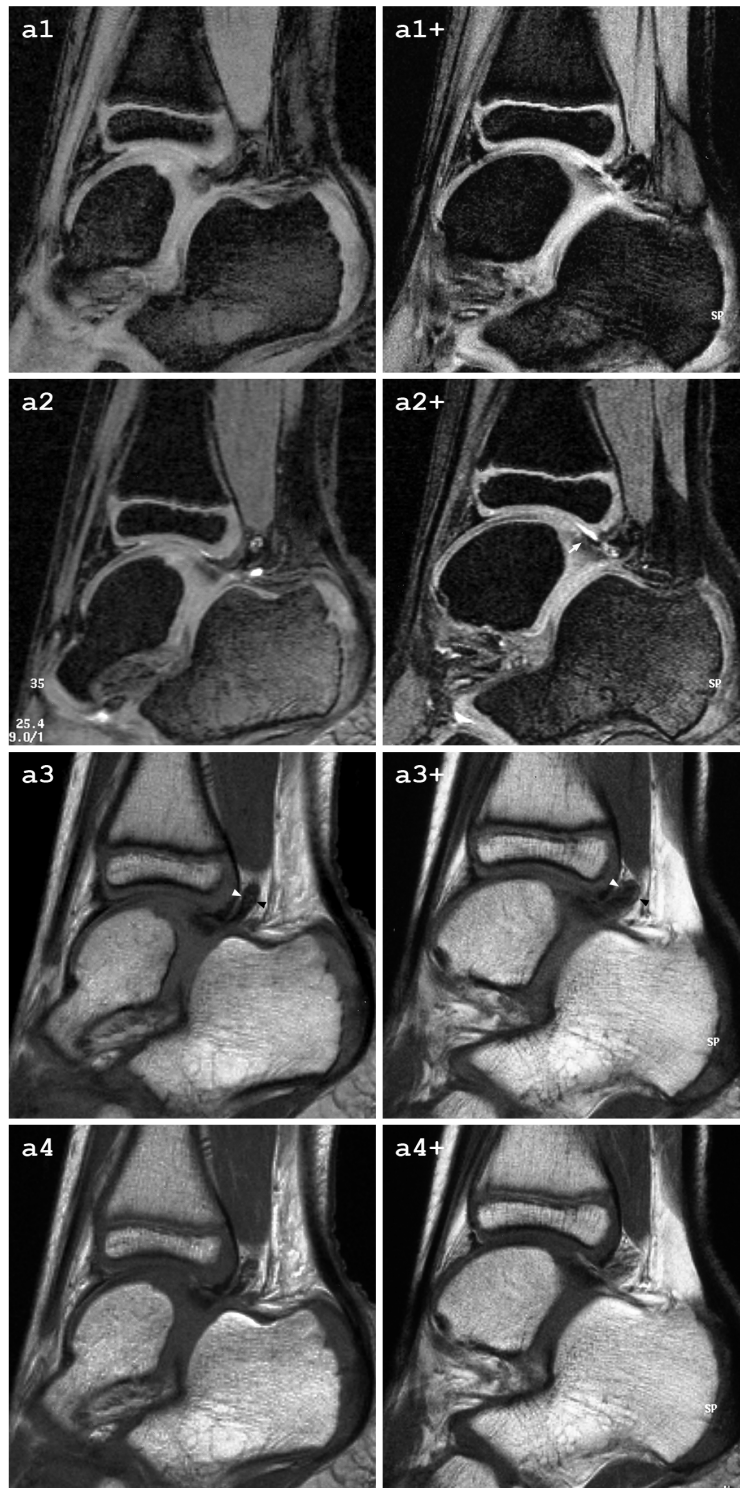
Sequenzen: **1** 2D-Flash **2** WE-3D-DESS, **3** SE-T₁-nativ, **4** SE-T₁-kontrastmittelverstärkt
a Oberes Sprunggelenk eines achtjährigen Jungen mit schwerer Hämophilie (Blutungsanzahl: 33; Blutungsfrequenz: 3,8 Blutungen/Jahr), MR-Score 9 (Synovialis 4, Knorpel 3/Zusatz 1, Knochen 0/Zusatz 1). Gelenkschleimhautproliferationen mit einem Durchmesser von über 1 cm (Pfeilspitzen) und begleitendem Oberflächendefekt des Knorpels (gerahmte Pfeilspitze). Diffuser Knorpelschaden mit Oberflächendefekte des Gelenkknorpels über 50 % der Knorpeldicke – Grad 2b – (Pfeile) und einer subchondralen Zyste des Knochens (gerahmte Pfeile).

Abbildung 4.3: Knorpel



Sequenzen: **1x** 2D-Flash **2x** WE-3D-DESS, **3x** SE-T₁-nativ, **4x** SE-T₁-kontrastmittelverstärkt
 Schichten: **x1** und **x2** sind benachbarte Schichten derselben Untersuchung
a MR-Tomographie des OSG eines fünfjährigen Patienten (Blutungszahl: 17; Blutungsfrequenz: 3,5 Blutungen/Jahr), MR-Score 12 (Synovialis 5, Knorpel 3/Zusatz 1, Knochen 1/Zusatz 2). Synovialisproliferationen zum Teil mit einem Durchmesser von über 1 cm (Pfeilspitzen). Darstellung von Erosionen des Knochens und subchondralen Zysten (gerahmte Pfeile).

Abbildung 4.4: Knochen



Sequenzen: **1** 2D-Flash **2** WE-3D-DESS, **3** SE-T₁-nativ, **4** SE-T₁-kontrastmittelverstärkt
 Untersuchung: **+(plus)** ist dasselbe Gelenk in einer Kontrolle genau 2 Jahre nach der Erst-MRT
a MR-Tomographien des OSG eines Hämophilen im Alter von 8 bzw. 10 Jahren (Blutungszahl: 8 bzw. 11; Blutungsfrequenz: 1,3 bzw. 1,3 Blutungen/Jahr), MR-Score 3 bzw. 7 (Synovialis 3 bzw. 4, Knorpel 0/Zusatz 0 bzw. 2/Zusatz 1, Knochen 0/Zusatz 0 bzw. 0/Zusatz 0). Synovialisproliferationen, die im Verlauf eine Größenzunahme auf über 1 cm Durchmesser erfahren haben (Pfeilspitzen). Winzige Oberflächendefekte des Knorpels <50 % der Knorpeldicke – Grad 2a – (Pfeil).

Abbildung 4.5: Verlauf

| Nummer | Patienten anonymisiert | Hämophilie | Faktor-Restaktivität [%] | Alter [Jahre] | Alter [Monate] | Gelenk | MR-Score-Synovialis | MR-Score-Knorpel | MR-Score-Knorpel-Zusatz | MR-Score-Knorpel-Gesamt | MR-Score-Knochen | MR-Score-Knochen-Zusatz | MR-Score-Knochen-Gesamt | MR-Score-Gesamt | Blutungszahl absolut [n] | Blutungsfrequenz [n/Jahr] |
|--------|------------------------|------------|--------------------------|---------------|----------------|----------|---------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------------|
| 1 | 1 | B | <1 | 6 | 78 | Knie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 1,7 |
| 2 | 2 | B | <1 | 9 | 126 | OSG | 5 | 3 | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 | 9 | 15 | 1,4 |
| 3 | 3 | A | <1 | 11 | 135 | OSG | 5 | 3 | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 | 9 | 17 | 1,5 |
| 4 | 4a | A | <1 | 8 | 122 | Knie | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 12 | 1,2 |
| 5 | 4b | A | <1 | 10 | 145 | Knie | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 17 | 1,4 |
| 6 | 5 | A | <1 | 15 | 186 | Ellbogen | 5 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 8 | 56 | 3,6 |
| 7 | 6 | A | <1 | 6 | 72 | OSG | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 | 7 | 1,2 |
| 8 | 7 | A | <1 | 17 | 204 | OSG | 5 | 3 | 0 | 3 | 1 | 1 | 2 | 10 | 36 | 2,1 |
| 9 | 8 | A | <1 | 9 | 110 | OSG | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 8 | 0,9 |
| 10 | 9 | A | <1 | 6 | 76 | Knie | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | 0,8 |
| 11 | 10a | B | <1 | 6 | 73 | Knie | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 8 | 1,3 |
| 12 | 10b | B | <1 | 8 | 94 | Knie | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 10 | 1,3 |
| 13 | 11a | A | <1 | 7 | 83 | OSG | 5 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 7 | 6 | 0,9 |
| 14 | 11b | A | <1 | 9 | 112 | OSG | 4 | 3 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 8 | 16 | 1,7 |
| 15 | 12a | A | <1 | 4 | 47 | Knie | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 | 1,5 |
| 16 | 12b | A | <1 | 6 | 74 | Knie | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 10 | 1,6 |
| 17 | 13L | A | <1 | 8 | 95 | L-OSG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 1,4 |
| 18 | 13aR | A | <1 | 8 | 104 | R-OSG | 3 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 5 | 15 | 1,7 |
| 19 | 13bR | A | <1 | 10 | 121 | R-OSG | 3 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 5 | 15 | 1,5 |
| 20 | 14 | A | <1 | 10 | 118 | OSG | 4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 13 | 1,3 |

Tabelle 4.1: Patientendaten (Teil 1)

| Nummer | Patienten anonymisiert | Hämophilie | Faktor-Restaktivität [%] | Alter [Jahre] | Alter [Monate] | Gelenk | MR-Score-Synovialis | MR-Score-Knorpel | MR-Score-Knorpel-Zusatz | MR-Score-Knorpel-Gesamt | MR-Score-Knochen | MR-Score-Knochen-Zusatz | MR-Score-Knochen-Gesamt | MR-Score-Gesamt | Blutungszahl absolut [n] | Blutungsfrequenz [n/Jahr] |
|--------|------------------------|------------|--------------------------|---------------|----------------|----------|---------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------------|
| 21 | 15a | A | <1 | 7 | 90 | OSG | 3 | 2 | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 | 7 | 21 | 2,8 |
| 22 | 15b | A | <1 | 9 | 111 | OSG | 3 | 2 | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 | 7 | 25 | 2,7 |
| 23 | 16 | A | <1 | 4 | 51 | OSG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 2,1 |
| 24 | 17a | A | <1 | 7 | 85 | OSG | 4 | 2 | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 | 8 | 26 | 3,7 |
| 25 | 17b | A | <1 | 9 | 105 | OSG | 4 | 3 | 1 | 4 | 0 | 1 | 1 | 9 | 33 | 3,8 |
| 26 | 18a | A | <1 | 9 | 108 | Ellbogen | 4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 21 | 2,3 |
| 27 | 18b | A | <1 | 11 | 137 | Ellbogen | 4 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 31 | 2,7 |
| 28 | 19a | A | 3 | 7 | 90 | Knie | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0,3 |
| 29 | 19b | A | 3 | 8 | 103 | Knie | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0,3 |
| 30 | 20 | A | <1 | 6 | 75 | OSG | 5 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 7 | 24 | 3,8 |
| 31 | 21 | B | <1 | 5 | 64 | OSG | 5 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 7 | 9 | 1,7 |
| 32 | 22 | A | <1 | 8 | 82 | Knie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 1,3 |
| 33 | 23a | A | <1 | 6 | 75 | OSG | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 8 | 1,3 |
| 34 | 23b | A | <1 | 8 | 99 | OSG | 4 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 7 | 11 | 1,3 |
| 35 | 24 | A | <1 | 10 | 120 | OSG | 4 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 10 | 41 | 4,1 |
| 36 | 25a | A | <1 | 8 | 93 | OSG | 5 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 7 | 18 | 2,3 |
| 37 | 25b | A | <1 | 10 | 119 | OSG | 5 | 3 | 1 | 4 | 1 | 0 | 1 | 10 | 28 | 2,8 |
| 38 | 26 | A | <1 | 8 | 95 | Ellbogen | 5 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 7 | 28 | 3,5 |
| 39 | 27 | A | <1 | 10 | 129 | OSG | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 14 | 1,3 |

Tabelle 4.2: Patientendaten (Teil 2)

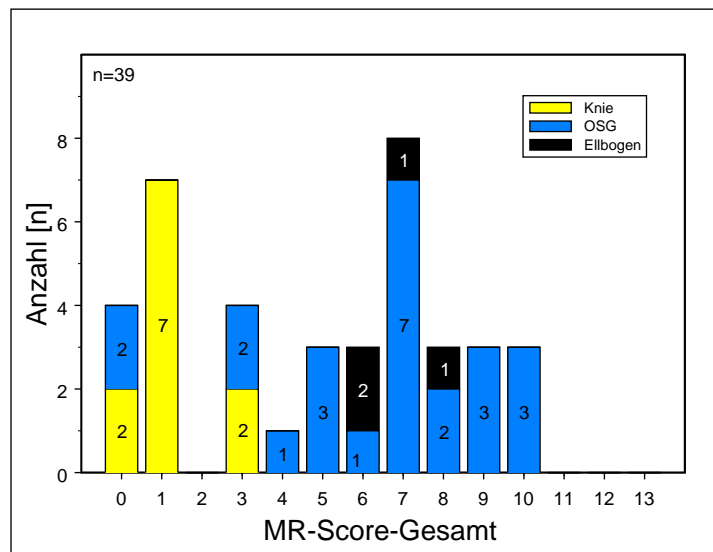


Abbildung 4.6: Balkendiagramm MR-Score-Gesamt und Anzahl der Punktwerte

8,56 Jahre). Die Werte aufgeschlüsselt nach einem normalem oder einem erhöhtem MR-Gelenkscore können der Tabelle 4.3 entnommen werden.

Von den insgesamt 27 Patienten wiesen 24 (88,9 %) pathologische Gelenkveränderungen mit einem MR-Score zwischen 1 und 10 auf. Einer dieser 24 Patienten, der einzige bei dem zwei unterschiedliche Gelenke untersucht wurden, zeigte ein Gelenk mit einem MR-Score von 5, der sich im weiteren Verlauf – ohne weitere Blutungen in dieses Gelenk – nicht veränderte, während das zweite Gelenk einen Score von Null hatte. Drei weitere Patienten mit jeweils einer MR-Gelenkuntersuchung zeigten einen normalen MR-Score von Null. Es fanden sich somit 4 normale Gelenke (14,3 % aller Gelenke bzw. 10,3 % aller Gelenkuntersuchungen). Je zwei der vier Gelenke mit einem Score von Null wiesen eine absolute Anzahl an Gelenkblutungen von 9 bzw. 11 (Median 10 Blutungen) auf. Immerhin neun der Gelenke mit erhöhtem MR-Score ließen eine noch kleinere absolute Blutungszahl, zwischen 2 und 8 Blutungen (Median 5,9 Blutungen) erkennen.

4.3.1.1 Wiederholungsuntersuchungen und MR-Gesamt-Score

An elf Gelenken wurden Wiederholungsuntersuchungen in einem zeitlichen Abstand zwischen 13 und 29 Monaten (Median 22,7 Monate) durchgeführt. Nur ein Gelenk, das nach 17 Monaten die zweite Untersuchung erhielt, hatte zwischenzeitlich keine weiteren Blutungen erlitten. Alle anderen wiesen eine Zunahme der absoluten Blutungszahl zwischen 1 und 10 (Median 5,1 Blutungen) auf.

| MR-Score-Gesamt [Punkte] | Anzahl [n] | | Blutungszahl [n] | Blutungsfrequenz [n/Jahr] | Alter [Jahre] |
|-----------------------------|---------------|-----------------|---------------------|------------------------------|------------------|
| =0 | 4 | $\bar{x}\pm 2S$ | 10,00±2,31 | 1,63±0,73 | 6,38±3,08 |
| | | min/max | 9/11 | 1,3/2,1 | 4,25/7,92 |
| >0 | 35 | $\bar{x}\pm 2S$ | 17,57±23,71 | 1,94±2,08 | 8,81±5,32 |
| | | min/max | 2/56 | 0,3/4,1 | 3,92/17 |
| gesamt | 39 | $\bar{x}\pm 2S$ | 16,79±22,91 | 1,91±1,99 | 8,56±5,32 |
| | | min/max | 2/56 | 0,3/4,1 | 3,92/17 |

\bar{x} – Mittelwert

2S – doppelte Standardabweichung

min/max – Minimalwert/Maximalwert

Tabelle 4.3: Mittel-, Minimal- und Maximalwerte im Vergleich von normalem zu erhöhtem MR-Gelenkscore

Der MR-Gesamt-Score blieb jedoch in 5 Fällen – trotz einer Zunahme der kumulierten Blutungszahl um 0 bis 10 Blutungen mit einem Mittelwert von 3,4 Blutungen – konstant. Die Gelenke mit einer Verschlechterung des Score-Wertes zeigten eine durchschnittliche Zunahme um 2,2 Punkte (1–4 Punkte). Der MR-Score aller wiederholt untersuchten Gelenke erhöhte sich nur um durchschnittlich 1,2 Punkte. Eine Verbesserung des Gesamt-Scores konnte in keinem Fall beobachtet werden.

Die Blutungsfrequenz zeigte in 3 Fällen keine Änderung, in 2 Fällen konnte eine Verringerung der Blutungen pro Jahr um 0,1 bzw. 0,2 beobachtet werden und die restlichen 6 Gelenke zeigten einen Anstieg der Blutungsfrequenz um 0,1–0,8 Blutungen/Jahr (Median 0,16 Blutungen/Jahr). Nur 1 Gelenk, dessen Blutungsfrequenz konstant blieb, zeigte eine Änderung des MR-Gesamt-Scores von 3 auf 7 Punkte. Die beiden Gelenke mit einer Verringerung der Blutungsfrequenz wiesen einen konstanten MR-Gesamt-Score auf. Die 6 Gelenke mit einer Erhöhung der Blutungsfrequenz zeigten eine Änderung des MR-Gesamt-Scores um 0–3 Punkte (Median 1,5 Punkte).

Die 5 Gelenke, die keine Änderung des MR-Gesamt-Scores zeigten, wurden durchschnittlich 20,2 Monate (13–29 Monate) bzw. 1,68 Jahre (1,08–2,42 Jahre) nach der ersten Untersuchung kontrolliert. Der zeitliche Abstand der Wiederholungsuntersuchung der Gelenke, die eine Erhöhung des MR-Scores aufwiesen, war mit 24,83 Monaten (20–29 Monate) bzw. 2,07 Jahren (1,67–2,42 Jahre) geringfügig größer.

4.3.2 MR-Synovialis-Score

Der MR-Synovialis-Score nahm Werte zwischen 0 und 5 Punkten (Maximalwert) an, eine Aufschlüsselung nach Gelenken kann der Abbildung 4.10 entnommen werden.

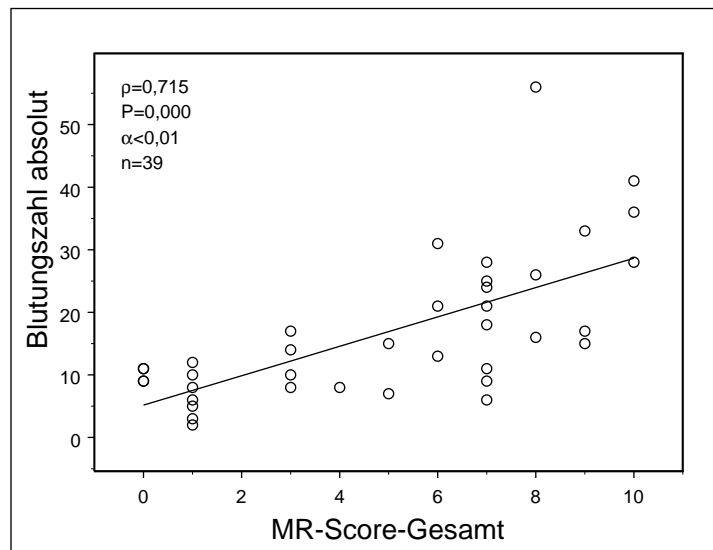


Abbildung 4.7: Punktwolke MR-Score-Gesamt und Blutungszahl

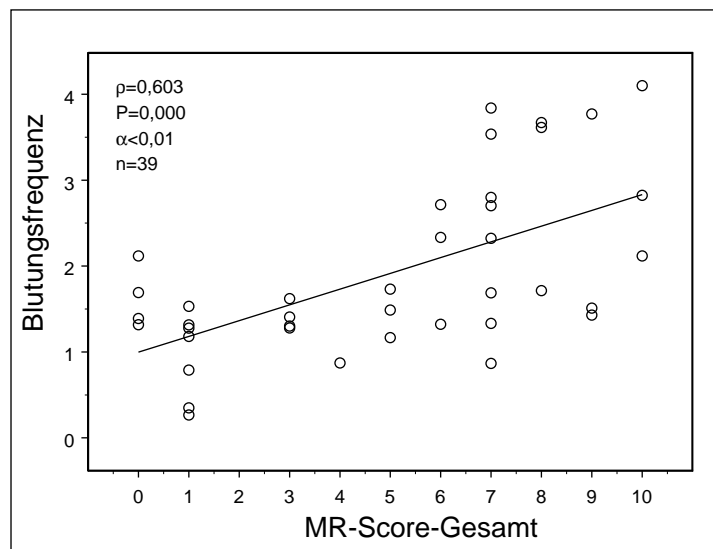


Abbildung 4.8: Punktwolke MR-Score-Gesamt und Blutungsfrequenz

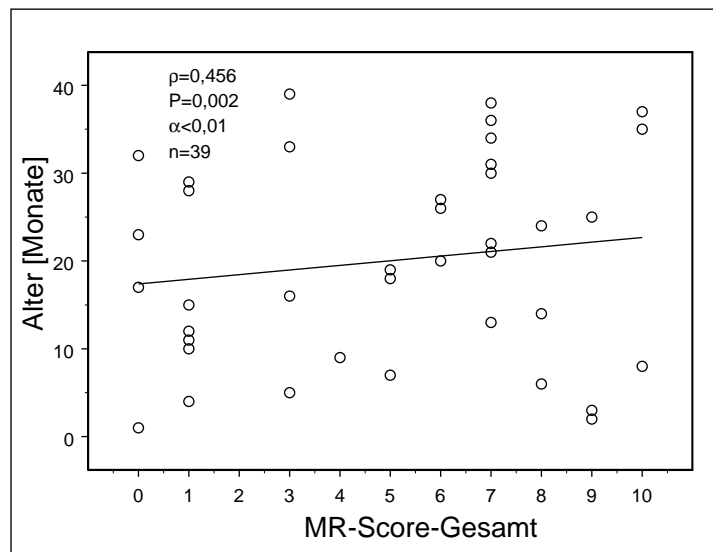


Abbildung 4.9: Punktwolke MR-Score-Gesamt und Alter in Monaten

Der durchschnittliche Synovialis-Score aller Gelenke und aller Gelenkuntersuchung beträgt 3 Punkte, dies entspricht einer fokalen Synovialisproliferation mit einem Durchmesser von unter einem Zentimeter. Alle Gelenke bzw. Gelenkuntersuchungen mit einem MR-Gesamt-Score über Null, 24 von 28 Gelenken (85,7 %) bzw. 35 von 39 Gelenkuntersuchungen (89,7 %), hatten auch einen erhöhten MR-Synovialis-Score.

4.3.2.1 Wiederholungsuntersuchungen und MR-Synovialis-Score

Von den 11 Patienten mit Wiederholungsuntersuchung eines Gelenkes, zeigte nur einer eine Verbesserung des Synovialis-Scores von 5 auf 4 Punkte (diffuse Proliferation, die zu einer fokalen Proliferation mit einem Durchmesser von über einem Zentimeter, rückläufig war), allerdings erhöhten sich gleichzeitig sowohl der Knorpel- als auch der Knorpel-Zusatz-Score – und damit auch der MR-Gesamt-Score – um jeweils 1 Punkt. Die Untersuchungen dieses Patienten lagen 29 Monate auseinander und es waren zwischenzeitlich 10 weitere Gelenkeinblutungen aufgetreten, die zu einer Erhöhung der Blutungsfrequenz von 0,9 um 0,8 auf 1,7 führten.

Andererseits konnte auch nur eine Verschlechterung des Synovialis-Scores von 3 auf 4 (die fokale Synovialisproliferation hatte den Durchmesser von einem Zentimeter überschritten) beobachtet werden. Gleichzeitig verschlechterten sich der Knorpel- und Knorpel-Zusatz-Score um 2 bzw. 1 Punkt innerhalb des Wiederholungsintervalles von zwei Jahren. Der Gesamt-Score nahm also insgesamt um 4 Punkte zu,

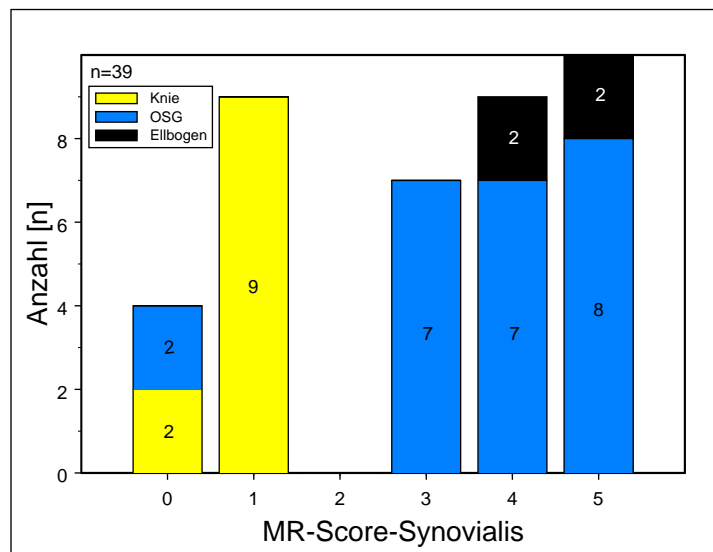


Abbildung 4.10: Balkendiagramm MR-Score-Synovialis und Anzahl der Punktwerte

obwohl nur drei Gelenkblutungen in der Zwischenzeit aufgetreten waren und die Blutungsfrequenz mit einem Wert von 1,3 konstant blieb.

Von den elf Patienten mit Wiederholungsuntersuchungen wiesen also neun einen konstanten Synovialis-Score auf, obwohl – mit Ausnahme eines Patienten – weitere Blutungen (1 bis 10 Blutungen, mit einem Median von 5,1 Blutungen) in das betreffende Gelenk dokumentiert wurden. Die Blutungsfrequenz erhöhte sich um durchschnittlich 0,11 Blutungen/Jahr (–0,2 bis 0,4 Blutungen/Jahr).

4.3.3 MR-Knorpel-Score

Insgesamt 20 Gelenke (71,4 %) bzw. 26 Gelenkuntersuchungen (66,7 %) wiesen einen erhöhten Knorpel-Score auf. Der Score nahm Werte zwischen 0 und 3 Punkten (Median aller Gelenke 1,5 Punkte, Median aller Gelenkuntersuchungen 1,4 Punkte) an, der Maximalwert von 4 Punkten wurde nicht erreicht. An 9 Gelenken (32,1 %) bzw. 11 Gelenkuntersuchungen (28,2 %) konnte gleichzeitig ein diffuser Knorpelschaden (Knorpel-Zusatz-Score = 1) diagnostiziert werden. Die Balkengraphik 4.14 gibt einen Überblick, der auch nach Gelenken differenziert ist, über die erreichten Punktwerte für den MR-Knorpel-Score, den MR-Knorpel-Zusatz-Score und der Summe beider Scores, den MR-Knorpel-Gesamt-Score.

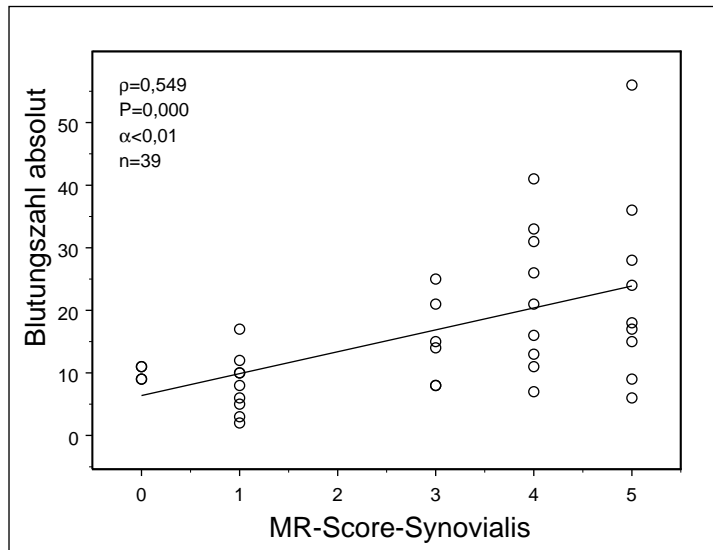


Abbildung 4.11: Punktwolke MR-Score-Synovialis und Blutungszahl

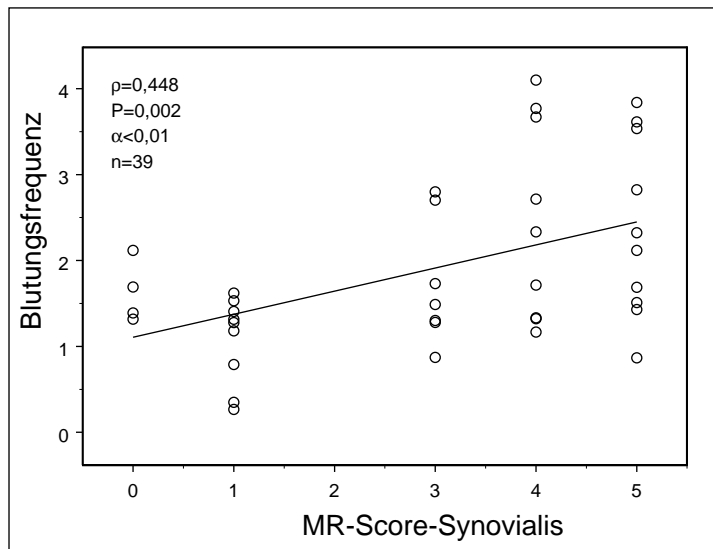


Abbildung 4.12: Punktwolke MR-Score-Synovialis und Blutungsfrequenz

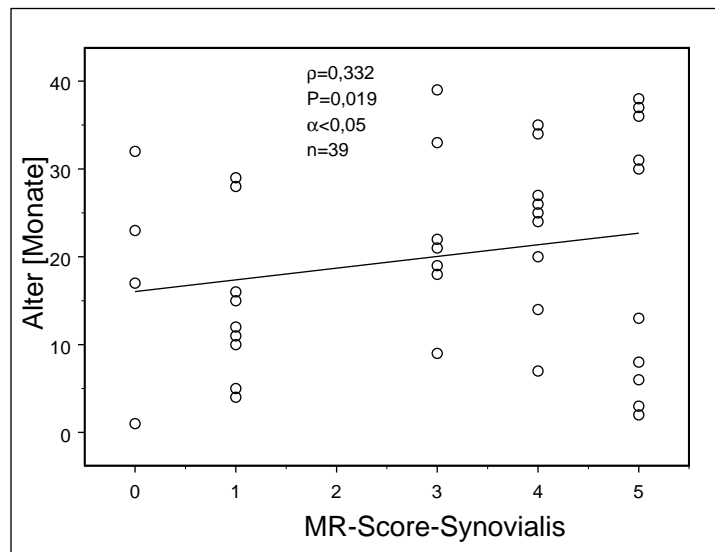


Abbildung 4.13: Punktwolke MR-Score-Synovialis und Alter in Monaten

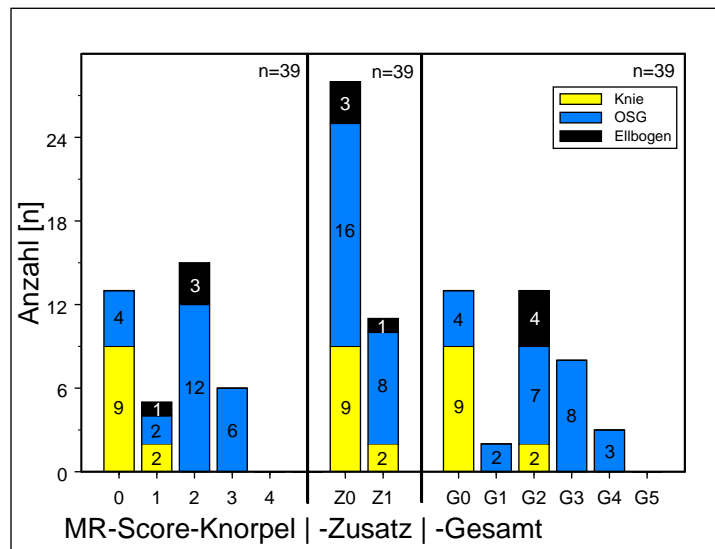


Abbildung 4.14: Balkendiagramm MR-Score-Knorpel und Anzahl der Punktwerte

4.3.3.1 Wiederholungsuntersuchungen und MR-Knorpel-Score

Vier der elf Patienten (36,4 %) mit Wiederholungsuntersuchungen zeigten keine Veränderung des Knorpel-Scores, je zwei der Gelenke wiesen einen Score von 0 bzw. 2 Punkten und 3 dieser Gelenke einen Knorpel-Zusatz-Score von 0 Punkten auf. Ein Gelenk wies einen, in der Wiederholungsuntersuchung unveränderten und einem diffusen Knorpelschaden entsprechenden, Zusatz-Score von 1 auf.

In sechs Fällen (54,5 %) kam es zu einer Verschlechterung des Knorpel-Scores, davon fünfmal um 1 Punkt und einmal um 2 Punkte. In drei dieser Gelenke wurden dabei erstmals pathologische Knorpel-Score-Werte ermittelt. Zwei dieser Gelenke wiesen in der Kontrolluntersuchung ein fokale Signalminderung (Grad 1, jeweils 1 Punkt) und eines einen Oberflächendefekt von weniger als der Hälfte der Knorpeldicke (Grad 2a, 2 Punkte) auf. Drei weitere Gelenke zeigten bereits in der ersten Untersuchung einen erhöhten MR-Knorpel-Score von 2 Punkten. Deren Knorpeldefekt erhöhte sich von unter auf über 50 Prozent der Knorpeldicke (Grad 2b) und nahm somit auf jeweils 3 Punkte zu.

Ein Gelenk zeigte eine Verbesserung des Knorpel-Scores von 2 auf 1 Punkt, gleichzeitig erhöhte sich der Knorpel-Zusatz-Score um 1 Punkt, während alle anderen Teil-Score-Werte sich nicht veränderten, so daß auch der Gesamt-Score unverändert blieb.

In 6 Fällen (54,5 %) entwickelte sich im Verlauf ein diffuser Knorpelschaden, so daß sich der Knorpel-Zusatz-Score von 0 auf 1 erhöhte. Zwei Gelenke wiesen einen bereits in der ersten Untersuchung einen diffusen Knorpelschaden auf, der in der Kontrolluntersuchung fortbestand (jeweils 1 Punkt). Die verbleibenden 3 Gelenke hatten keinen (2 Gelenke) oder einen fokalen Knorpelschaden (1 Gelenk) und somit einen Knorpel-Zusatz-Score von 0 Punkten.

Der Knorpel-Gesamt-Score zeigte in 5 Wiederholungsuntersuchungen (45,5 %) keine Änderung, in jeweils 2 Fällen blieb der Score konstant auf 0 bzw. 2 und in 1 Fall auf 3 Punkten. Zwischenzeitlich waren 0–10 Gelenkblutungen (Median 3,4 Blutungen) neu hinzugekommen. Die Blutungsfrequenz nahm um durchschnittlich 0,02 Blutungen/Jahr ($-0,2$ bis $+0,4$ Gelenkblutungen/Jahr) minimal zu. Die Wiederholungsuntersuchungen erfolgten in diesen Fällen 13–29 Monate (Median 20,2 Monate) bzw. 1,08–2,42 Jahre (Median 1,68 Jahre) nach der ersten MRT-Score-Evaluation.

Sechs Gelenke wiesen eine Verschlechterung des Knorpel-Gesamt-Scores auf. In einem Fall war eine Verschlechterung um 1 Punkt (von 3 auf 4 Punkte), in 4 Fällen um 2 Punkte (in jeweils zwei Fällen von 0 bzw. 2 Punkten auf 2 bzw. 4 Punkte) und in einem weiteren Fall um 3 Punkte (von 0 auf 3 Punkte) zu beobachten.

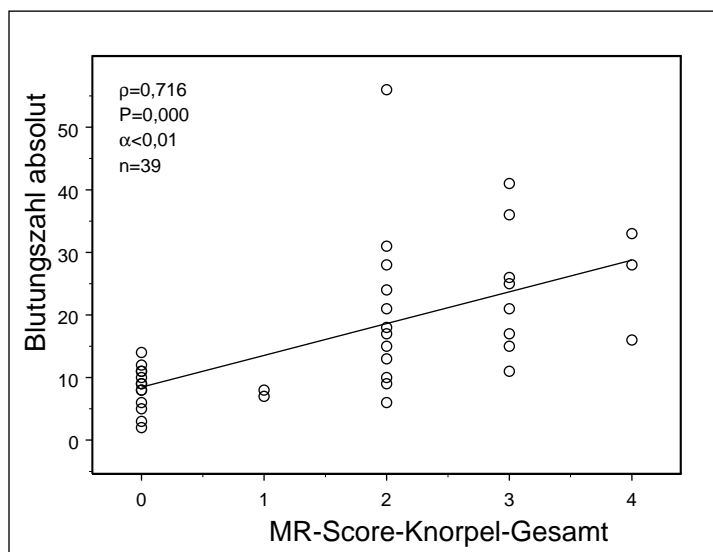


Abbildung 4.15: Punktwolke MR-Score-Knorpel-Gesamt und Blutungszahl

Die Blutungszahl erhöhte sich um 3–10 Blutungen (durchschnittlich 6,5 Blutungen) und die Blutungsfrequenz um 0–0,8 Blutungen/Jahr (Median 0,28 Blutungen/Jahr). Die Kontrolluntersuchungen dieser 6 Gelenke erfolgte 24,8 Monate bzw. 2,07 Jahre (20–29 Monate bzw. 1,67–2,42 Jahre) nach dem Ausgangsbefund. Das Sprunggelenk, das die stärkste Verschlechterung von 3 Punkten aufwies, hatte allerdings die geringste Zahl (3) neuer Blutungen erlitten und die Blutungsfrequenz war mit 1,3 Blutungen/Jahr die niedrigste (zum Zeitpunkt der Wiederholungsuntersuchung) und konstant zur ersten Untersuchung.

4.3.4 MR-Knochen-Score

Aufgrund des Ausschlusses von Patienten mit ausgeprägten Gelenkveränderungen konnte nur an 6 Gelenken (21,4 %) ein erhöhter Knochen-Score nachgewiesen werden. Zwei weitere Patienten (7,1 %) ließen ausschließlich subchondrale Zysten (Knochen-Zusatz-Score mit jeweils 1 Punkt) – und keine anderen knöchernen Veränderungen – erkennen. Insgesamt zeigten also 28,6 Prozent der Gelenke (8 von 28 Gelenken) bzw. 25,6 Prozent der Gelenkuntersuchungen (10 von 39 Gelenkuntersuchungen) knöcherne Schäden. Dabei handelte es sich – mit Ausnahme eines Ellbogengelenkes – ausschließlich um obere Sprunggelenke. Der MR-Knochen-Gesamt-Score der Gelenkuntersuchungen mit erhöhtem Score lag zwischen 1 und 3 Punkten (Median 1,3 Punkte). Der durchschnittliche MR-Knochen-Gesamt-Score aller Gelenkuntersuchungen war mit 0,33 Punkten deutlich niedriger. Die Anzahl der einzelnen

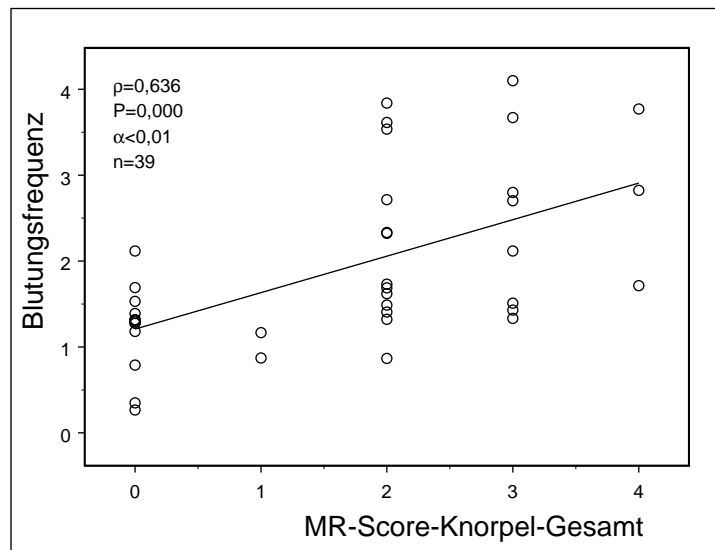


Abbildung 4.16: Punktwolke MR-Score-Knorpel-Gesamt und Blutungsfrequenz

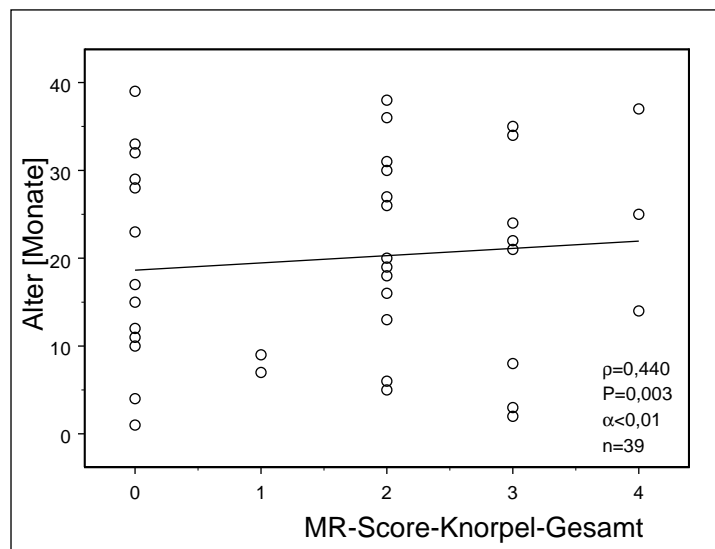


Abbildung 4.17: Punktwolke MR-Score-Knorpel-Gesamt und Alter in Monaten

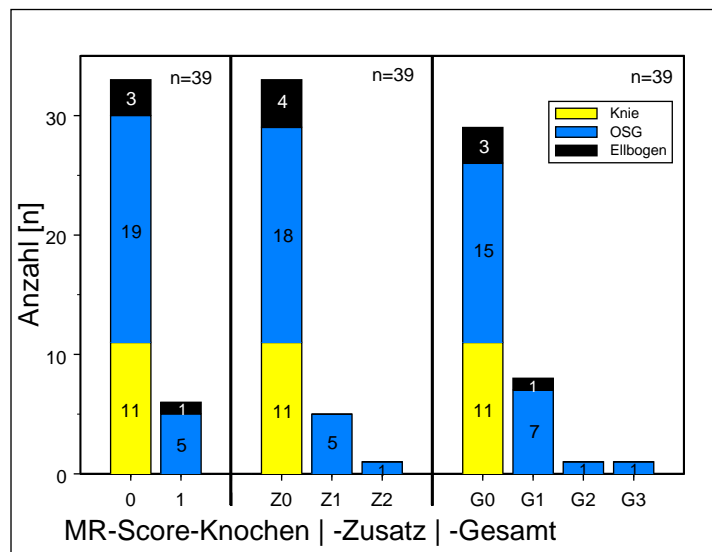


Abbildung 4.18: Balkendiagramm MR-Score-Knochen und Anzahl der Punktwerte

Knochen-Score-Werte und deren Aufschlüsselung nach Gelenken sind in dem Balkendiagramm 4.18 dargestellt.

4.3.4.1 Wiederholungsuntersuchungen und MR-Knochen-Score

Nur einer der elf Patienten wies einen erhöhten MR-Knochen-Score von 1 Punkt (Erosion vorhanden) auf, der sich allerdings erst im Verlauf bis zur zweiten Untersuchung entwickelte. Nur dieses Gelenk zeigte auch eine entsprechende Änderung des MR-Knochen-Gesamt-Scores, da der MR-Knorpel-Zusatz-Score sich in der Wiederholungsuntersuchung in keinem Fall veränderte. Zwei Gelenke zeigten im Verlauf konstant eine subchondrale Zyste (MR-Knorpel-Zusatz-Score: jeweils 1 Punkt), während die übrigen 9 Gelenke ohne subchondralen Zysten (jeweils 0 Punkte) dargestellt wurden. Mehr als eine subchondrale Zyste wurde in keiner der Untersuchungen gefunden.

Das Sprunggelenk, das als einziges eine Verschlechterung des MR-Knochen-Gesamt-Scores aufwies, hatte in einem Zeitraum von 26 Monaten/2,17 Jahren weitere 10 Gelenkblutungen (Zunahme von 18 auf 28 Blutungen) erlitten und die Blutungsfrequenz war von 2,3 auf 2,8 Blutungen/Jahr angestiegen. Die durchschnittliche Zunahme der Blutungen der Gelenke ohne eine Änderung des MR-Knochen-Gesamt-Scores lag bei 4,6 Blutungen (0–10 Blutungen), die Blutungsfrequenz nahm um 0,13 Blutungen/Jahr (−0,2 bis +0,8 Blutungen/Jahr) zu, das durchschnittliche Wiederholungsintervall lag bei 22,4 Monaten bzw. 1,87 Jahren (13–29 Monate bzw.

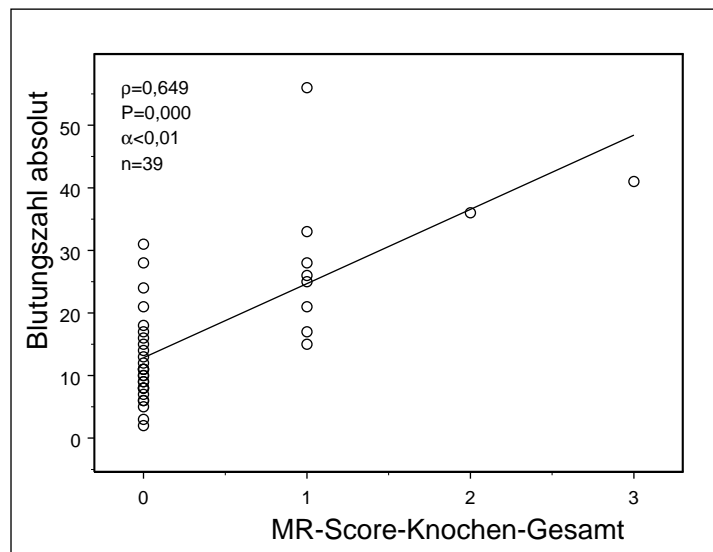


Abbildung 4.19: Punktwolke MR-Score-Knochen-Gesamt und Blutungszahl

1,08–2,42 Jahre).

4.3.5 Korrelationen

Rechnerisch fand sich keine Korrelation – auf dem vorgegebenen Signifikanzniveau von $\alpha<0,01$ – der Blutungsfrequenz mit dem MR-Score-Knochen (MR-Score-Knochen-Zusatz und MR-Score-Knochen-Gesamt korrelieren allerdings) und des Alters mit dem MR-Score-Synovialis, dem MR-Score-Knorpel und MR-Score-Knochen-Zusatz. Alle anderen Teil- und Gesamt-Scores korrelieren, eine komplette Übersicht der berechneten Korrelationen findet sich in der Tabelle 4.4.

Allerdings sind die berechneten Korrelationen nicht isoliert zu betrachten und müssen mit den Punktwolken in den Abbildungen 4.7 bis 4.21 überprüft werden, dargestellt und betrachtet wurden jedoch nur der MR-Scores-Gesamt und die Teil-Scores-Synovialis, -Knorpel-Gesamt und -Knochen-Gesamt. Die Knorpel- und Knochen-Unter-Scores wurden nicht isoliert überprüft. Es zeigte sich allerdings für den Knochen-Gesamt-Score, daß – aufgrund der Patientenselektion mit frühen arthropathischen Veränderungen – fast ausschließlich niedrige Punktwerte vorkommen und die Punktwolken, daher keine verlässliche Korrelation erkennen lassen. Das Alter zeigte in allen Punktwolken eine weitgehend gleichmäßige Verteilung, so daß ein überdurchschnittlicher Zusammenhang zu den MR-Scores nicht erkennbar war und somit auch nicht korreliert.

Eine Korrelation konnte sowohl rechnerisch als auch in den Punktwolken für alle

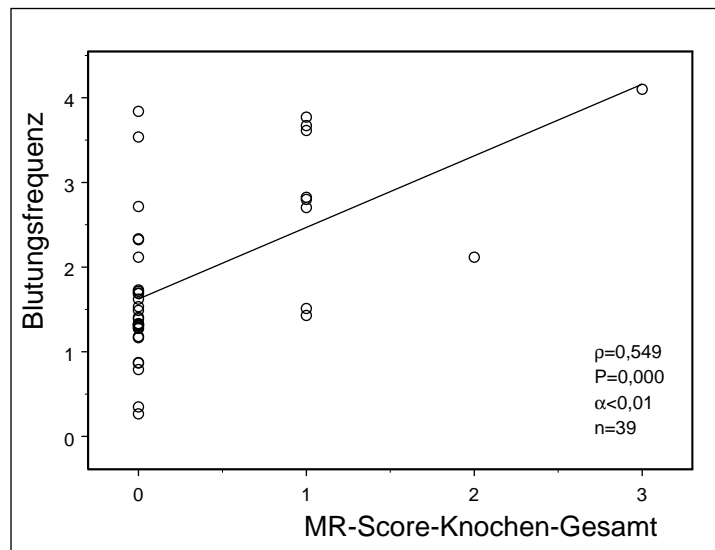


Abbildung 4.20: Punktwolke MR-Score-Knochen-Gesamt und Blutungsfrequenz

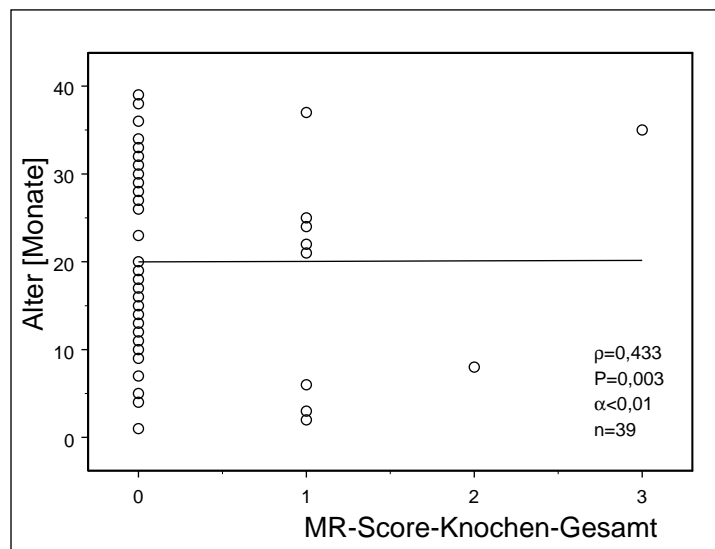


Abbildung 4.21: Punktwolke MR-Score-Knochen-Gesamt und Alter in Monaten

| MR-Score | | Blutungszahl absolut | Blutungsfrequenz | Alter [Monate] |
|----------------|--------|----------------------|------------------|----------------|
| Synovialis | ρ | 0,549** | 0,448** | 0,332* |
| | P | 0,000 | 0,002 | 0,019 |
| Knorpel | ρ | 0,675** | 0,582** | 0,445** |
| | P | 0,000 | 0,000 | 0,002 |
| Knorpel-Zusatz | ρ | 0,471** | 0,471** | 0,210 |
| | P | 0,001 | 0,001 | 0,100 |
| Knorpel-Gesamt | ρ | 0,716** | 0,636** | 0,440** |
| | P | 0,000 | 0,000 | 0,003 |
| Knochen | ρ | 0,474** | 0,313* | 0,530** |
| | P | 0,001 | 0,026 | 0,000 |
| Knochen-Zusatz | ρ | 0,525** | 0,513** | 0,166 |
| | P | 0,000 | 0,000 | 0,156 |
| Knochen-Gesamt | ρ | 0,649** | 0,549** | 0,433** |
| | P | 0,000 | 0,000 | 0,003 |
| Gesamt | ρ | 0,715** | 0,603** | 0,456** |
| | P | 0,000 | 0,000 | 0,002 |

* Korrelation ist signifikant auf einem Niveau von $\alpha = 0,05$

** Korrelation ist signifikant auf einem Niveau von $\alpha = 0,01$

ρ =Spearman-Rho (=Spearman-Rangkorrelationskoeffizient r_s)

P=P-Wert, Signifikanz-Wert oder auch Wahrscheinlichkeit für einseitige Fragestellungen

n=39 ausgewertete Gelenkuntersuchungen, keine fehlenden Werte

Tabelle 4.4: Spearman-Rangkorrelationen (Spearman-Rho)

MR-Scores, außer den bereits ausgeschlossenen Knochen-Scores, unter Bezug auf die Blutungszahl und die Blutungsfrequenz nachgewiesen werden. Entsprechend der Aufschlüsselung der Tabelle 3.5 zeigte sich eine niedrige Korrelation zwischen Blutungsfrequenz und dem MR-Score-Synovialis ($\rho=0,448$), eine mittlere Korrelation zwischen Blutungsfrequenz und MR-Gesamt ($\rho=0,603$) und MR-Knorpel-Gesamt-Score ($\rho=0,636$) und zwischen Blutungszahl und MR-Synovialis-Score ($\rho=0,549$). Ein an der unteren Grenze der hohen Korrelation liegender Zusammenhang zeigte sich zwischen Blutungszahl und MR-Gesamt- ($\rho=0,715$) und MR-Knorpel-Gesamt-Score ($\rho=0,716$).

5 Diskussion

5.1 Hämophile Arthropathie

Die Hämophilie ist eine X-chromosomale rezessive Erkrankung, dennoch sind 30–45 Prozent der Erkrankungen auf Spontanmutationen zurückzuführen. In Folge der Gen-Mutationen sinkt die Menge und/oder die Aktivität der Gerinnungsfaktoren-XIII oder -IX, wodurch es zu einer verzögerten Bildung eines stabilen, wundverschließenden Thrombus kommt und daher Blutungen länger anhalten. Die schwere und – in deutlich geringerem Umfang – die mittelschwere Hämophilie gehen mit spontan auftretenden Blutungen in Weichteile und Gelenke einher. Klinisch auffällige Spontanblutungen treten meist nach Erlernen des Laufens im zweiten Lebensjahr auf, subkutane Hämatome können häufig bereits im Säuglingsalter beobachtet werden [28, 59, 82].

Gelenkeinblutungen führen zu einer gefäßreichen Proliferation der Synovialis, die wiederum sehr fragil ist und das Auftreten weiterer Blutungen begünstigt. Zusätzlich kommt es sowohl durch die Synovialis als auch direkt durch Blut und seine Abbauprodukte zu einer Schädigung des Gelenkknorpels, die auch ohne weitere Einblutungen fortschreiten kann. Es entwickelt sich eine hämophile Osteoarthropathie. Der Jüngste aus unserer Studie mit einem erhöhten MR-Gelenkscore war vier Jahre alt. PETERSSON et al. [76] konnten bei Kindern unter 3 Jahren keine hämophile Osteoarthropathie feststellen, während alle Kinder mit einem Alter über 6 Jahren an mindestens einem Gelenk eine Arthropathie aufwiesen. Der jüngste Hämophile mit einer Osteoarthropathie war sowohl bei ARNOLD und HILGARTNER [3] als auch in der Untersuchung von ERLEMANN et al. [23] 6 Jahre alt. Die etwas höheren Altersangaben dieser Untersuchungen im Vergleich zu unserer Studie lassen sich dadurch erklären, daß die Evaluierung mit Röntgen-Untersuchungen erfolgte und wir die Diagnostik mit der MRT durchführten, die in der Lage ist frühzeitigere Veränderungen der Weichteile bzw. des Knorpels nachzuweisen, die der Röntgendiagnostik noch entgehen. Der älteste Teilnehmer in unserem Kollektiv ohne eine Erhöhung des MR-Scores wies ein Alter von 8 Jahren auf, in der Untersuchung von ERLEMANN et

al. [23] lag das Alter des Patienten mit schwerer Hämophilie ohne Osteoarthropathie bei 14 Jahren.

Am häufigsten wurden in unserer Untersuchung obere Sprunggelenke (24), gefolgt von Kniegelenken (11) und am seltensten Ellbogengelenke (4) untersucht. Die geringsten Veränderungen zeigten die Kniegelenke mit einem durchschnittlichen MR-Gesamt-Score von 1,18 Punkten, einen deutlich schlechteren Score wiesen die Sprunggelenke (Durchschnitts-Score 6,38 Punkte) und die Ellbogengelenke (6,75 Punkte) auf. Alle Score-Werte der Ellbogengelenke lagen in einem hohen Bereich, während die Spanne der Score-Punkte der oberen Sprunggelenke am größten war, siehe Tabelle 5.1. Allerdings wurde nur eine geringe Zahl an Ellbogengelenken untersucht, da Ellbogengelenke – auch nach anderen Studien [2, 3, 28, 23] – zu denen am stärksten von einer hämophilen Arthropathie betroffenen Gelenken gehören, ist dies einerseits auf unser Hämophilenkollektiv und andererseits durch die Einschlusskriterien für die Studie (geringe Arthropathie) bedingt. Ältere Studien [2, 3, 6, 28, 45] beschreiben eine von den oberen Sprunggelenken über die Ellbogen zu den Kniegelenken zunehmende Ausprägung der hämophilen Osteoarthropathie. Als Ursache wurde eine erhöhte Verletzlichkeit von Gelenken angenommen, deren Stabilität – wie die des Kniegelenkes – durch angrenzende Weichteilstrukturen und nicht durch eine knöcherne Führung gewährleistet wird [87]. In neueren Untersuchungen [23, 77], die wie die bereits zuvor genannten Studien auf Röntgenuntersuchungen beruhen, finden sich – entsprechend unserer MR-Studie – die geringsten arthropathischen Veränderungen an den Kniegelenken hämophiler Kinder. PETTERSSON [77] stellte eine Änderung des Verteilungsmusters zwischen einer Auswertung von Röntgenuntersuchungen in den Jahren 1958–1962, mit einer von Knie- über Ellbogen- zu oberen Sprunggelenken abnehmenden Häufigkeit von Gelenkschäden, und einer 1984 untersuchten gleichaltrigen Patientengruppe mit einer Reihenfolge, Sprunggelenke – Ellbogen – Knie, fest. Er macht eine gesteigerte sportliche Aktivität der Kinder, die unter einer Substitutionstherapie möglich wurde, hierfür verantwortlich. Die vermehrten sportlichen Aktivitäten führen zu häufigeren – durch Verletzungen verursachten – Blutungen in die oberen Sprunggelenke. Kinder werden durch diese kleineren Blutungen in Ellbogen- und obere Sprunggelenke, im Gegensatz zu Kniegelenksblutungen, nicht oder kürzer immobil. Die kleineren Blutungen werden einerseits von den Patienten häufig nicht bemerkt und andererseits werden diese mittelgradigen Gelenkreizungen als besonders schädlich für die Gelenke angesehen [6, 45]. Die Ellbogengelenke waren in unserer Studie schwerer betroffen als in den gerade genannten Untersuchungen [6, 45, 77], dies kann durch die relativ geringe Zahl von Ellbogen-Untersuchungen in unserer Studie bedingt sein. Andererseits sind in diesen nicht gewichtstragenden

Gelenken möglicherweise Veränderungen in der MRT ebenso gut zu erfassen wie in Knie- und Sprunggelenken, während Skelettschäden in Röntgenuntersuchung relativ später erfaßt werden.

Die durchschnittliche Zahl der Ellbogen-Gelenkblutungen war in unserer Studie im Vergleich zu den oberen Sprunggelenken etwa zweimal und zu den Kniegelenken fast viermal höher. Der MR-Gelenk-Score zeigte eine gleichartige Reihenfolge, aber die Differenz des durchschnittlichen Scores, siehe Tabelle 5.1, zwischen Ellbogen- und oberen Sprunggelenken war nur gering. Es ist daher zu diskutieren, ob die Blutungen in die – durch das Körpergewicht stärker belasteten – Sprunggelenke stärker ausgeprägt sind und ob häufiger Mikrotraumen zu minimalen und nicht bemerkten Gelenkblutungen führen. WOOD et al. stellten 1969 – im Vergleich zu Ellbogengelenken – eine 2,5–3fach höhere Zahl an Kniegelenksblutungen fest. Sie schlossen daraus, daß eine entsprechend höhere Zahl an Blutungen notwendig ist um an beiden Gelenken gleichartige Veränderungen hervorzurufen.

Die Korrelation zwischen MR-Score und Blutungszahl zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten von $\rho = 0,715$ ($\alpha < 0,01$) in unserer Untersuchung einen – an der Grenze zum moderaten liegenden – hohen Zusammenhang. KREUZ et al. [56] fanden 1999 eine starke Abhängigkeit von Röntgen(Pettersson)-Score und Blutungszahl ($\rho = 0,921$, $\alpha < 0,01$). Diese Untersuchung fand unter prophylaktischer Therapie statt, so daß darunter auftretende Blutungen möglicherweise geringer ausgeprägt waren als unter Bedarfstherapie. Außerdem ist von einem relativ hohen Anteil an niedrigen Röntgen-Score-Werten auszugehen. FUNK et al. [30], aus der gleichen Arbeitsgruppe, stellten eine entsprechend hohe Korrelation von Blutungszahl und MR-Veränderungen fest. Sie fanden immer pathologische Gelenkveränderungen in Patienten mit mehr als drei Gelenkblutungen. Wir konnten, ebenso wie LUNDIN et al. [63], für einige Hämophile noch einen unauffälligen Gelenkbefund trotz einer Zahl von bis zu elf Gelenkblutungen feststellen. Die Zahl der Gelenkblutungen unserer Untersuchung beruhte auf der Auswertung der Blutungstagebücher der Patienten, die sich nach dem Schmerzempfinden und der Gelenkschwellung richteten, die die Patienten selbst bzw. ihre Eltern beobachteten. Die Gelenkblutungen der Studie von FUNK et al. wurden hingegen mittels der Gelenksonographie verifiziert. Es könnten also kleinere Gelenkblutungen – ohne Hämarthros – nicht bewertet worden sein. PETTERSSON et al. [76] fanden allerdings Fälle in ihrer Untersuchung mit pathologischen Röntgenbefunden, obwohl die Patienten keine Gelenkblutungen beobachtet hatten, dies legt nahe, daß subklinische Blutungen möglich sind und eine hämophile Arthropathie einleiten können. Blutungen in den subchondralen Knochen können durch die Gelenksonographie nicht erfaßt werden.

ERLEMANN et al. [23] beobachteten 1987 in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren, daß eine gleiche Blutungsfrequenz gleichartige Veränderungen in allen Gelenken nach sich zieht. Wir fanden nur eine mittlere Abhängigkeit mit einem Korrelationskoeffizienten von $\rho = 0,603$ ($\alpha < 0,01$) zwischen MR-Score und Blutungsfrequenz.

Ein Zusammenhang zwischen Alter und MR-Score war in unserer Untersuchung nicht nachzuweisen, obwohl mit steigendem Alter auch mit einer zunehmenden Zahl von Blutungen und damit auch von MR-Gelenkveränderungen auszugehen ist.

Der MR-Score zeigt nur eine moderate Korrelation mit der durchschnittlichen Blutungsfrequenz und der absoluten Blutungszahl, d. h. die Veränderungen der Gelenke nehmen selbstverständlich mit der Häufigkeit der Blutungsereignisse zu. Andererseits kann man nicht aus der Zahl der Blutungen auf das Ausmaß der Gelenkveränderungen rückschließen, da anzunehmen ist, daß diese wesentlich durch die unterschiedlichen Ausmaße der Blutungen und die Zeit bis zum Einsetzen der Therapiewirkung der injizierten Gerinnungsfaktoren bestimmt werden. So können sich Blutungen allein auf die Synovialis beschränken oder in die Gelenkhöhle einbrechen oder es handelt sich um Blutungen in den subchondralen Knochen. Das erste Zeichen einer Blutung, der Schmerz, betrifft in allen Fällen das Gelenk. Die Zeiten vom Blutungsbeginn bis zur Registrierung der hierdurch ausgelösten Symptome und wiederum von der Wahrnehmung des Schmerzes bis zur Applikation der Gerinnungsfaktoren sind wesentliche Faktoren für das Ausmaß der Blutung und deren Rückbildungsfähigkeit. Auch kann der Schmerz im Einzelfall auch anderer Genese als der einer Gelenkhämorrhagie sein und wird dennoch therapiert und im Blutungstagebuch vermerkt. Andererseits ist es möglich, daß die Symptome einer Blutung erst verspätet wahrgenommen werden. Sind die Patienten noch junge Kleinkinder, so muß erst eine andere Person die Symptome einer Gelenkblutung erkennen und die Therapie einleiten.

5.2 Radiologische Verfahren

Nach Gelenkeinblutungen kommt es – wie bereits im Abschnitt 2.2 beschrieben – zunächst zu einer Synovialhypertrophie und Schäden des Gelenkknorpels, außerdem kann eine Epiphysenakzeleration auftreten. Erst nach diesen pathogenetisch ersten Veränderungen kommt es zu knöchernen Destruktionen [7, 77, 87], die auch Röntgenaufnahmen dargestellt werden können und mit – Ausnahme von Epiphysenvergrößerungen und einer Inaktivitätsosteoporose – Spätstadien der hämophilen Arthropathie entsprechen. Die konventionelle Projektionsradiographie liefert somit

| Gelenk Anzahl [n] | | Ellbogen 4 | Knie 11 | OSG 24 | Gesamt 39 |
|------------------------------|-----------------|---------------|------------|-------------|--------------|
| Alter [Jahre] | $\bar{x}\pm 2S$ | 10,96±6,73 | 7,45±4,42 | 8,67±5,10 | 8,56±5,32 |
| | min/max | 7,92/15,50 | 3,92/12,08 | 4,25/17 | 3,92/17 |
| Blutungsfrequenz [n/Jahr] | $\bar{x}\pm 2S$ | 3,05±1,25 | 1,16±0,97 | 2,06±1,97 | 1,91±1,99 |
| | min/max | 2,3/3,6 | 0,3/1,7 | 0,9/4,1 | 0,3/4,1 |
| Blutungszahl [n] | $\bar{x}\pm 2S$ | 34±30,51 | 8,45±8,64 | 17,75±19,26 | 16,79±22,91 |
| | min/max | 21/56 | 2/17 | 6/41 | 2/56 |
| MR-Gesamt-Score [Punkte] | $\bar{x}\pm 2S$ | 6,75±1,91 | 1,18±1,96 | 6,38±5,65 | 4,95±6,60 |
| | min/max | 6/8 | 0/3 | 0/10 | 0/10 |

\bar{x} – Mittelwert

2S – doppelte Standardabweichung

min/max – Minimalwert/Maximalwert

Tabelle 5.1: Gelenke und Durchschnittswerte für MR-Gesamt-Score, Blutungszahl, -frequenz und Alter

gerade in der Frühphase der hämophilen Arthropathie, also zu einem Zeitpunkt, zu dem noch keine schwere und irreversible Osteoarthropathie und die Möglichkeit das Eintreten solch starker Gelenkveränderungen durch therapeutische Maßnahmen aufzuhalten oder zu verzögern besteht, keine verlässlichen Aussagen [117, 120]. Zwar kann auch die Sonographie z. T. Gelenkveränderungen vor Eintritt ossärer Destruktionen darstellen, aber die MR-Tomographie ist die beste Methode um intraartikuläre Prozesse zu erfassen [40, 68].

Die T_1 -gewichteten SE-Sequenzen erlauben einen guten anatomischen Überblick. Der subchondrale Knochen zeigt ein niedriges Signal, Knorpel und Gelenkflüssigkeit ein niedriges bis intermediäres Signal. Die Synovialis stellt sich mit einem intermediären bis – besonders unter Beladung mit Eisen aus Blutabbauprodukten – niedrigem Signal dar [122]. Der geringe Kontrast zwischen Knorpel und Synovia (Gelenkflüssigkeit) beeinträchtigt die Erkennbarkeit kleiner Knorpelläsionen.

Die zusätzliche Gabe von Kontrastmittel führt zu einer Anreicherung der hypervascularisierten, hypertrophen Synovialis, die sich hierdurch besser von Knorpel und Flüssigkeit demarkiert. Die Kontrastmittelanreicherung ermöglicht eine Diagnosestellung bereits im synovialitischen Stadium der hämophilen Osteoarthropathie, auch wenn noch keine eindeutige Hypertrophie der Synovialis vorhanden ist [118].

In den stark T_2^* -gewichteten Flash-2D-Sequenzen führt die – durch Blut und Blutabbauprodukte wie Desoxyhämoglobin und Hämosiderin hervorgerufene – höhere Empfindlichkeit dieser Sequenz auf magnetische Suszeptibilität zu einer verbesserten

bzw. sensitiveren Darstellung auch kleiner abgelaufener Blutungen. Die eisenbeladene Synovialis stellt sich in dieser GE(Gradienten-Echo)-Sequenz nahezu signallos dar [25].

Die wasserangeregten DESS(dual-echo-in-the-steady-state)-3D-Sequenzen weisen einen hohen Kontrast zwischen normalem und abnormalem Knorpel auf. Der Knorpel wird also mit einem optimalen Kontrast, einer hohen Auflösung und einem guten Signal-zu-Rausch Verhältnis dargestellt. Die Wasseranregung erlaubt eine selektive Darstellung des Knorpels dieser ansonsten stark T_2 -gewichteten Sequenz. Der Gelenkknorpel stellt sich in dieser Sequenz mit einer intermediären und Flüssigkeit mit einer sehr hohen Signalintensität dar, während alle anderen Strukturen signalarm bis -frei abgebildet werden. WÖRTLER et al. [119] fanden in einer In-vitro-Studie artifiziell erstellter Knorpeldefekte eine hohe Detektionsrate für Grad 2 und 3 Knorpelläsionen mittels wasserangeregter 3D-DESS-Sequenzen, im Gegensatz zu RUEHM et al. [94], die in einer Untersuchung unter Einsatz einer nicht-selektiven 3D-DESS-Sequenz nur eine relativ geringe Sensivität in der Erkennung oberflächlicher Knorpeldefekte feststellten. Allerdings ergab letztere Untersuchung eine adäquate Diagnosestellung abnormalen Patellaknorpels, insbesondere der Knorpelerweichung. MOSHER und PRUETT [66] folgerten aus ihrer In-vitro-Studie eine höhere Detektionsrate oberflächlicher Knorpelauffaserungen bei Anwesenheit von Flüssigkeit in T_2^* -gewichteten 3D-DESS-Sequenzen im Vergleich zu T_1 -gewichteten Spoiled-GE-Sequenz (hier T_1 -gewichtete Flash-Sequenz). DONGOLA und GISHEN [19] fanden in einer retrospektiven Auswertung von MR-Knie-Untersuchungen, die maximal 3 Monate vor einer Arthroskopie durchgeführt wurden, eine moderate Genauigkeit in der Abgrenzung früher Knorpeldefekte und eine moderat hohe Genauigkeit in der Detektion fortgeschrittener Knorpelläsionen mittels nicht-selektiven 3D-DESS-Sequenzen. Im Gegensatz zu Flash-Sequenzen bleibt die gute Abgrenzbarkeit des Knorpels in der Nachbarschaft von Hämosiderin, das in Flash-Sequenzen starke signalarme bis -freie Suszeptibilitäts-Artefakte verursacht, in wasserangeregten 3D-DESS-Sequenzen erhalten und ist daher besonders in der Diagnostik der hämophilen Osteoarthropathie von Vorteil.

5.3 MR-Score

Klinische Score-Systeme, wie der Schmerz-, der Blutungs- und der körperliche Untersuchungs-Score, unterschätzen die bereits eingetretenen Gelenkschäden der hämophilen Arthropathie im Allgemeinen [85]. Eine größere Objektivität in der Beurteilung der hämophilen Arthropathie läßt sich allerdings mit bildgebenden Methoden

| MR-Befunde | Score |
|--|-------|
| Normal | 0 |
| Leichte Synovialishypertrophie mit Hämosiderin in den Gelenkrezessus | I |
| Synovialishypertrophie mit Hämosiderin verteilt im gesamten Gelenk und isolierte Knorpelläsionen | II |
| Diffuse Knorpelläsionen, Verschmälerung des Gelenkspaltes, Knochenerosionen und/oder subchondrale Zysten | III |
| Schwere Gelenkdestruktionen, sekundäre Osteoarthritis und/oder Ankylose | IV |
| Gesamt | 0–IV |

Tabelle 5.2: MRT-Score nach Soler [99]

erreichen. Wie bereits erwähnt ist die MR-Tomographie hierzu besonders geeignet. Score-Systeme sind einerseits notwendig um einen intraindividuellen Verlauf, trotz unterschiedlicher Auswerter, zu dokumentieren und andererseits ermöglichen sie die Beurteilung der Effektivität unterschiedlicher Therapieregime im Rahmen von Studien, die zu einer Therapieoptimierung notwendig sind.

Zum Zeitraum der Auswertung dieser Untersuchung war noch kein MRT-Score-System zur Bewertung der hämophilen Osteoatropathie entwickelt und publiziert worden, so daß ein eigenes Score-System, das in der Tabelle 3.2 dargestellt ist, zur Anwendung kam. Zwischenzeitlich publizierte Score-Systeme nach NUSS [73], FUNK [30], Soler [99], KILCOYNE [52] „Denver MRI-Score“, DOBÓN [18] und Lundin [62] unterscheiden sich deutlich von dem unserer Untersuchung. Der Score nach SOLER, siehe Tabelle 5.2, erlaubt mit seinen fünf Stufen eher eine grobe Stadieneinteilung als eine differenzierte – für vergleichende Studien erforderliche – Betrachtung. Alle anderen MRT-Scores betrachten unter anderem die Merkmale Gelenkerguß und/oder Hämarthros, die häufiger akuten Veränderungen als chronischen Folgen der Hämophilie entsprechen und daher nicht Teil eines Score-Systems sein sollten. Die Scores nach NUSS und KILCOYNE, siehe Tabellen 5.3 und 5.4, sind identisch und von beiden Autoren als „Denver-Score“ gemeinsam entwickelt worden [73]. Der Score nach FUNK, siehe Tabelle 5.5, modifiziert diesen „Denver-Score“ von einem sequentiellen bzw. „chronologischen“ [72] zu einem additiven Score und von einem 10-Punkte- zu einem 13-Punkte-Score, so daß das Wertespektrum des Scores identisch zum Pettersson-Score ist. Gemeinsam ist diesen Scores daher auch eine überwiegend semiquantitative Beurteilung der Kategorien Nicht vorhanden, Gering, Moderat und

| Symptom | Befund | Score |
|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| Normales Gelenk | | 0 |
| Erguß/Hämarthros | gering | 1 |
| | moderat | 2 |
| | groß | 3 |
| Synovialhyperplasie/Hämosiderin | gering | 4 |
| | moderat | 5 |
| | ausgeprägt | 6 |
| 1 subchondrale Zyste oder | partielle Oberflächenerosion | 7 |
| >1 subchondrale Zyste oder | vollständige Oberflächenerosion | 8 |
| Knorpelverlust | <50 % ¹ | 9 |
| | ≥50 % ¹ | 10 |
| Gesamt | | 0–10 |

¹der Knorpeldicke und/oder Homogenität

Tabelle 5.3: MRT-Score nach Nuss [73]

Ausgeprägt. Diese sind sehr subjektiv in der Einordnung durch verschiedene Befunder und daher werden Abweichungen – durch unterschiedliche Interpretationen eines identischen Befundes - wahrscheinlicher als dies für den Score nach DOBÓN, siehe Tabelle 5.6, oder unserem Score anzunehmen ist. Die beiden zuletzt genannten Scores legen feste Regeln zur Einstufung der Ausprägung in den verschiedenen Merkmalen zugrunde und vermindern dadurch die Wahrscheinlichkeit einer Interobserver-Variabilität. Der im Jahr 2004 publizierte MRT-Score nach LUNDIN et al. [62], siehe Tabelle 5.7, kann aufgrund seiner hohen maximalen Punktzahlen Befunde fein differenzieren und gibt für seine Teil-Komponente A klare Kriterien vor, so daß eine Einstufung durch unterschiedliche Befunder wahrscheinlicher zu gleichen Ergebnissen führt. Die Teil-Komponenten e, s und h hingegen basieren auf eher subjektiven Einstufungen, so daß die Möglichkeit unterschiedlicher Einstufungen durch verschiedene Auswerter oder im Rahmen von Befundungen mit größerem zeitlichen Abstand wahrscheinlicher wird. Dieses Score-System bewertet außerdem das Merkmal Gelenkerguß/Hämarthros, daß sehr variabel und häufig akuter Genese ist und daher im Staging chronischer Veränderungen nicht bewertet werden sollte. Der Autor der Studie, LUNDIN, stellte selbst in einer weiteren Untersuchung [63] fest, daß die e-Komponente des Score-Systems weder mit einem der klinischen Parameter noch mit dem Denver-Score korrelierte und sieht daher keinen Nutzen in einem Score, der quantitativ den Fortschritt einer hämophilen Arthropathie dokumentieren soll. DORIA et al. [20] konnten in einer Studie, mit einer relativ hohen

| Merkmal | Ausprägung | Score |
|--|--|-------|
| Erguß | nicht vorhanden | 0 |
| | gering | 1 |
| | moderat | 2 |
| | ausgeprägt | 3 |
| Hämarthros | nicht vorhanden | 0 |
| | gering | 1 |
| | moderat | 2 |
| | ausgeprägt | 3 |
| Synovialhyperplasie | nicht vorhanden | 0 |
| | gering | 4 |
| | moderat | 5 |
| | ausgeprägt | 6 |
| Hämosiderin | nicht vorhanden | 0 |
| | gering | 4 |
| | moderat | 5 |
| | ausgeprägt | 6 |
| Erosion | nicht vorhanden | 0 |
| | partielle Oberflächenerosion ¹ | 7 |
| | vollständige Oberflächenerosion ¹ | 8 |
| Subchondrale Zyste | nicht vorhanden | 0 |
| | 1 Zyste | 7 |
| | >1 Zyste | 8 |
| Knorpelverlust | nicht vorhanden | 0 |
| | <50 % ² | 9 |
| | ≥50 % ² | 10 |
| Zusätzliche Befunde des Denver MRI-Score | | |
| Pseudotumor | nicht vorhanden | |
| | vorhanden | |
| Osteonekrose | nicht vorhanden | |
| | vorhanden | |
| Fibrokartilaginärer Einriß | nicht vorhanden | |
| | vorhanden | |
| Bandeinriß | nicht vorhanden | |
| | vorhanden | |
| Freier Gelenkkörper | nicht vorhanden | |
| | vorhanden | |
| Gesamt | | 0–10 |

¹<50 % bzw. ≥ 50 % der transversalen Knorpeloberfläche in koronaren Schichten

²<50 % bzw. ≥ 50 % der erwarteten Höhe des Gelenkspaltes in koronaren Schichten

MRI-Score, höchster Wert aller Kategorien

Zusätzliche Befunde werden vermerkt, gehen aber nicht in den Score ein

Tabelle 5.4: MRT-Score nach Kilcoyne [52], Denver MRI-Score

| Symptom | Befund | Score |
|---|--|-------|
| Normales Gelenk | | 0 |
| MRI 1 Erguß/Hämarthros | gering | 1 |
| | moderat | 2 |
| | ausgeprägt | 3 |
| MRI 2 Hämosiderin | vorhanden | 1 |
| MRI 3 Synovialishyperplasie | gering | 1 |
| | moderat | 2 |
| | ausgeprägt | 3 |
| MRI 4 subchondrale Zyste/Erosion ¹ | 1 Zyste und partielle Erosion ¹ | 1 |
| | >1 Zyste und partielle Erosion ¹ | 2 |
| | >1 Zyste und vollständige Erosion ¹ | 3 |
| MRI 5 Knorpelverlust | <50 % | 1 |
| | ≥50 % | 2 |
| | vollständig | 3 |
| Gesamt | | 0–13 |

¹Erosion = Oberflächenerosion

Tabelle 5.5: MRT-Score nach Funk [30]

Anzahl normaler Gelenke, eine vergleichbare Verlässlichkeit und eine exzellente Intra- und Interobserver-Zuverlässigkeit des Denver- und des European-Score-Systems feststellen, sahen sich aber dadurch ermutigt, an der Entwicklung eines kombinierten progressiv-additiven MR-Score-Systems, dem MR-Score nach DOBÓN (Tabelle 5.6) mitzuwirken.

Die Vorteile des in unserer Studie verwendeten Scores liegen in klaren Einstufungskriterien der Ausprägung der Merkmale der an einer hämophilen Arthropathie wesentlich beteiligten Gewebe – Synovialis, Knorpel und Knochen – und der Nicht-Berücksichtigung akuter Veränderungen wie Erguß oder Hämarthros. Die Anlehnung der Beurteilung des Knorpels an den – in der Arthroskopie bewährten orthopädischen Score nach NOYES [71] – erleichtert eine Einordnung und ermöglicht einen einfachen Vergleich mit arthroskopisch oder operativ gewonnenen Befunden. Der Wertebereich des Scores ist außerdem identisch zum Röntgen-Score nach Pettersson. Von besonderer Bedeutung des Stagings der frühen hämophilen Arthropathie ist, daß den Veränderungen der Synovialis und des Knorpels ein breiter Wertebereich von zusammen 0–10 Punkten eingeräumt wird und somit diese – an den Frühschäden beteiligten Gewebe – differenziert eingeordnet werden können. Den später auftretenden und irreversiblen knöchernen Veränderungen wird ein geringerer Wertebereich

| Merkmal | Ausprägung | Score |
|--|---|-------|
| 1. Gelenkerguß | nicht vorhanden | 0 |
| | geringe Menge in Gelenkrezessus | 1 |
| | an anderen Gelenklokalisationen | 2 |
| 2. Synovialisverdickung (Stelle der maximalen Verdickung) | nicht vorhanden | 0 |
| | <1 cm | 1 |
| | ≥1 cm | 2 |
| 3. Hämosiderin-Ablagerungen | nicht vorhanden | 0 |
| | fleckige Ablagerungen | 1 |
| | konfluierende Ablagerungen | 2 |
| 4. Gelenkknorpelverletzung | nicht vorhanden | 0 |
| | Irregularität oder partielle Erosion ¹ | 1 |
| | Verdünnung ≥50 % | 2 |
| 5. Subchondrale Knochenerosion | nicht vorhanden | 0 |
| | vorhanden | 1 |
| 6. Subchondrale Knochenzyste | nicht vorhanden | 0 |
| | 1 Zyste | 1 |
| | >1 Zyste | 2 |
| 7. Osteonekrose | nicht vorhanden | 0 |
| | ohne Knochensinterung | 1 |
| | mit Einbruch der Gelenkoberfläche | 2 |
| Gesamt | | 0–13 |

¹Verdünnung <50%

Tabelle 5.6: MRT-Score nach Dobón [18]

| Komponente | Merkmal | Ausprägung |
|----------------|--|--|
| A | Subchondrale Zysten | in mindestens einem Knochen vorhanden |
| | | in mindestens zwei Knochen vorhanden |
| | | mehr als drei Zysten ¹ |
| | | mehr als drei Zysten ² |
| | | größter Durchmesser >4 mm ¹ |
| | | größter Durchmesser >4 mm ² |
| | Irregularität/Erosion des subchondralen Knochens | in mindestens einem Knochen vorhanden |
| | | in mindestens zwei Knochen vorhanden |
| | | betrifft mehr als die Hälfte der Gelenkoberfläche ¹ |
| | | betrifft mehr als die Hälfte der Gelenkoberfläche ² |
| Knorpelverlust | in mindestens einem Knochen vorhanden | |
| | in mindestens zwei Knochen vorhanden | |
| | über volle Knorpelhöhe ¹ | |
| | über volle Knorpelhöhe ² | |
| | über volle Knorpelhöhe u. >1/3 der Gelenkoberfläche ¹ | |
| | | über volle Knorpelhöhe u. >1/3 der Gelenkoberfläche ² |
| e | Erguß/Hämarthros | 0 nicht vorhanden |
| | | 1 fraglich vorhanden |
| | | 2 gering |
| | | 3 moderat |
| | | 4 ausgeprägt |
| | | |
| s | Synovialishypertrophie | 0 nicht vorhanden |
| | | 1 fraglich vorhanden |
| | | 2 gering |
| | | 3 moderat |
| | | 4 ausgeprägt |
| h | Hämosiderin | 0 nicht vorhanden |
| | | 1 fraglich vorhanden |
| | | 2 gering |
| | | 3 moderat |
| | | 4 ausgeprägt |
| Gesamt | A(e:s:h) | 16(4:4:4) |

¹in mindestens einem Knochen

²in mindestens zwei Knochen

Der Teil-Score der A-Komponente wird aus der Summe der wahren Aussagen gebildet (max. 16 Punkte). Die Teil-Scores der e-, s- und h-Komponente werden entsprechend der Skala (0–4) separat evaluiert. Der maximale Score beträgt daher 16(4:4:4).

Tabelle 5.7: MRT-Score nach Lundin, „European MRI score“ [62]

von 0–3 Punkten zugeordnet.

Wir fanden in unserem Hämophilen-Kollektiv mit den im vorigen Unterkapitel erwähnten MR-Sequenzen Patienten ohne Knorpelveränderungen, mit ausschließlich fokalen Signalminderungen und Oberflächendefekten von weniger und von mehr als 50 Prozent der Knorpeldicke, vorwiegend handelte es sich um fokale Veränderungen, aber auch diffuse Knorpelschäden konnten nachgewiesen werden. Gleichzeitig konnten wir sehr differenziert Synovialisveränderungen beobachten, die von einem unauffälligen Befund, über Signalminderungen ohne Verdickung und fokalen Proliferationen unter und über 1 Zentimeter Durchmesser bis zu diffusen Proliferationen reichten. Knöcherne Läsionen waren, aufgrund der Selektion von Patienten mit geringen Veränderungen, relativ selten. Der in unserer Studie verwendete Score hat sich in den Wiederholungsuntersuchungen unseres Patientenkollektivs als Instrument zur Verlaufsbeurteilung bewährt.

6 Schlußfolgerungen

Die hämophile Osteoarthropathie ist eine Folgeerscheinung rezidivierender Gelenkblutungen. Betroffen sind am häufigsten die oberen Sprung-, Ellbogen- und Kniegelenke. Die Arthropathie führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen. Das vordringlichste Ziel ist also die Vermeidung der Entwicklung dieser Folgeerkrankung bzw. nach ihrem Auftreten die Stabilisierung des Befundes oder eine Herabsetzung der Fortschrittsgeschwindigkeit. Die wichtigste Therapieform ist der Ersatz der Gerinnungsfaktoren, aber in Fällen mit rascher Entwicklungstendenz kann durch Synoviorthesen oder Synovektomien der Prozeß verlangsamt werden. Die hierzu eingesetzten klinischen Untersuchungsmethoden und die konventionelle Projektionsradiographie unterschätzen die bereits eingetreten Veränderungen oder können gerade frühe Stadien, die durch eine rechtzeitige Therapie besonders profitieren, nicht erfassen. Gerade diese frühen Stadien erfahren – unter der heutzutage üblichen Bedarfs-Heimtherapie bzw. der prophylaktischen Substitution – eine zunehmende Verbreitung. Es ist daher von besonderer Bedeutung diese Stadien nachweisen und differenziert charakterisieren zu können.

Die MRT ist – im Gegensatz zu anderen Methoden – in der Lage, die Weichteilstrukturen und den Gelenkknorpel direkt darzustellen. Sie zeigt also bereits frühzeitig pathologische Veränderungen der Gelenke hämophiler Patienten, außerdem erfaßt sie wesentliche knöchernerne Läsionen. Die Magnetresonanztomographie und das entsprechende Score-System ermöglicht – ergänzend zu den klinischen und den Röntgenuntersuchungen – ein individuelles Staging der frühen hämophilen Arthropathie und liefert dadurch einen wertvollen Beitrag zu wichtigen Therapieentscheidungen, zu Therapiekontrollen und damit auch die notwendigen Informationen für vergleichende Therapiestudien.

Das Ausmaß jeder einzelnen Blutung und ihrer Folgen für das betroffene Gelenk sind von vielen Faktoren abhängig, zu nennen sind u. a. die Stärke eines eventuellen Traumas, die individuelle Blutungstendenz des Gelenkes, die Höhe der Gerinnungsfaktor-Aktivität, die Zeitdauer bis zum Bemerkten der klinischen Symptome der Blutung und der Zeitraum bis zur Gabe von Gerinnungsfaktor-Konzentraten. In der Folge dieses multifaktoriellen Blutungsablaufs sind die Folgen für das Gelenk von Blutung zu

Blutung unterschiedlich, einerseits können selbst wiederholte Blutungen nur minimale Gelenkschäden verursachen und andererseits führen bereits einzelne Blutungen zu einer deutlichen Verschlechterung des Gelenk-MR-Scores. Von den drei untersuchten Korrelationen Alter, Blutungsfrequenz und absolute Blutungszahl, korreliert letztere am stärksten mit dem MR-Gelenk-Score, aber auch diese ist nur moderat. Eine strenge Korrelation ist aufgrund des geschilderten multifaktoriellen Blutungsgeschehens nicht zu erwarten. Eine Abschätzung des Ausmaßes der Gelenkschäden mit Hilfe der Blutungszahl ist nicht ausreichend möglich. Therapieentscheidende Fragen über den aktuellen Zustand eines Gelenkes können daher am zuverlässigsten mit der MRT beantwortet werden. Sie ist ein unverzichtbare Hilfe in der Betreuung und Behandlung insbesondere der frühen hämophilen Osteoarthropathie.

Die Entscheidung welches der bisher vorgestellten MR-Score-Systeme die Erwartungen am besten erfüllt, kann erst durch weitere, vergleichende Studien getroffen werden. Neue Hochfeld-MR-Geräte, weiter verbesserte und neuere Sequenzen führen zu einer detaillierteren diagnostischen Darstellung und einem besseren Verständnis, der im Rahmen einer sich entwickelnden Arthropathie ablaufenden Prozesse.

Literaturverzeichnis

- [1] Aggeler PM, White SG, Glendenning MB (1952) Plasma Thromboplastin Component (PTC) Deficiency: A New Disease Resembling Haemophilia. *Proc Soc Exp Biol Med* 79(4):692–694
- [2] Ahlberg Å(1965) Hemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand (Suppl)* 77:3–132
- [3] Arnold WD, Hilgartner MW (1977) Hemophilic Arthropathy: Current Concepts of Pathogenesis and Management. *J Bone Joint Surg [Am]* 59(3):287–305
- [4] Bärlocher F (1999) *Biostatistik, Praktische Einführung in Konzepte und Methoden*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S 110–125
- [5] Baunin C, Railhac J, Younes I, Gaubert J, Du Boullay C, Dirat G, Robert A (1991) MR Imaging in Hemophilic Arthropathy. *Eur J Pediatr Surg* 1(6):358–363
- [6] Benz HJ (1980) Zur Klassifizierung der hämophilen Arthropathie. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 118(2):219–224
- [7] Benz HJ (1980) Die Entwicklung der Epiphysen und Knochenkerne bei der hämophilen Arthropathie des Ellenbogens. *Röfo* 133(3):305–311
- [8] Bowen DJ (2002) Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Mol Pathol* 55(2):127–144
- [9] Brackmann HH, Hofmann P, Etzel F, Egli H (1976) Home Care of Hemophilia in West Germany. *Thromb Haemost* 35(3):544–552
- [10] Brettler DB, Forsberg AD, O’Connell FD, Cederbaum AI, Chaitman AK, Levine PH (1985) A Long-Term Study of Hemophilic Arthropathy of the Knee

- Joint on a Program of Factor VIII Replacement Given at Time of Each Hemarthrosis. *Am J Hematol* 18(1):13–18
- [11] Brinkhous KM, Hedner U, Garris JB, Diness V, Read MS (1989) Effect of recombinant factor VIIa on the hemostatic defect in dogs with hemophilia A, hemophilia B, and von Willebrand disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(4):1382–1386
- [12] Bruder H, Fischer H, Graumann R, Deimling M (1988) A new steady-state imaging sequence for simultaneous acquisition of two MR images with clearly different contrasts. *Magn Reson Med* 7(1):35–42
- [13] Burstein D, Bashir A, Gray ML (2000) MRI Techniques in Early Stages of Cartilage Disease. *Invest Radiol* 35(10):622–638
- [14] Burstein D, Gray M (2003) New MRI techniques for imaging cartilage. *J Bone Joint Surg [Am]* 85-A(Suppl 2):70–77
- [15] Cahill MR, Colvin BT (1997) Haemophilia. *Postgrad Med J* 73(858):201–206
- [16] Dalyan M, Tuncer S, Kemahli S (2000) Hemophilic Arthropathy: Evaluation of Clinical and Radiological Characteristics and Disability. *Turk J Pediatr* 42(3):205–209
- [17] Disler DG, Recht MP, McCauley TR (2000) MR imaging of articular cartilage. *Skeletal Radiol* 29(7):367–377
- [18] Dobón M, Lucia JF, Aguilar C, Mayayo E, Roca M, Solano V, Peña A, Giralt M, Ferrández A (2003) Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 9(1):76–85
- [19] Dongola NA, Gishen P (2004) Comparison between arthroscopy and 3 dimensional double echo steady state (3D-DESS) sequences in magnetic resonance imaging of internal derangements of the knee. *Saudi Med J* 25(6):761–765
- [20] Doria AS, Lundin B, Kilcoyne RF, Babyn PS, Miller S, Nuss R, Rivard G, Stephens D, Pettersson H (2005) Reliability of progressive and additive MRI scoring systems for evaluation of haemophilic arthropathy in children: expert MRI Working Group of the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia* 11(3):245–253

- [21] Eckstein F, Sitttek H, Milz S, Putz R, Reiser M (1994) The morphology of articular cartilage assessed by magnetic resonance imaging (MRI). Reproducibility and anatomical correlation. *Surg Radiol Anat* 16(4):429–438
- [22] Erken EHW, Orth FCS (1991) Radiocolloids in the Management of Hemophilic Arthropathy in Children and Adolescents. *Clin Orthop* 264(3):129–135
- [23] Erlemann R, Pollmann H, Reiser M, Almeida P, Peters PE (1987) Stadieneinteilung der hämophilen Osteoarthropathie mit dem Pettersson-Score. Eine Untersuchung von 40 Kindern und Jugendlichen. *Röfo* 147(5):521–526
- [24] Erlemann R, Pollmann H, Adolph J, Peters PE (1990) Die hämophile Osteoarthropathie unter besonderer Berücksichtigung des Ellbogengelenks. *Radiologe* 30(3):116–123
- [25] Erlemann R, Pollmann H, Vestring T, Peters PE (1992) MR-Tomographie der hämophilen Osteoarthropathie unter besonderer Berücksichtigung der synovialen und chondrogenen Alterationen. *Röfo* 156(3):270–276
- [26] Erlemann R, Wörtler K (1999) Bildgebende Diagnostik der hämophilen Osteoarthropathie. *Orthopäde* 28(4):329–340
- [27] Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg M (2002) The Effects of Postponing Prophylactic Treatment on Long-term Outcome in Patients with Severe Hemophilia. *Blood* 99(7):2337–2341
- [28] Forrai J (1979) *Radiology of Haemophilic Arthropathies*. Martinus Nijhoff Publishers, The Hague-Boston-London
- [29] Friedman L, Finlay K, Jurriaans E (2001) Ultrasound of the knee. *Skeletal Radiol* 30(7):361–377
- [30] Funk MB, Schmidt H, Becker S, Escuriola C, Klarmann D, Klingebiel T, Kreuz W (2002) Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 8(2):98–103
- [31] Giangrande PLF (kein Publikationsjahr bekannt) History of Haemophilia. Online im Internet: http://www.wfh.org/2/1/1_1_3_HistoryHemophilia.htm und <http://www.medicine.ox.ac.uk/ohc/history.htm> [Stand 2006-03-19]

- [32] Gilbert MS (1993) Prophylaxis: Musculoskeletal Evaluation. *Semin Hematol* 30(3 Suppl 2):3–6
- [33] Giovagnoni A, Valeri G, Burroni E, Amici F (1998) Rheumatoid arthritis: follow-up and response to treatment. *Eur J Radiol* 27(Suppl 1):25–30
- [34] Greene WB, Yankaskas BC, Guilford B (1989) Roentgenographic Classifications of Hemophilic Arthropathy. *J Bone Joint Surg* 71-A(2):237–244
- [35] Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD (1996) *Medizinische Statistik*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien Oxford Edinburgh Boston London Melbourne Paris Yokohama, S 118–124
- [36] Hamel J, Pohlmann H, Schramm W (1988) Verteilung und Ausmaß der Hämophilie-Arthropathie im Erwachsenenalter bei schwerem Faktor-VIII-Mangel. *Z Orthop* 126(5):574–578
- [37] Hardy PA, Recht MP, Piraino D, Thomasson D (1996) Optimization of a Dual Echo in the Steady State (DESS) Free-Precession Sequence for Imaging Cartilage. *J Magn Reson Imaging* 6(2):329–335
- [38] Hecht E (1966) Zur Geschichte der Hämophilie. *Med Welt* 40:2139–2149
- [39] Hedner U, Ginsburg D, Lusher JM, High KA (2000) Congenital Hemorrhagic Disorders: New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Hemophilia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*:241–265
- [40] Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab IF (1992) Hemophilia: Evaluation of Musculoskeletal Involvement with CT, Sonography, and MR Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 158(1):119–123
- [41] Hewitt D, Milner H (1970) Prevalence of Hemophilia in Ontario. *Can Med Assoc J* 102(2):174–179
- [42] Hilgartner MW (2002) Current treatment of hemophilic arthropathy. *Curr Opin Pediatr* 14(1):46–49
- [43] Hilgartner MW, Makiperna A, Dimichele DM (2003) Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* 9(3):261–268
- [44] Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V (2003) *Einführung in die Medizinische Statistik*. Springer, Berlin Heidelberg New York Barcelona Hongkong London Mailand Paris Tokyo, S 27–36

- [45] Houghton GR, Duthie RB (1979) Orthopedic problems in hemophilia. Clin Orthop Relat Res Jan-Feb(138):197–216
- [46] Hovy L (1999) Gelenkerhaltende Operationen und endoprothetischer Gelenkersatz bei Blutern: Indikationen und Langzeitergebnisse. Orthopäde 28(4):356–365
- [47] Idy-Peretti I, le Balc'h T, Yvart J, Bittoun J (1992) MR Imaging of Hemophilic Arthropathy of the Knee: Classification and Evolution of the Subchondral Cysts. Magn Reson Imaging 10(1):67–75
- [48] Imhof H, Nöbauer-Huhmann IM, Krestan C, Gahleitner A, Sulzbacher I, Marlovits S, Trattnig S (2002) MRI of the cartilage. Eur Radiol 12(11):2781–2793
- [49] Ingram GI (1976) The history of haemophilia. J Clin Pathol 29(6):469–479
- [50] Jaovisidha S, Ryu KN, Hodler J, Schweitzer ME, Sartoris DJ, Resnick D (1997) Hemophilic Pseudotumor: Spectrum of MR Findings. Skeletal Radiol 26(8):468–474
- [51] Jeffrey DR, Watt I (2003) Imaging hyaline cartilage. Br J Radiol 76(911):777–787
- [52] Kilcoyne RF, Nuss R (2003) Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. Haemophilia 9(Suppl 1):57–63, discussion 63–64
- [53] Klukowska A, Czyrny Z, Laguna P, Brzewski M, Serafin-Krol MA, Rokicka-Milewska R (2001) Correlation between clinical, radiological and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia. Haemophilia 7(3):286–292
- [54] Kreitner KF, Hansen M, Schadmand-Fischer S, Krummenauer F, Runkel M (1999) Niederfeld-MR-Tomographie des Kniegelenkes: Ergebnisse einer prospektiven, arthroskopisch kontrollierten Studie. Röfo 170(1):35–40
- [55] Kreuz W, Auerswald G, Ehrenforth S, Funk M, Mentzer D (1996) Therapie der Hemmkörperhämophilie. Die gelben Hefte 36:166–177
- [56] Kreuz W, Escuriola Eittingshausen C, Funk M, Pons S, Schmidt H, Kornhuber B (1999) Prävention von Gelenkveränderungen bei hämophilen Kindern durch frühzeitige Prophylaxe. Orthopäde 28(4):341–346

- [57] Kulkarni MV, Drolshagen LF, Kaye JJ, Green NE, Burks DD, Janco RL, Nance EP (1986) MR Imaging of Hemophilic Arthropathy. *J Comput Assist Tomogr* 10(3):445–449
- [58] Lan HHC, Eustace SJ, Dorfman D (1996) Hemophilic Arthropathy. *Radiol Clin North Am* 34(2):446–450
- [59] Landbeck G (1988) Blutungskrankheiten (Hämorrhagische Diathesen): Koagulopathien: Hämophilie. In: Schulte FJ, Spranger J (Hrsg) *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. Gustav Fischer, Stuttgart New York, 26.Auflage S 409–412
- [60] Lang P, Yoshioka H, Steines D, Nöbauer-Huhmann IM, Imhof H (2000) Magnetresonanztomographie (MRT) des Gelenkknorpels. Aktueller Wissensstand und neue Entwicklungen. *Radiologe* 40(12):1141–1148
- [61] Lindsey CT, Narasimhan A, Adolfo JM, Jin H, Steinbach LS, Link T, Ries M, Majumdar S (2004) Magnetic resonance evaluation of the interrelationship between articular cartilage and trabecular bone of the osteoarthritic knee. *Osteoarthritis Cartilage* 12(2):86–96
- [62] Lundin B, Pettersson H, Ljung R (2004) A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 10(4):383–389
- [63] Lundin B, Ljung R, Pettersson H (2005) The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PEDNET). MRI scores of ankle joints in children with haemophilia—comparison with clinical data. *Haemophilia* 11(2):116–122
- [64] Magarelli N, Guglielmi G, Di Matteo L, Tartaro A, Mattei PA, Bonomo L (2001) Diagnostic utility of an echo-contrast agent in patients with synovitis using power Doppler ultrasound: a preliminary study with comparison to contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 11(6):1039–1046
- [65] McCauley TR, Disler DG (1998) MR Imaging of Articular Cartilage. *Radio-logy* 209(3):629–640
- [66] Mosher TJ, Pruett SW (1999) Magnetic Resonance Imaging of Superficial Cartilage Lesions: Role of Contrast in Lesion Detection. *J Magn Reson Imaging* 10(2):178–182
- [67] Merchan ECR, de Obre A, Gago J (1992) Ultrasound in the Diagnosis of the Early Stages of Hemophilic Arthropathy of the Knee. *Acta Orthop Belg* 58(2):122–124

- [68] El-Miedany YM, Housny IH, Mansour HM, Mourad HG, Mehanna AMN, Megeed MA (2001) Ultrasound versus MRI in the evaluation of juvenile idiopathic arthritis of the knee. *Joint Bone Spine* 68(3):222–230
- [69] Nägele M, Kunze V, Hamann M, Eickhoff H, Koch W, Oldenburg J, Reiser M, Steudel A (1994) Hämophile Arthropathie des Kniegelenkes, Gd-DTPA-verstärkte MRT: klinische und röntgenologische Korrelation. *Röfo* 160(2):154–158
- [70] Nieminen MT, Töyräs J, Laasanen MS, Silvennoinen J, Helminen HJ, Jurvelin JS (2004) Prediction of biomechanical properties of articular cartilage with quantitative magnetic resonance imaging. *J Biomech* 37(3):321–328
- [71] Noyes FR, Stabler CL (1989) A system for grading articular cartilage lesions at arthroscopy. *Am J Sports Med* 17(4):505–513
- [72] Nuss R, Kilcoyne R, Geraghty S, Wiedel J, Manco-Johnson M (1993) Utility of Magnetic Resonance Imaging for Management of Hemophilic Arthropathy in Children. *J Pediatr* 123(3):388–392
- [73] Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer ALW, Rosky JW, Mawhinney S, Wiedel J, Manco-Johnson M (2000) MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia* 6(3):162–169
- [74] Pandolfi M, Ahlberg Å, Traldi A, Nilsson IM (1972) Fibrinolytic Activity of Human Synovial Membranes in Health and in Haemophilia. *Scand J Haematol* 9(6):572–576
- [75] Panotopoulos J, Trieb K (2003) Orthopädische Eingriffe bei Patienten mit Hämophilie. *Wien Med Wochenschr* 153(9-10):225–231
- [76] Pettersson H, Ahlberg Å, Nilsson IM (1980) A Radiologic Classification of Hemophilic Arthropathy. *Clin Orthop* 149:153–159
- [77] Pettersson H, Gilbert M (1985) Diagnostic imaging in hemophilia, musculoskeletal and other hemorrhagic complications. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 23–73
- [78] Pettersson H, Gillespy T, Kitchens C, Kentro T, Scott KN (1987) Magnetic Resonance Imaging in Hemophilic Arthropathy of the Knee. *Acta Radiol* 28(5):621–625

- [79] Pettersson H (1993) Radiographic scores and implications. *Semin Hematol* 30(3 Suppl 2):7–9
- [80] Pettersson H (1994) Can Joint Damage Be Quantified? *Semin Hematol* 31(2)(Suppl 2):1–4
- [81] Pollmann H (1998) Warum bluten Bluter? *Internist (Berl)* 39(1):91
- [82] Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jürgens H (1999) When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr* 158(Suppl 3):166–170
- [83] Pollmann H, Richter H (2002) Status of Infection in Young Hemophilia Patients in Münster. *Semin Thromb Hemost* 28(Suppl 1):47–50
- [84] Pschyrembel W (Hrsg) (1994) *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. de Gruyter, Berlin New York, 257. Aufl.
- [85] Rand T, Trattnig S, Male C, Heinz-Peer G, Imhof H, Schneider B, Wandl-Vergesslich K (1999) Magnetic Resonance Imaging in Hemophilic Children: Value of Gradient Echo and Contrast-Enhanced Imaging. *Magn Reson Imaging* 17(2):199–205
- [86] Recht M, Bobic V, Burstein D, Disler D, Gold G, Gray M, Kramer J, Lang P, McCauley T, Winalski C (2001) Magnetic Resonance Imaging of Articular Cartilage. *Clin Orthop* 391(Suppl):S379–S396
- [87] Resnick D (1995) Bleeding Disorders. In: Resnick D, Niwayama G (1995) *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. WB Saunders, Philadelphia, 3. Edition:2295–2321
- [88] Ribbans WJ, Phillips AM (1996) Hemophilic Ankle Arthropathy. *Clin Orthop* 328:39–45
- [89] Rodríguez-Merchán EC (1997) Pathogenesis, Early Diagnosis, and Prophylaxis for Chronic Hemophilic Synovitis. *Clin Orthop* 343:6–11
- [90] Rodríguez-Merchan EC (2001) Methods to treat haemophilic synovitis. *Haemophilia* 7(1):1–5
- [91] Rodríguez-Merchan EC, Wiedel JD, Wallny T, Caviglia H, Hvid I, Berntorp E, Rivard GE, Goddard NJ, Querol F (2004) Elective orthopedic surgery for hemophilia patients with inhibitors: New opportunities. *Semin Hematol* 41(1 Suppl 1):109–116

- [92] Roosendaal G, van den Berg HM, Lafeber FPJG, Bijlsma J (1999) Pathologie der Synovitis und der hämophilen Arthropathie. *Orthopäde* 28(4):323–328
- [93] Rosner F (1969) Hemophilia in the Talmud and Rabbinic Writings. *Ann Intern Med* 70(4):833–837
- [94] Ruehm S, Zanetti M, Romero J, Hodler J (1998) MRI of Patellar Articular Cartilage: Evaluation of an Optimized Gradient-Echo Sequence (3D-DESS). *J Magn Reson Imaging* 8(6):1246–1251
- [95] Schäfer FKW, Muhle C, Heller M, Brossmann J (2001) Gelenkknorpel in der MR-Tomographie. *Röfo* 173(4):279–288
- [96] Schmid MR, Pfirrmann CW, Hodler J, Vienne P, Zanetti M (2003) Cartilage lesions in the ankle joint: comparison of MR arthrography and CT arthrography. *Skeletal Radiol* 32(5):259–265
- [97] Schmitt R, Christopoulos G, Meier R, Coblenz G, Fröhner S, Lanz U, Krimmer H (2003) Direkte MR-Arthrographie des Handgelenks im Vergleich zur Arthroskopie: Eine prospektive Studie an 125 Patienten. *Röfo* 175(7):911-9
- [98] Schwaab R, Haack A, Poller W, Brackmann HH (1996) Stand der Gentherapie bei Hämophilie A und B. *Die gelben Hefte* 36:157–165
- [99] Soler R, López-Fernández F, Rodríguez E, Marini M (2002) Hemophilic arthropathy. A scoring system for magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 12(4):836–843
- [100] Speer DP (1984) Early Pathogenesis of Hemophilic Arthropathy: Evolution of the Subchondral Cyst. *Clin Orthop* 185:250–265
- [101] Stäbler A, Spieker A, Bonel H, Schrank C, Glaser C, Petsch R, Putz R, Reiser M (2000) Magnetresonanztomographie des Handgelenkes – Vergleich hochauflösender Pulssequenzen und unterschiedlicher Fettsignalunterdrückungen an Leichenpräparaten. *Röfo* 172(2):168–174
- [102] Stein H, Duthie RB (1981) The pathogenesis of haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br* 63B(4):601–609
- [103] Steudel A, Clauss G, Träber F, Nicolas V, Lackner K (1986) MR-Tomographie der hämophilen Arthropathie des Kniegelenks. *Röfo* 145(5):571–577

- [104] Steven MM, Yogarajah S, Madhok R, Forbes CD, Sturrock RD (1986) Haemophilic arthritis. *Q J Med* 58(226):181–197
- [105] Suh JS, Lee SH, Jeong EK, Kim DJ (2001) Magnetic resonance imaging of articular cartilage. *Eur Radiol* 11(10):2015–2025
- [106] Trattnig S, Mlynárik V, Huber M, Ba-Ssalamah A, Puig S, Imhof H (2000) Magnetic Resonance Imaging of Articular Cartilage and Evaluation of Cartilage Disease. *Invest Radiol* 35(10):595–601
- [107] Trattnig S, Plank C, Pinker K, Striessnig G, Mlynarik V, Nöbauer I, Marlovits S (2004) Bildgebende Diagnostik von Knorpelersatztherapien. *Radiologe* 44(8):748–755
- [108] Triantafyllou SJ, Hanks GA, Handal JA, Greer RB (1992) Open and Arthroscopic Synovectomy in Hemophilic Arthropathy of the Knee. *Clin Orthop* 283:196–204
- [109] Verstraete KL, Almqvist F, Verdonk P, Vanderschueren G, Huysse W, Verdonk R, Verbrugge G (2004) Magnetic resonance imaging of cartilage and cartilage repair. *Clin Radiol* 59(8):674–689
- [110] Vestring T, Bongartz G, Erlemann R, Sciuk J, Vassallo P, Wiesmann W, Adlawan C, Adolph J, Peters PE (1991) Magnetresonanztomographie des Sprunggelenks. *Radiologe* 31(12):616–623
- [111] Wallny T, Brackmann H, Semper H, Schumpe G, Effenberger W, Heß L, Seuser A (2000) Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of haemophilic arthropathy of the knee. Clinical, radiological and sonographical assessment. *Haemophilia* 6(5):566–570
- [112] Wallny T, Saker A, Hofmann P, Brackmann HH, Nicolay C, Kraft CN (2003) Long-term follow-up after osteotomy for haemophilic arthropathy of the knee. *Haemophilia* 9(1):69–75
- [113] Wamser G, Bohndorf K, Vollert K, Bücklein W, Schalm J (2003) Power Doppler sonography with and without echo-enhancing contrast agent and contrast-enhanced MRI for the evaluation of rheumatoid arthritis of the shoulder joint: differentiation between synovitis and joint effusion. *Skeletal Radiol* 32(6):351–359

- [114] Werner J (1992) *Biomathematik und Medizinische Statistik, Eine praktische Anleitung für Studierende, Doktoranden, Ärzte und Biologen.* Urban & Schwarzenberg, München Berlin Baltimore, 2. überarb. Aufl. S 53–55
- [115] Wiedel JD (2002) Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia* 8(3):372–374
- [116] Wilson DJ, McLardy-Smith PD, Woodham CH, MacLarnon JC (1987) Diagnostic ultrasound in haemophilia. *J Bone Joint Surg Br* 69(1):103–107
- [117] Winkelmann B (2000) *Radiologische Diagnostik der frühen hämophilen Arthropathie mit dem Pettersson-Score unter Berücksichtigung der heutigen Therapiemöglichkeiten.* Münster, Westfälische-Wilhelms-Universität, Medizinische Fakultät, Diss.
- [118] Wörtler K, Pollmann H, Winkelmann B Linnenbecker S, Link TM (1998) MR Imaging of Synovial Alterations in Children with Early Hemophilic Arthropathy: First Results. *Radiology* 209(Suppl):480
- [119] Woertler K, Strothmann M, Tombach B, Reimer P (2000) Detection of Articular Cartilage Lesions: Experimental Evaluation of Low- and High-Field-Strength MR Imaging at 0.18 and 1.0 T. *J Magn Reson Imaging* 11(6):678–685
- [120] Wörtler K, Winkelmann B, Link T, Diekmann F, Haeussler M, Linnenbecker S, Pollmann H, Heindel W (2000) Hemophilic arthropathy: how reliable are radiographic examinations at early stages of the disease? *Ann Hematol* 79(Suppl 1):A73
- [121] Wyld PJ, Dawson KP, Chisholm RJ (1984) Ultrasound in the assessment of synovial thickening in the hemophilic knee. *Aust NZ J Med* 14(5):678–680
- [122] Yulish BS, Lieberman JM, Strandjord SE, Bryan PJ, Mulopulos GP, Modic MT (1987) Hemophilic Arthropathy: Assessment with MR Imaging. *Radiology* 164(3):759–762

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen, die mich unterstützt und die mir geholfen haben das notwendige Durchhaltevermögen aufzubringen, bedanken.

Herrn Prof. Dr. W. Heindel möchte ich danken für die Betreuung der Arbeit und die Geduld und seine Aufmunterungen, die mir die Kraft gaben, die Arbeit durchzuführen und zu beenden.

Besonderer Dank gebührt PD Dr. K. Wörtler, der mir mit seinem profunden Fachwissen, seiner Geduld und seiner konstruktiven Kritik stets außerordentlich geholfen hat und dies nicht nur zu Beginn der Arbeit, als er noch am Institut für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster tätig war, sondern auch nach seinem Wechsel an das Institut für Röntgendiagnostik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Außerdem danke ich ihm für die Befundung der MR-Untersuchungen.

Herrn Dr. H. Pollmann, zur Zeit der Auswertung der Untersuchung an der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und jetzt in der Hämostasiologischen Schwerpunktpraxis an der Raphaelsklinik Münster GmbH, danke ich für das Zurverfügungstellen der Daten des untersuchten Hämophilie-Patientenkollektives. Bei ihm und seinem Mitarbeiter Dr. H. Richter bedanke ich mich auch für die Hilfe bei der Interpretation der Eintragungen in den Blutungstagebüchern der Patienten.

Herrn AOR Dr. H.-J. Heinecke, Mitarbeiter des Institutes für Medizinische Informatik und Biomathematik, gebührt Dank für die Beratung zur Auswahl der statistischen Testverfahren.

Herrn Dr. T. M. Bernhardt, Chefarzt der Radiologie des Vinzenzkrankenhauses in Hannover, danke ich für die abschließende Durchsicht der Arbeit.

Herrn Kramer, Mitarbeiter der Zentralen Fotoabteilung des Universitätsklinikums Münster, danke ich für die Beratung und Hilfe des Druckes des Bildmaterials.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir meine Ausbildung ermöglicht und mich immer in jeglicher Weise unterstützt haben.

