

Aus der Orthopädischen Klinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med J. Eulert

Power-Doppler-Sonographische Darstellung
der Synovialitis,
Validierung der Methode anhand
histologischer Untersuchungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
Vorgelegt von
Trutz-Peter Fährdrich
aus Dresden

Würzburg, August 2003

Referent: Prof. Dr. J. Eulert

Koreferent: Priv. Doz. Dr. M. Walther

Dekan: Prof. Dr. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung:

Der Promovend ist Arzt

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Ziele	1
1.2	Die Power-Doppler-Sonographie, ihre Prinzipien und klinischen Anwendungen	2
1.2.1	Sonographie	2
1.2.2	Doppler-Effekt	2
1.2.3	Doppler-Sonographie	3
1.2.4	Power-Doppler-Sonographie	5
1.3	Synovialitis	11
1.3.1	Degenerative Gelenkerkrankungen	11
1.3.2	Entzündliche Gelenkerkrankungen	12
2	Materialien und Methoden	15
2.1	Patienten	15
2.2	Untersuchungen und Auswertungen	18
2.2.1	Ultraschalluntersuchung	18
2.2.2	Biopsie	21
2.2.3	Färbung	21
2.2.4	Histologische Untersuchung	25
2.2.5	Digitale Bildanalyse der histologischen Schnitte	25
2.2.6	Digitale Bildanalyse der Power-Doppler-Sonographie-Bilder	28
3	Statistik	30
4	Ergebnisse	33
5	Diskussion	41
6	Schlussfolgerung	46
7	Zusammenfassung	47
8	Abkürzungsverzeichnis	49
9	Abbildungsverzeichnis	50
10	Tabellenverzeichnis	51
11	Literaturverzeichnis	52
12	Anlagen	65
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 Ziele

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der bildlichen und nichtinvasiven Darstellung der Synovialitis des Kniegelenkes mittels Power-Doppler-Sonographie und dem konkreten histologischen Befund. Diese Studie untersucht, ob und wie stark die power-doppler-sonographische Untersuchung der Synovialmembran des Kniegelenkes mit dem histologischen Befund korreliert. Es wird erforscht, ob ein nicht invasives Verfahren den histologischen Befund repräsentieren kann. Es soll die Wichtigkeit und der Wert der Power-Doppler-Sonographie für die Diagnostik der Synovialitis ermittelt werden.

Derzeit ist die Magnetresonanztomographie das Mittel der Wahl zur Beurteilung der Synovialmembran vor einer operativen Entfernung der Gelenkschleimhaut. Sollte sich ein enger Zusammenhang zwischen Histologie und Power-Doppler-Befund ergeben, so könnte auf die aufwendige und teure MRT-Untersuchung verzichtet werden. Mit der Power-Doppler-Sonographie gäbe es in Zukunft ein nichtinvasives Diagnoseinstrument mit sofortiger Verfügbarkeit der Untersuchungsergebnisse, geringer Belastung des Patienten durch das Verfahren, guter Sicherheit der Befunde und hoher Kosteneffizienz. Im Gegensatz zur MRT könnte auf die intravenöse Kontrastmittelgabe verzichtet und Kosten sowie Zeitaufwand reduziert werden.

Dies ist die erste Studie, welche die Korrelation zwischen Befunden der Power-Doppler-Sonographie und der tatsächlichen, histopathologisch ausgewerteten Vaskularisierung des synovialen Gewebes vergleicht. Es wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Arthrose des Kniegelenkes untersucht.

1.2 Die Power-Doppler-Sonographie, ihre Prinzipien und klinischen Anwendungen

1.2.1 Sonographie

Die Sonographie arbeitet nach dem Echographie-Prinzip: ein im Schallkopf erzeugter Ultraschall von 1 bis 10 MHz wird als kurzer Impuls bei direktem Hautkontakt durch Ankopplung in den Körper gesendet und an Grenzschichten mit unterschiedlicher Schalldichte (z.B. Gefäßwänden oder Organen) mit entsprechender Stärke reflektiert. Zwischen den Impulsen gibt es eine Sendepause und der Schallkopf wird zum Empfänger. Das Echo wird vom Schallkopf aufgenommen, piezoelektrisch umgewandelt, verstärkt und auf einem Monitor als Kurve (A-Mode) oder Bildpunkte (B-Mode) sichtbar gemacht. Im B-Mode entsteht sofort ein sichtbares Bild (=schnelles B- oder Echtzeit-Verfahren).

1.2.2 Doppler-Effekt

Der Doppler-Effekt besagt, dass ein Detektor auf den sich eine Schallquelle kontinuierlich zubewegt eine höhere Frequenz und bei Entfernung eine niedrigere Frequenz empfängt als die Quelle aussendet. Es kommt also entsprechend der Bewegungsrichtung des Wellenzentrums zu einer Frequenzsteigerung oder Frequenzminderung.

Wenn, wie im Fall des Sonographiegerätes, Sender und Empfänger eine Einheit sind, wird eine höhere Frequenz empfangen, wenn sich das reflektierende Teilchen auf den Detektor zubewegt, eine niedrigere, wenn sich das Teilchen entfernt.

Der Doppler-Effekt wird nach dem Physiker Christian Andreas Doppler (1803-1853) benannt.

1.2.3 Doppler-Sonographie

Die Doppler-Sonographie kombiniert die B-Mode-Sonographie zur Organ-darstellung und den Doppler-Effekt zur Bestimmung von bewegten Korpuskeln. Daraus erwächst die Möglichkeit, strömendes Blut von umliegendem Gewebe zu differenzieren. Damit lassen sich in Gefäßen und Organen in Abhängigkeit von Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung der korpuskulären Blutelemente Flussrichtung und Flussstärke darstellen. Die Doppler-Sonographie wird zur Bestimmung von Fluss- und Durchblutungsparametern in Organen und Gefäßen genutzt.

Die Blutstromgeschwindigkeit wird Rot oder Blau farbkodiert (siehe Abb.1). Die Geschwindigkeits-Analyse erfolgt mit Unterscheidung der Flussrichtungen (zur Sonde hin oder von ihr weg = positiver oder negativer Doppler-Shift).

Ursprünglich wurde ein "Continuous wave"- Doppler verwendet. Dieser konnte in größeren Tiefen und im abdominellen Bereich nicht eingesetzt werden, da sich die Flüsse mehrerer Gefäße überlagerten und eine eindeutige Zuordnung der Flusskurven zu einem bestimmten Gefäß nicht möglich war.

Durch Einführung des gepulsten Dopplers gelang es, in frei wählbarer Tiefe die Blutströmung in einem bestimmten Gefäß zu erfassen und simultan im B-Bild darzustellen. Der hierbei verwendete Piezowandler wechselt zwischen seinen Funktionen als Sender und Empfänger. Bei bekannter Schallgeschwindigkeit im Gewebe kann bei durch den Untersucher vorgegebener Untersuchungstiefe die Laufzeit berechnet werden und eine Empfangszeit entsprechend diesem berechneten Zeitintervall gewählt werden. Vorher und nachher eingehende Signale werden somit nicht mehr berücksichtigt, d.h., vor und hinter dem interessierenden Blutgefäß liegende, erfasste Strömungen werden nicht dargestellt. Das eingestellte Zielvolumen nennt man hierbei "sample volume". Die als Puls-Wiederholungs-Frequenz bezeichnete

Anzahl der ausgesandten Impulse je Zeiteinheit ist abhängig von der Mess-tiefe. Es muss demnach die Puls-Wiederholungs-Frequenz umso geringer sein je tiefer das interessierende Blutgefäß liegt, da hierbei die Laufzeit der Schallwellen zunimmt.

Bei der gepulsten Technik erfolgt eine Rekonstruktion der Flusskurven aus den erfassten Einzelimpulsen. Dies kann bei sehr tief liegenden Blutgefä-ßen und somit langer Schalllaufzeit zur Detektion einer zu geringen Anzahl von Einzelimpulsen führen, was die Darstellung einer Flusskurve unmöglich macht. Die Puls-Wiederholungs-Frequenz muss somit mindestens doppelt so hoch sein wie die maximal zu messende Dopplerfrequenz, da es ansonsten zu dem Phänomen des sogenannten "Aliasing" kommt. Damit bezeichnet man eine Darstellung der höchsten Geschwindigkeiten im Dopplerfrequenzspektrum fälschlicherweise unterhalb der Nulllinie. Bei anfänglich nur an einem Punkt des B-Bildes erfolgter Darstellung der Flussverhältnisse wurden im folgenden auch mehrere "sample volumes" in einem B-Bild mittels einer Farbkodierung abgebildet. Auf den Schallkopf zufließende Ströme werden konventionell in roter Farbe dargestellt, vom Schallkopf sich entfernende Flüsse in blau. Die Strömungsgeschwindigkeit wird durch die Farbhelligkeit beschrieben - hohe Geschwindigkeiten mit helleren, niedrigere Geschwindigkeiten mit dunkleren Farben [Klews, 1995].

Die semiquantitative Beschreibung von Perfusionsverhältnissen in doppler-sonographisch darstellbaren Gefäßen erfolgt in Form von Indices. Diese sind Ausdruck des peripheren Flusswiderstands. Der Resistance-Index, auch Pourcelot-Index genannt, wird mit der Formel $RI = \frac{\text{maximale systolische Flussgeschwindigkeit} - \text{minimale enddiastolische Flussgeschwindigkeit}}{\text{maximale systolische Flussgeschwindigkeit}}$ berechnet.

Der Pulsatilitätsindex (PI) wird durch Subtraktion der minimalen enddiastolischen Flussgeschwindigkeit von der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit, dies dividiert durch die mittlere Flussgeschwindigkeit in ei-

nem Herzzyklus bestimmt. Generell akzeptierte und als Standard angewandte Methoden zur genauen quantitativen Erfassung eines Blutflusses existieren zur Zeit noch nicht [Tittel, 1997].

1.2.4 Power-Doppler-Sonographie

Die konventionelle Farb-Doppler-Sonographie ist zur Auswertung des Flusses in großen Gefäßen mit hoher Geschwindigkeit gut geeignet, aber sie ist wenig empfindlich zur Bestimmung des Blutflusses mit geringer Geschwindigkeit wie beispielsweise in den Kapillaren [Eriksson, 1991]. Die Power-Doppler-Sonographie soll eine genauere Darstellung der Perfusionsverhältnisse auch bei schwierigeren Untersuchungsbedingungen ermöglichen [Bude u. Rubin, 1996; Rubin et al. 1994]. Seit 1993 wird die neue Technik des Power-Dopplers klinisch eingesetzt.

Die Power-Doppler-Sonographie nutzt dieselben physikalischen Prinzipien wie die bereits beschriebene konventionelle Farb-Doppler-Sonographie. Jedoch weist sie im Vergleich zum Farb-Doppler eine wesentlich erhöhte Sensitivität auf. Sie hat entscheidende Vorteile bei der Darstellung kleiner Gefäße mit geringem Durchfluss sowie von Gefäßen, welche in einem ungünstigen Winkel zum Ultraschallstrahl liegen. In der Literatur wird über eine Steigerung der Sensitivität der Power-Doppler-Sonographie gegenüber der etablierten Farb-Doppler-Sonographie um das drei- bis fünffache berichtet. Folgende Gründe werden dafür angeführt:

1. Die Amplituden-Charakteristik rauscht weniger als die durchschnittliche Doppler-Frequenz-Verschiebung, insbesondere bei Verwendung von Breitbandschallköpfen.
2. Die Amplitude des Signals von pulsierendem Blutfluss ändert sich von Bild zu Bild weniger, da sie nicht durch die Geschwindigkeit des Blutes bestimmt wird und somit von der Pulsatilität unabhängig ist.

Die PDS behandelt Rauschen anders als das Flusssignal. Rauschen wird derart dargestellt, dass es möglich ist, den nutzbaren dynamischen Bereich des Flusssignals bis an den Bereich des elektronischen Geräterauschens auszudehnen. Aus diesem Grunde können deutlich geringere Flussgeschwindigkeiten registriert werden als es mit der Farb-Doppler-Sonographie möglich ist [Kollmann; 1998].

Während man bei der farbkodierten Dopplersonographie die Strömungsverhältnisse durch Bestimmung der Dopplerfrequenzverschiebung darstellt, wird im Power-Doppler-Verfahren mit der Amplitude des Dopplerspektrums gearbeitet, welche weniger von der Flussgeschwindigkeit als von der Anzahl der Erythrozyten abhängig ist. Das sogenannte "Aliasing" stört somit beim Power-Doppler nicht. Beide Dopplertechniken unterscheiden sich prinzipiell in der Weiterverarbeitung der gewonnenen Signale. Während sich bei der farbkodierten Dopplersonographie entgegengesetzte Flussrichtungen bei der Verarbeitung und in der Darstellung aufheben, erfolgt beim Power-Doppler die Addition der gewonnenen Signale und die Darstellung allerdings ohne Berücksichtigung der Flussrichtung. Bei steilem Einfallswinkel, wenn das schmale Dopplerfrequenzband um die Nulllinie gruppiert ist, kann im Gegensatz zur farbkodierten Dopplersonographie mit dem Power-Doppler noch eine Perfusionsdarstellung gelingen. Damit erhöht sich die Empfindlichkeit des Flussnachweises bei niedrigen Flussgeschwindigkeiten auch bei ungünstigem Einfallswinkel. Die verbesserte Darstellung von Perfusionsverhältnissen liegt außerdem in einem verbesserten Signal-Rausch-

Verhältnis. Während in der farbkodierten Dopplersonographie Hintergrundrauschen aufgrund unterschiedlicher Phasenwinkel in verschiedensten Farben zur Darstellung kommt, wird es im Power-Doppler als eine Hintergrundfarbe dargestellt, was eine höhere Signalverstärkung bis zum Auftreten störender Farbartefakte erlaubt.

Die Detektion und Auswertung des Ultraschallsignals erfolgt nichtlinear. Im Gegensatz zum farbcodierten Ultraschall wird nur die Gesamtpfusion ohne Flussrichtungsbestimmung ermittelt und angezeigt. Die Voraussetzung zur Bestimmung der Vaskularisierung in verschiedenen Organen ist so gegeben. Die Power-Doppler-Sonographie bietet wie die konventionelle Farb-Doppler-Sonographie ein zweidimensionales Bild des ausgewählten Gebietes in Echtzeit. Es fehlen jedoch die Informationen über die Flussrichtung und die Geschwindigkeit.

Die Farbskala der Power-Doppler-Sonographie ist monochromatisch. Je stärker die Intensität des Dopplersignals ist, desto heller ist die Färbung der Anzeige. Die Intensität des Signals ist abhängig von der Anzahl der reflektierenden Körperchen innerhalb der dopplersensitiven Region und diese wiederum von komplexen Interaktionen zwischen dem Hämatokrit, der Blutzellaggregation in Rollen (stark abhängig vom Scheerstress), dem Gefäßdurchmesser und der Flussgeschwindigkeit [Bude; 1996]. Die Entfernung des Gefäßes vom Schallkopf ist ein weiterer Faktor: je größer die Abschwächung durch das darüberliegende Gewebe, desto schwächer wird das zurückgesendete Signal [Rubin; 1993].

Die Power-Doppler-Technik selbst erzeugt keinerlei Graustufeninformation. Sie ist ausschließlich zur Unterscheidung von „Fluss“ und „kein Fluss“ geeignet. Die Stärke des Flusses korreliert mit der Amplitude des Signals. Es ist somit möglich, das Signal einfarbig (z.B. orange oder violett) zu codieren. Je höher die Amplitude, um so heller (gelb bis weiß) wird die codierte Farbe und umgekehrt (orange bis rot). Schließlich wird das Power-Doppler-Signal simultan mit der Graustufeninformation der untersuchten Region auf dem

Monitor dargestellt. Die Farben sind transparent gehalten, um die Betrachtung der zugrundeliegenden Strukturen zu ermöglichen [Kollmann; 1998]. Die Power-Doppler-Sonographie und die B-Mode-Sonographie wird mit identischen Schallköpfen durchgeführt.



Abb. 1 Codierung der B-Mode-Sonographie (oben), des Signals der Farbdoppler-Sonographie (mitte) und der Power-Doppler-Sonographie (unten).

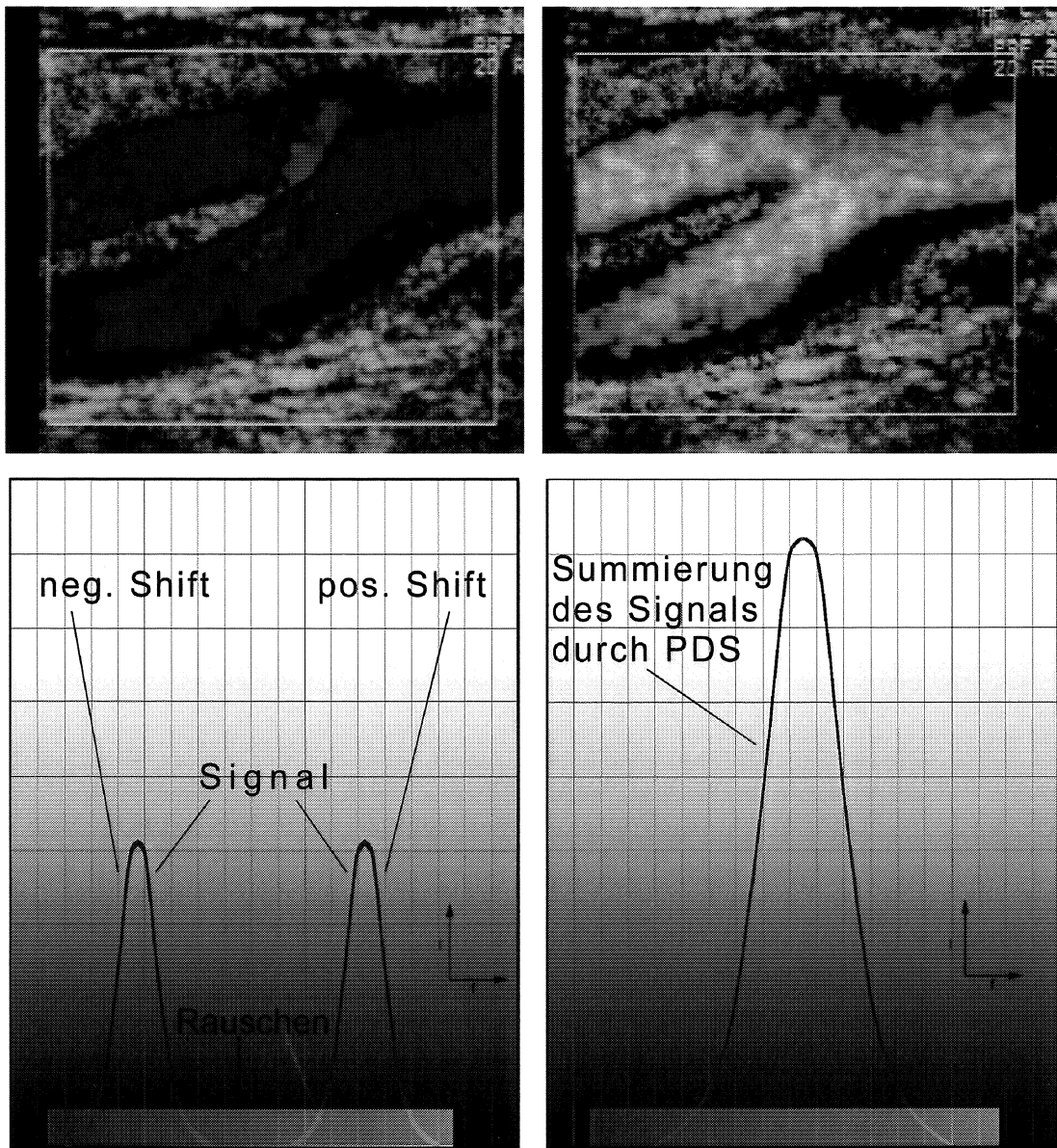


Abb. 2 Vergleichende Darstellung von Bild und Prinzip der Farb-Doppler-Sonographie (li.) und der Power-Doppler-Sonographie (re.).

Die Diagramme zeigen die Power-Spektral-Dichte gegen die Frequenz. Die Fläche unter der Kurve ist die Information, die letztendlich auf dem Bildschirm angezeigt wird. Bei der Farb-Doppler-Sonographie gibt es ein negatives und ein positives Signal, dadurch kann die Flussrichtung bestimmt werden. Bei der Power-Doppler-Sonographie hingegen gibt es nur ein Signal mit höherer Energie. Demzufolge fehlt die Richtungsinformation. Alle Signale von positiven und negativen Bewegungskomponenten werden summiert und so dargestellt, als würden sie alle aus einer Richtung kommen.

Die Power-Doppler-Sonographie wurde in der Mitte der 1980er Jahre in die Kardiologie eingeführt [Sahn, Tamura; 1988]. Schon bald hatte sich das Verfahren für zahlreiche andere Fragestellungen und Untersuchungen auf inter-nistischem Gebiet etabliert [Rubin, 1994]. Über den Wert der Power-Doppler-Sonographie für die Diagnostik von Gewebshyperämien wurde von Newman et al. 1994 [Newman; 1994] berichtet.

Die Power-Doppler-Sonographie wird bereits erfolgreich zur Diagnostik folgender Erkrankungen eingesetzt:

- der Arteriitis temporalis [Schmidt; 1997],
- von Arteria-Carotis-Stenosen [Steinke; 1997],
- zur Bestimmung des Lumens größerer Gefäße,
- zur Beurteilung der Nierendurchblutung [Martinoli; 1998] und
- der Tumervaskularisation [Martinoli; 1998].

In der Gynäkologie und Geburtshilfe, bei der Untersuchung arteriosklerotisch veränderter Gefäße, von Lebertumoren und Nierentransplantaten lieferte das Power-Doppler-Verfahren bislang zusätzliche Informationen über Gefäße mit langsamen Flussgeschwindigkeiten [Sohn, 1997].

Es gibt Studien über die Visualisierung der Synovialmembran bei degenerativer und rheumatoider Arthritis mittels Power-Doppler-Sonographie [Braidahl, Ficco, Kainberger, Newman].

Zur Zeit gibt es noch keine Untersuchung welche die Ergebnisse der Power-Doppler-Sonographie mit der tatsächlichen Histologie der Synovialmembran vergleicht.

1.3 Synovialitis

1.3.1 Degenerative Gelenkerkrankung

Die degenerative Gelenkerkrankung, entsteht vorwiegend aus einem Missverhältnis zwischen Gelenkbeanspruchung und Beschaffenheit beziehungsweise Leistungsfähigkeit der einzelnen Gelenkanteile und Gelenkgewebe.

Im Gegensatz zur entzündlichen Gelenkerkrankung (Arthritis) wird die degenerative Gelenkerkrankung (Arthrose) durch Verschleiss verursacht, der mit primären Veränderungen und Defekten des Gelenkknorpels einhergeht und zu sekundären Knochenveränderungen und Gelenkdeformierungen führen kann. Begünstigend wirken insbesondere Fehlstellungen des Gelenkes und unphysiologische Belastungen (z.B. Coxa vara), Störungen der Blutzirkulation oder Knochennekrosen (z. B. M. Perthes), biochemische Veränderungen der Knorpelmatrix sowie hormonelle und neurogene Störungen.

Durch zunehmende Defekte und Zerstörung des Gelenkknorpels wird der subchondrale Knochen freigelegt, der den belastenden Druck- und Scherkräften nicht gewachsen ist, so dass es zu Knochennekrosen mit Zystenbildungen (sog. Geröllzysten) und reaktiven Knochenumbauvorgängen mit Knochen- und Knorpelneubildung kommt. Diese im Bereich der lateralen Knochen-Knorpel-Grenze neugebildeten Knochenwülste werden als Randostephyten bezeichnet. Dadurch ändern sich Druck- und Spannungszonen, es kommt zur Neuausbildung von Gelenkflächen, die sich über dem alten degenerativen Gelenkknorpel ausdehnen, zum Teil wieder verkalken und zu einer erheblichen Deformierung und Beweglichkeitseinschränkung der Gelenke führen können.

Sekundär treten bei der Arthrosis deformans auch reaktiv-entzündliche Veränderungen auf: Die Tunica synovialis kann stark proliferieren, die Zotten

sind dann verdickt, hyalinisiert, zeigen entzündliche Infiltrate und enthalten häufig von den Gelenkflächen abgesprengte nekrotische Knochen- und Knorpelstückchen, zum Teil mit Riesenzellgranulomen vom Fremdkörpertyp (sog. Detritussynovitis).

Je länger diese Prozesse andauern, desto stärker schreitet auch die Vaskularisation der Gelenkstrukturen, insbesondere der Tunica synovialis, voran. Speziell dieser Sachverhalt wird in der Studie zum Nachweis einer chronischen Entzündung genutzt.

Der eigentliche Krankheitscharakter von Gelenkerkrankungen entsteht erst durch die Gelenkhautentzündung, welche durch die enzymatische Destruktion des Knorpelgewebes hervorgerufen wird. Die klinisch latente Arthrose wird damit zur klinisch aktivierten Arthrose [Niethard, Pfeil 1992].

1.3.2 Entzündliche Gelenkerkrankungen

Die entzündliche Gelenkerkrankung oder Arthritis ist das Leitsymptom einer Fülle verschiedenster "rheumatischer" Erkrankungen. Die Pathogenese der Arthritis kann auf Infektionen, auf autoimmunologischen Vorgängen, auf degenerativen Veränderungen oder auf metabolischen Erkrankungen beruhen.

Infektiöse Arthritiden werden am häufigsten durch Bakterien hervorgerufen. Pathogenetisch lassen sich zwei Formen unterscheiden. Die septische, eitrige Arthritis ist durch den Nachweis vermehrungsfähiger Keime im Gelenk gekennzeichnet. Die reaktive (postinfektiöse, nichteitrig) Arthritis wird durch extraartikuläre Infektionskrankheiten ausgelöst.

Die septisch-eitrigen Arthritiden entstehen in der Regel durch eine direkte Infektion infolge einer traumatischen oder iatrogenen Gelenkeröffnung, können aber auch durch eine kontinuierliche Ausbreitung der Entzündung von der Umgebung her entstehen. Gelegentlich kann eine eitrige Gelenkentzündung

dung auch im Rahmen einer Septikopyämie entstehen. Dabei kann sich eine sog. Kapselphlegmone, eine Panarthrititis oder ein Pyarthros entwickeln.

Eine reaktive Arthritis kann nach Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* (rheumatisches Fieber), *Mycoplasma* und *Chlamydia pneumoniae* oder bei einer subakuten bakteriellen Endokarditis auftreten.

Bei 1-4% der Infizierten kommt es meist 1-6 Wochen nach einer gastrointestinalen/urogenitalen Infektion (Salmonellen, Shigellen, Yersinien, *Campylobacter*, Chlamydien, Urea/Mykoplasmen, Gonokokken) zu einer akuten Mon- oder Oligoarthritis mit Betonung der unteren Extremität.

Bei einer Reihe von viralen Infektionen können Gelenkentzündungen auftreten, die sich als Begleitsymptom einer Primärinfektion manifestieren. Hier ist an erster Stelle Parvovirus B19, der Erreger der Ringelröteln, zu nennen, Vor allem bei jungen Frauen kann es zu über Monate persistierenden Arthritiden kommen, Auch das Hepatitis-C-Virus (HCV) wird zunehmend häufiger mit akuten und chronischen Arthritiden in Verbindung gebracht.

An zweiter Stelle ist das Rötelnvirus zu nennen, das bei Primärinfektion ebenfalls häufig zu Arthritiden führt. Unter Immunsuppression kann das Krankheitsbild auch einen chronischen Verlauf nehmen.

Bei der rheumatoiden Arthritis wird eine pathologische Immunreaktion gegen ein persistierendes Antigen vermutet, welches durch remittierende und persistierende Immunphänomene zu Autoimmunprozessen führt: Klinisch finden sich im Verlauf der Erkrankung die sog. Rheumafaktoren. Das sind Antikörper der IgM-Klasse gegen körpereigene Immunglobuline, die zur Immunkomplexbildung, zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren infolge enzymatischer Aktivierungen und zur Auslösung sekundärer Entzündungsphänomene in der Membrana synovialis führen. Gefäßproliferate und reaktive Proliferation von Synovialisdeckzellen, Arrosion und Destruktion des Gelenkknorpels,

der Gelenkflächen, des Knochens und schließlich die bindegewebige und knöcherne Versteifung der Gelenke mit Funktionseinschränkung bilden das Endstadium der Arthritis.

2 Materialien und Methoden

2.1 Patienten

Es wurden 23 Patienten, 6 Männer und 17 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren (29 bis 86) einbezogen. Zehn der Patienten erfüllten die ARA-Kriterien (American Rheumatism Association) für die rheumatoide Arthritis. Bei 13 Patienten wurde eine primäre Arthrose des Kniegelenkes diagnostiziert. Alle Patienten litten an starken Knieschmerzen und waren zur Kniearthroplastik oder zur arthroskopischen Synovektomie in die Orthopädische Universitätsklinik „König-Ludwig-Haus“ der Universität Würzburg aufgenommen worden. In jedem Fall wurde eine orthopädische Operation durchgeführt, was die Entnahme von Synovialgewebeproben ermöglichte.

1987 wurden von der American Rheumatism Association die folgenden sieben Kriterien für die rheumatoide Arthritis erstellt:

1. **Morgensteifigkeit:**
Steifigkeit in und um Gelenke, Dauer mindestens 1 Stunde vor maximaler Besserung,
2. **Arthritis von 3 oder mehr Gelenksregionen:**
mindestens 3 Gelenksregionen gleichzeitig mit Schwellung oder Erguss,
3. **Arthritis des Handgelenkes:**
mindestens eine Region geschwollen,
4. **Symmetrische Arthritis:**
gleichzeitige Beteiligung der selben Gelenkregionen (Handgelenke, Metacarpophalangealgelenke oder proximale Interphalangealgelenke),
5. **Rheumatoide Knötchen:**
subcutane Knötchen über Knochenvorsprüngen, über Extensoren oder in der para-artikulären Region,
6. **Rheumafaktoren im Serum nachweisbar,**
7. **Radiologische Veränderungen:**
Erosionen oder eindeutige Knochenentkalkungen am oder in der Nähe des betroffenen Gelenkes.

Mindestens vier der sieben Kriterien müssen erfüllt sein um die Diagnose rheumatoide Arthritis zu stellen. Die Punkte 1 bis 4 müssen mindestens 6 Wochen angedauert haben.

Die Arthrose ist eine Gelenkentzündung mit Knochenbeteiligung. Es handelt sich um eine Degeneration des Knorpelgewebes mit sekundärer Knochenläsion und entzündlich bedingter Schrumpfung der Gelenkkapsel. Die morphologischen Veränderungen gehen nicht immer mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik einher. Im deutschen Sprachraum konzentriert sich der Blick auf das degenerative Geschehen (Arthrose), während im angloamerikanischen Sprachraum die klinische Symptomatik im Vordergrund steht (Osteoarthritis) [Niethard, Pfeil 1992].

2.2 Untersuchungen und Auswertungen

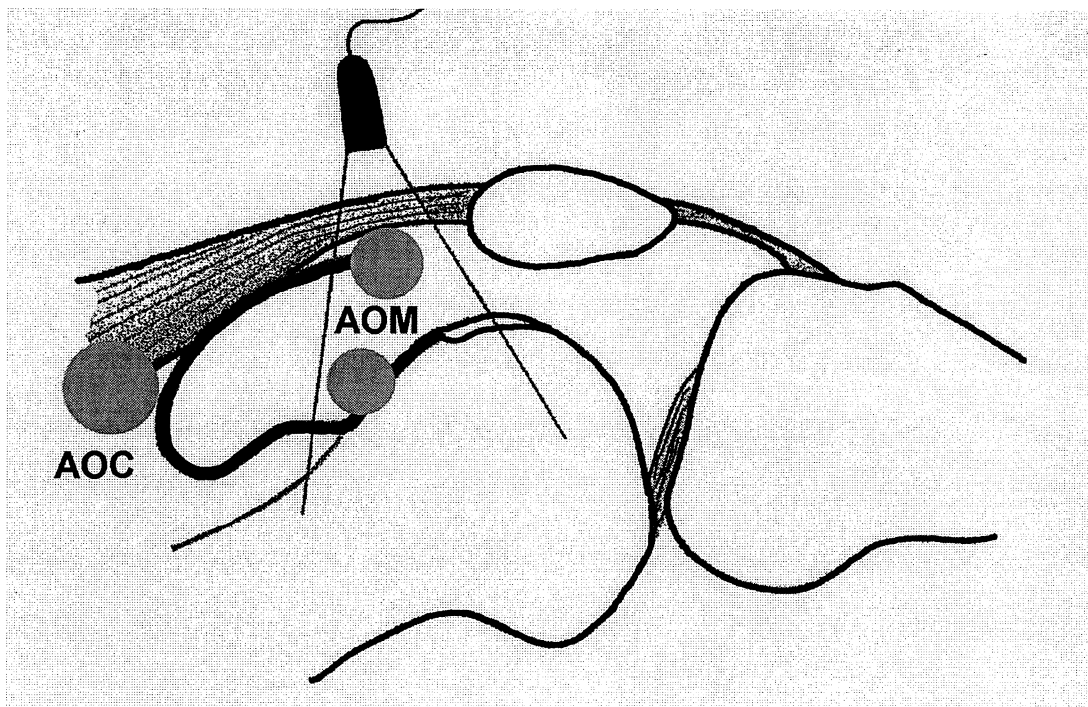
2.2.1 Ultraschalluntersuchung

Die Ultraschalluntersuchungen der Kniegelenke fanden bis zu zwölf Stunden vor der Versorgung mit einer Knie-Totalendoprothese bzw. der Synovektomie statt. Verwendet wurde ein Siemens-Ultraschallgerät Typ „Elegra“, ausgestattet mit einem 7,5 MHz Linear-Transducer. Die standardisierten anatomischen Richtlinien zur Untersuchung in den drei Recessus des Knies, suprapatellar, lateral und medial-parapatellar, wie sie Rubaltelli [Rubaltelli et al. 1994] beschrieben hat, wurden angewendet. Die Dicke der Synovialis wurde im Recessus suprapatellaris bestimmt. Vorhandene Ergüsse wurden dokumentiert. Anschließend wurde die Synovialmembran mittels Power-Doppler-Sonographie im Recessus suprapatellaris des Kniegelenkes dargestellt (siehe Abbildg. 3) [van Holsbeeck].

Abb 3. Power-Doppler-Sonographie der Synovialmembran des Knies am oberen Recessus.

AOM: Gebiet der Messung und Biopsie des Synovialgewebes

AOC: Gebiet der Kalibrierung



Die Power-Doppler-Einstellung wurde mit einer Puls-Wiederholungsfrequenz von 1100 Hz standardisiert. Obwohl mit einer geringeren Frequenz eine erhöhte Sensitivität bezüglich Niedriggeschwindigkeits-Flüssen erreicht werden kann [Newman, 1994, 1997; Rubin, 1994], wurde sie auf 1100 Hz eingestellt, um das Auftreten von Bewegungsartefakten zu reduzieren [Bude, 1996; Martinoli, 1997]. Diese Einstellung funktionierte in allen Fällen gut, obwohl bei manchen Patienten eine niedrigere Frequenz möglich gewesen wäre. Die Empfindlichkeit des Powerdopplers wurde entsprechend der Angaben von Adler und Rubin [Adler, Rubin, 1995] justiert.

Dies erfordert eine manuelle Erhöhung der Power-Doppler-Empfindlichkeit bis das Power-Doppler-Segment des Monitors gerade mit dem niedrigsten Flusssignal gefüllt ist und die Farbe des nächst stärkeren Signals gerade zu erscheinen beginnt. Diese Prozedur kann entweder ohne Gel durchgeführt werden, indem der Schallkopf gegen Luft gehalten wird [Martinoli, 1998] oder am Patienten nachdem auf den Schallkopf Gel aufgetragen wurde. In diesem Falle ist die Kalibrierungsstelle in der Tiefe des Untersuchungsgebietes zu wählen. In dieser Studie erfolgte die Justierung am Musculus quadriceps femoris genau proximal des Recessus suprapatellaris (siehe Abb. 3). Aus dieser Einstellung resultierte ein Verstärkungswert von 63 bis 68 dB [Rubin & Adler, 1993; Adler, 1995; Newman, 1996]. Gewebetiefe, Effekte von Blutdruck und Medikation als auch Puls und Blutviskosität haben bei Anwendung dieser Justierungsmethode die gleichen Auswirkungen sowohl im Referenzgewebe des Musculus quadriceps als auch im synovialen Untersuchungsgebiet. Es kommt zu keiner Beeinflussung des Ergebnisses.

Jede der sonographischen Kniegelenksuntersuchungen, welche von zwei qualifizierten Orthopäden durchgeführt wurde, dauerte 10-20 Minuten. Die beiden Untersucher hatten keine Kenntnis über die serologischen Parameter der Patienten. Die Messergebnisse wurden in Grade klassifiziert. Entsprechend der gemessenen Dicken der Synovialmembran am suprapatellaren Recessus wurden die Grade 1 bis 4 zugeteilt. Gelenkergüsse wurden eben-

falls in einer Skala von 1 bis 4 klassifiziert (1 = kein Erguss/hypertrophes Synovialgewebe, 2 = leichter Erguss/hypertrophes Synovialgewebe, 3 = mittelmäßiger Erguss/hypertrophes Synovialgewebe, 4 = deutlicher Erguss/hypertrophes Synovialgewebe).

Beide Untersucher beurteilten im Power-Doppler-Modus den Blutfluss im Bereich der Synovialmembran. Das Power-Doppler-Signal wurde wiederum auf einer Skala von 1 bis 4 eingeteilt (1 = normale oder minimale Gewebepfusion, 2 = leichte Hyperämie, 3 = mittelmäßige Hyperämie, 4 = deutliche Hyperämie). Wenn sich die Ergebnisse der beiden Untersucher nicht entsprachen, wurde eine zweite gemeinsame Untersuchung durchgeführt und das Ergebnis festgelegt.

Als Voraussetzung zur digitalen Weiterbearbeitung der Bilder wurden alle Ultraschalluntersuchungen mit einem S-VHS-Videosystem aufgezeichnet. Das Gebiet der Power-Doppler-Sonographie wurde präoperativ mit einem wasserfesten Stift markiert.

2.2.2 Biopsie

Während der Durchführung der Kniearthroplastik in Spinalanästhesie mit Oberschenkel-Blutleere entnahm der Operateur eine Probe vom Synovialgewebe des suprapatellaren Recessus (siehe Abb. 3), exakt an der Stelle, wo zuvor die Power-Doppler-Sonographie durchgeführt wurde. Der Operateur füllte zur weiteren Auswertung ein Formular zur Dokumentation des Operationssitus aus (siehe Anlage).

2.2.3 Färbungen

Zur allgemeinen Betrachtung und Übersichtsfindung in den Präparaten wurde die Hämatoxylin-Eosin-Färbung verwendet. HE ist die gebräuchlichste Übersichtsfärbung. Sie beruht auf dem Prinzip der Elektroadsorption. Kerne färben sich blau, Cytoplasma färbt sich rot.

Um die Schnitte digital auswerten zu können, wurden die Synovialis-Präparate Faktor-VIII-gefärbt.

Der Faktor VIII ist der von Willebrand-Faktor, ein multimeres Plasma-Glycoprotein von 270 kD. Er vermittelt die Plättchenadhäsion an verletzten Gefäßwänden und ist ein Stabilisator der Koagulation. Der von Willebrand-Faktor hat Bindungsdomänen zu Plättchen-Glycoprotein Ib, Glycoprotein IIb/IIIa, zu Kollagen und Heparin. Er wird von Endothelzellen gebildet und ist an Blutplättchen, Megakaryozyten und verschiedenen Tumorzellen (Hämangiom, Hämangiosarkom, Kaposisarkom) präsent.

Die Färbung wurde mit von Willebrand-Faktor NCL-vWFp der Firma Novocastra wie folgt durchgeführt:

1. Fixierung:
 - 10 Minuten Aceton → abgießen
 - 15 Minuten trocknen lassen

2. Waschen:
 - mit Tris NaCl pH 7,4 (3x)
 - H₂O₂-Behandlung 30%, 15 Minuten
 - 3x Waschen in NaCl

3. 1. Antikörper:
 - Primärantikörper von der Maus, monoklonal, gegen Zellantigen gerichtet
 - Verdünnung mit 0,5% BSA
 - Inkubation 30 Minuten

4. Waschen:
 - mit Tris NaCl pH 7,4 (3x)

5. 2. Antikörper:
 - Peroxidase conjugated rabbit immunglobulins to mouse immunglobulin (rabbit to mouse oder mouse to rabbit), Verdünnung 1:50
 - Ansatz mit Gemisch aus 30% AB und Plasma (Serum) (Humanserum) und 70% PBS pH 7,4
 - Inkubation 30 Minuten
6. Waschen:
 - mit Tris NaCl pH 7,4 (3x)
7. 3. Antikörper:
 - Peroxidase conjugierter coat Anti Rabbit IgG-Antibody, Verdünnung 1:50
 - Ansatz mit Gemisch aus 30% AB und Plasma (Serum) (Humanserum) und 70% PBS pH 7,4
 - Inkubation 30 Minuten
8. Waschen:
 - mit Tris NaCl pH 7,4 (3x)
9. In PBS pH 7,4 stellen
10. DAB-Reaktion:
 - 10 ml PBS pH 7,4
 - 6mg DAB
(3,3 Diaminobenzidintetrahydrochloridsäure kristallin)
 - 10 µl H₂O₂ (30%) kurz vorher, dann je 100 µl
 - 10 Minuten inkubieren

11. In PBS pH 7,4 zurückstellen, mit A.D. gut waschen (3x) → abgießen
12. Hämalalaun 5 Minuten
13. 10 – 15 Minuten wässern (fließend) (=bläuen)
14. mit A.D. gut waschen (3x) → abgießen
15. Eindecken mit Kaisers Glyceringelatine (~ 20 Minuten vorher bei 60 °C verflüssigen).

2.2.4 Histologische Untersuchung

Die Vaskularisierung der entnommenen Synovialmembran wurde an HE- und Faktor VIII-gefärbtem Gewebe mikroskopisch bestimmt und in die Grade 1 bis 4 eingeteilt (1 = normale oder minimale Vaskularisierung, 2 = leichte Hyperämie, 3 = mittelmäßige Hyperämie, 4 = deutliche Hyperämie). Diese Untersuchung und die Einstufungen wurde von einem qualifizierten Pathologen des Pathologischen Institutes der Universität Würzburg durchgeführt, er hatte keine Kenntnis der Power-Doppler-Sonographie-Ergebnisse. Er bestimmte auch repräsentative Bereiche der Faktor-VIII-gefärbten Präparate, die zur digitalen Bildanalyse geeignet waren und markierte diese.

2.2.5 Digitale Bildanalyse der histologischen Schnitte

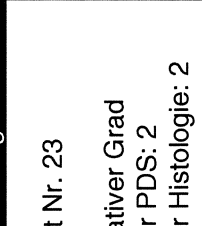
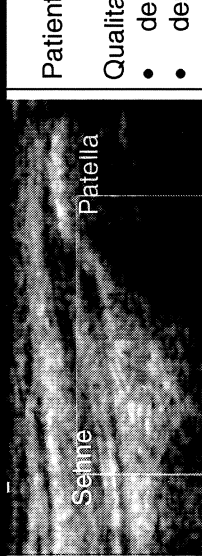
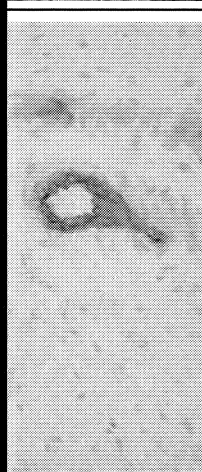
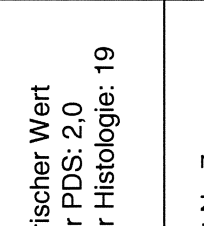
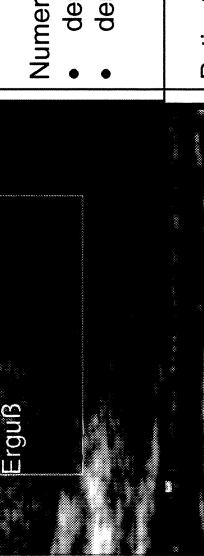
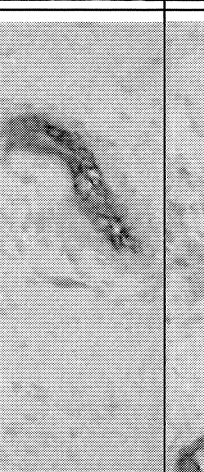
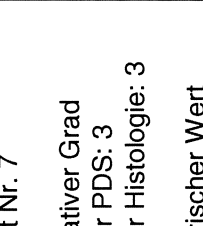
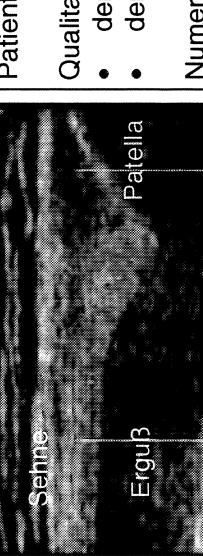
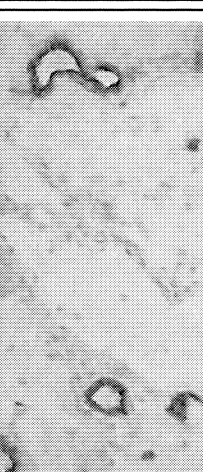
Die HE- und Faktor-VIII-gefärbten Gewebeabschnitte wurden in einem TV-Mikroskop-System gemäß dem Verfahren vermessen, wie es von Krenn [Krenn,1997] beschrieben wurde. Es wurden von jedem Schnitt 10 bis 30 Messungen an verschiedenen Stellen mit guter histologischer Qualität des Synovialgewebes durchgeführt und der Durchschnittswert pro Schnitt ermittelt. Die Messungen wurden an einem Zeiss-Axioplan-Mikroskop mit einer Sony DXC 830b RGB-Color-TV-Kamera vorgenommen, digitalisiert wurde mit einem Data Translation DT 2871 Color-Frame-Grabber. Die Bildgröße betrug 512 x 512 Pixel mit einer Farbtiefe von 8 Bit pro Farbkanal und einer Bildauflösung von 1,3 Pixel/ μm . Die Segmentationsalgorithmen und Berechnungen wurden mit einer DEC-Alpha - 433 Workstation durchgeführt.

Die durch Faktor-VIII-Färbung braun gefärbten Blutgefäße im Gewebe wurden im Bild gemäß der Farbmetrik des TV-Systems [Lang, 1978] identifiziert, indem die Unterschiede zwischen den Farbkanälen R, G, B genutzt wurden. Die Farbe Braun wurde als ein schmutziges Orange beschrieben und definiert als ein kleiner Teil Blau in rot-gelber (oranger) Farbe. Experimente zeig-

ten, dass das Verhältnis R>G>B genutzt werden kann um Blutgefäße in den Bildern vom umliegenden Gewebe zu unterscheiden [Harms, 1987].

Der durchschnittliche prozentuale Anteil der braun gefärbten Gebiete im Verhältnis zum Gesamtgewebegebiet ist das Maß für die Vaskularisierung der Gewebeprobe. Dieser Prozentsatz wurde zur weiteren Analyse verwendet.

Tab. 1: Besondere Kennzeichen der verschiedenen Grade der Vaskularisierung in gefrorenen Schnitten in HE-Färbung, immunohistochemischer Faktor-VIII-Färbung und den korrespondierenden Power-Doppler-Sonographie-Abbildungen.

HE (1:400)	Immunohistochemie (1:400)	PDS	Grad der Vaskularisierung
		 <p>Sehne Patella Erguß</p>	<p>Patient Nr. 23</p> <p>Qualitativer Grad <ul style="list-style-type: none"> • der PDS: 2 • der Histologie: 2 Numerischer Wert <ul style="list-style-type: none"> • der PDS: 2,0 • der Histologie: 19 </p>
		 <p>Sehne Patella Erguß</p>	<p>Patient Nr. 7</p> <p>Qualitativer Grad <ul style="list-style-type: none"> • der PDS: 3 • der Histologie: 3 Numerischer Wert <ul style="list-style-type: none"> • der PDS: 2,5 • der Histologie: 29 </p>
		 <p>Sehne Erguß</p>	<p>Patient Nr. 20</p> <p>Qualitativer Grad <ul style="list-style-type: none"> • der PDS: 4 • der Histologie: 4 Numerischer Wert <ul style="list-style-type: none"> • der PDS: 3,5 • der Histologie: 45 </p>

2.2.6 Digitale Bildanalyse der Power-Doppler-Sonographie-Bilder

Die S-VHS-Video-Bänder wurden als Bilddatei im BMP-Format (24 bit) mit einem Miro-Video-Grabber digitalisiert. Von jeder Untersuchung wurden repräsentative Ausschnitte digitalisiert anhand derer das PDS-Signal analysiert wurde. Die Eichzonen auf dem Bildschirm des Siemens-Elegra-Gerätes wurden per Farbmessung [Lang, H, 1987] an der DEC-Alpha-433-Workstation analysiert, um eine graduelle Zuordnung des Signals zu ermöglichen.

Die Power-Doppler-Sonographie erlaubt keine direkte Messung der Vaskularisierung. Deswegen wird die Anzahl der fließenden Blutzellen gemessen und dann Rückschluß auf die Vaskularisierung gezogen. Niedrige Level des Power-Doppler-Sonographie-Signals (wenige Blutzellen in Bewegung) werden mit Dunkelrot und stärkere Signale (hohe Anzahl bewegter Blutzellen) mit zunehmender Gelbfärbung im PDS-Fenster markiert. Die steigende Zahl der erkannten Blutzellen führt also zu einem Umschlag von Rot zu Gelb innerhalb der Farbmarkierung. Das Gebiet des Gewebes, in welchem keine Blutzellen gefunden wurden, waren entsprechend der B-Mode-Sonographie Grau oder Weiß. Die Anzahl der rot-gelben Pixel ($R > G > B$ und B gegen Null) sind das Maß für den Blutfluss. Da die Anzahl der Pixel von Null bis 10.000 variieren kann, sind die Ergebnisse in dieser Untersuchung entsprechend Tabelle 2 quantifiziert.

Tab. 2: Quantifizierung der rot-gelb-farbigen Pixel
($R > G > B$ und B nahe Null)

Anzahl der rot-gelben Pixel	Einstufung
0-100	0
101-500	0,5
501-1000	1,0
1001-1500	1,5
1501-2000	2,0
2001-2501	2,5
2501-3000	3,0
3001-5000	3,5
>5000	4

3 Statistik

Das Hauptinteresse richtete sich auf die Beziehung zwischen den Befunden der Power-Doppler-Sonographie und der histologischen Vaskularisation des Gewebes.

Die PDS und die Histologie sind visuelle Auswertungsverfahren. Die Interpretation erlaubt semiquantitative Aussagen. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit wurden für diese Arbeit vier Grade (siehe Seite 23) festgelegt. Die Beziehung der beiden Variablen wurde unter Verwendung des Spearman-Rang-Korrelations-Tests analysiert.

Der Weg zur Antwort auf die Frage, ob es zwischen zwei biologischen Größen eine Beziehung gibt, führt über die Testgröße Spearman-Rho. Sie prüft ob zwei Größen in höherem Maße voneinander abhängen, als es der Zufall erklären könnte. Hierzu untersucht man nicht die Merkmalsgröße selbst, sondern ihren Platz in einer Rangtabelle. Wenn stets die gekoppelte Merkmalsgröße denselben Platz in ihrer Rangtabelle einnimmt wie die Referenz, dann gibt es eine Beziehung. Sie ist um so stärker, je häufiger die Ränge zusammenfallen. Und genau das prüft Spearman's Rangkorrelationskoeffizient Rho. Zur Ermittlung von ρ (Rho) braucht man die Summe der quadrierten Rangdifferenzen D^2 :

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum D_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

wobei:

- Di die Differenz des i-ten Rangplatzpaares;
- n die Anzahl der untersuchten Individuen und
- i der Laufindex ist.

Für $n < 5$ sollte kein Rangkorrelationskoeffizient bestimmt werden, da er kaum Aussagekraft besitzt.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman wird zur Prüfung des linearen Zusammenhanges zweier nicht normalverteilter Variablen angewandt. Anstatt der Werte werden die Ränge betrachtet. Der Koeffizient kann Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Je näher der Wert an $+$ oder -1 heranreicht, desto größer ist die Korrelation der Ränge der beobachteten Variablen. Das negative Vorzeichen weist auf einen umgekehrten Zusammenhang hin [Sachs, 1992].

Die digitale Datenverarbeitung schreibt dem PDS-Signal wie auch der Vaskularisierung des Gewebes einen absoluten Zahlenwert zu. Die Beziehung zwischen diesen absoluten Zahlen wurde unter Verwendung des Pearson-Korrelations-Tests untersucht.

Der Pearson- Korrelationskoeffizient liefert ein Maß für die lineare Abhängigkeit zwischen zwei (intervall-skalierten) Variablen. Er prüft, ob zwischen zwei Variablen ein linearer Zusammenhang besteht: wächst die eine, wächst die andere, bzw. wächst die eine, fällt die andere und wie stark ist dieser lineare Zusammenhang.

Die Beziehung zwischen den qualitativen Ergebnissen und den absoluten Werten der digitalen Analyse der PDS-Bilder und der Gewebeschnitte wurde unter Verwendung des Spearman-Rang-Korrelations-Tests berechnet um die Reliabilität der visuellen Interpretationen der Gewebeschnitte und der PDS-Bilder zu bestimmen, welche durch die Untersucher vorgenommen wurden.

Differenzen zwischen Patienten mit Arthrose und Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden mit dem T-Test (numerische Variablen) und dem Mann-Whitney-Test (qualitative Variablen) untersucht.

Tabelle 3. Abhängig vom Betrag des empirischen Korrelationskoeffizienten r sind folgende Aussagen üblich: [Elsner, 2000]

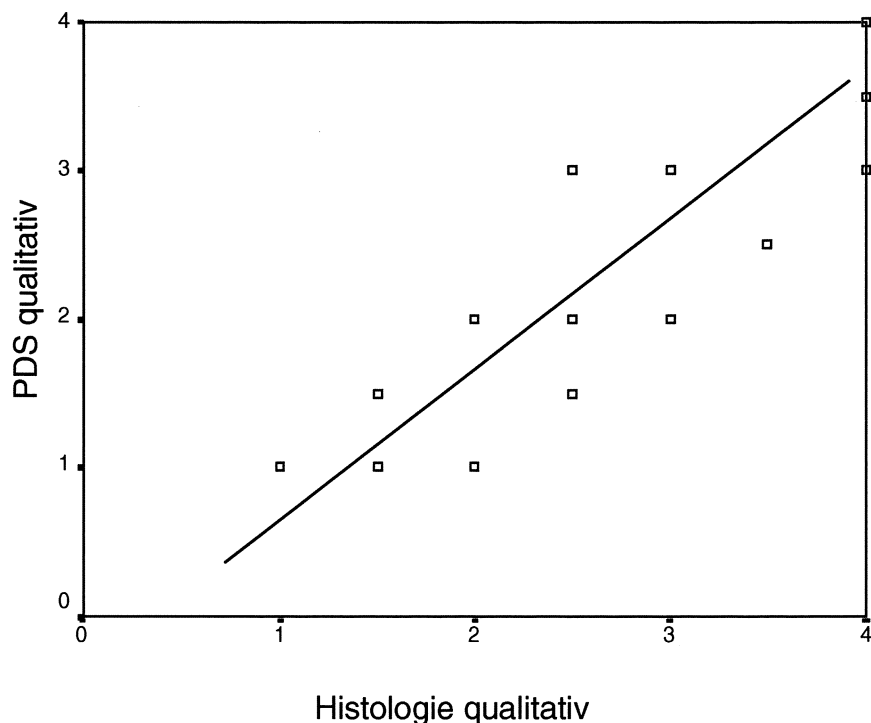
r	Bewertung	Formulierung
$0.0 < r \leq 0.2$	sehr gering	Es besteht ein sehr geringer linearer Zusammenhang zwischen den Variablen X und Y.
$0.2 < r \leq 0.5$	gering	... geringer ...
$0.5 < r \leq 0.7$	mittel	... mittelgroßer ...
$0.7 < r \leq 0.9$	hoch	... hoher ...
$0.9 < r \leq 1.0$	sehr hoch	... sehr hoher...

4 Ergebnisse

Die Patientencharakteristika, die Ultraschallergebnisse einschließlich der Power-Doppler-Sonographie, Gelenkerguss, die Dicke der Synovialmembran sowie die histologischen Befunde sind in den Tabellen 4 und 5 dargestellt.

Zwischen den qualitativen Ergebnissen der Ultraschalluntersucher und denen des Pathologen zur Vaskularisation wurde eine enge Korrelation gefunden, sie beträgt 0,89 (Spearman-Rho, $p < 0.01$; siehe Abb.4).

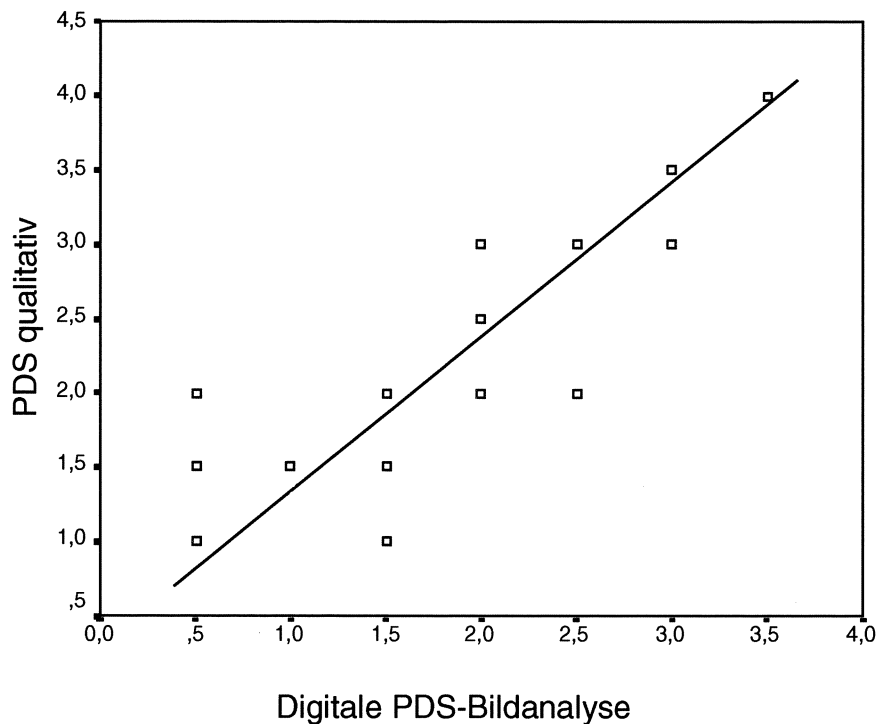
Abb. 4 Korrelation von qualitativer Bewertung des Blutflusses bei PDS und Vaskularisierung im Gewebeschnitt (Spearman-Rho 0,89, $p < 0,01$)



Die visuelle Bewertung der Vaskularisierung, die auf den PDS-Bildern und den Gewebeschnitten basiert, wurde mit den Ergebnissen der digitalen

Bildverarbeitung unter Verwendung des Spearman-Rang-Tests verglichen. Die Korrelation zwischen digitalen und visuellen Interpretationen der PDS war 0,89 (Spearman-Rho, $p < 0.01$; siehe Abb. 5)

Abb.5 Vergleich der visuellen Interpretation der PDS und der digitalen Bildanalyse (Spearman-Rho 0,89, $p < 0,01$)



Die Korrelation der visuellen und der digitalen Analyse der Immunhistochemie (Faktor VIII) war 0,88 (Spearman-Rho, $p < 0.01$, siehe Abb. 6). Beide Werte bekräftigen die Reliabilität der visuellen Bewertungen der Gewebeschnitte und der PDS-Bilder durch die Untersucher.

Abb. 6 Korrelation zwischen der visuellen und der digitalen Analyse der Faktor-VIII-gefärbten Gewebeschnitte (Spearman-Rho 0,88, $p < 0,01$)

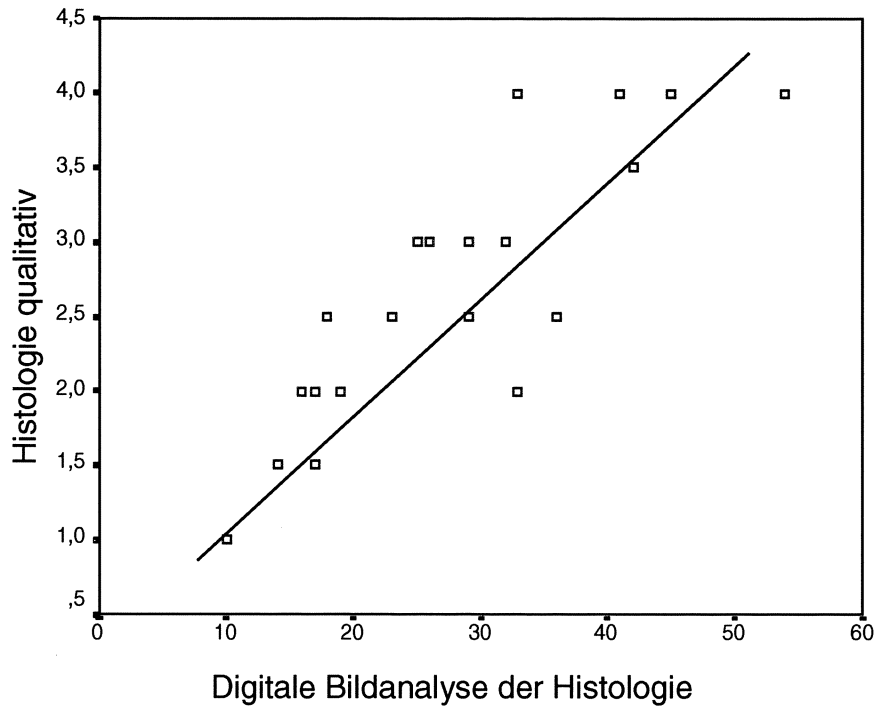
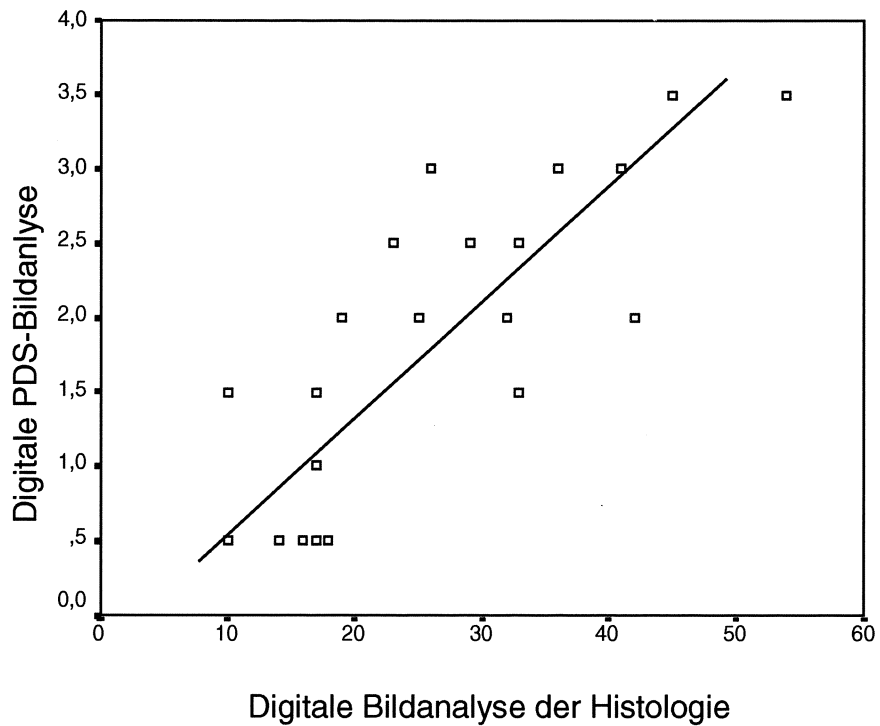


Abb. 7 Korrelation zwischen der digitalen Analyse der PDS und der digitalen Analyse der Faktor-VIII-gefärbten Gewebeschnitte (Pearson-Korrelation 0,81, $p < 0,01$)



Die Pearson-Korrelation zwischen der digitalen Analyse der PDS-Bilder und der digitalen Analyse der Faktor-VIII-gefärbten Gewebeschnitte war 0,81 ($p < 0.01$, siehe Abb. 7).

Es wurde eine Korrelation zwischen der Dicke der Synovialmembran und dem PDS-Signal gefunden (Spearman-Rho 0.69, $p < 0.01$).

Spearman-Rho für die Dicke der Synovialmembran und die Vaskularisierung in den Gewebeschnitten war 0,64 ($p < 0.01$).

Es gab keine Korrelation zwischen Synovialproliferation und Erguss (Spearman-Rho 0.223, $P = 0.31$).

Ein signifikanter Anstieg des PDS-Signals bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde sowohl in der numerischen PDS-Einstufung ($p < 0.01$) als auch in der qualitativen Klassifizierung ($p < 0.01$) gefunden.

Digitale ($p < 0.01$) und visuelle ($p < 0.01$) Analyse der Immunhistochemie zeigten einen höheren Grad der Vaskularisierung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ($p < 0.01$).

Ergüsse wurden in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede gefunden.

Tabelle 4. Patientencharakteristika, PDS- und histologische Kniegelenkparameter

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Seite	Klinische Diagnose	Histologische Nummer	SA	PDS Nummer	qualitative Einstufung			Proliferation der Synovialmembran
									der Histologie der PDS	des Ergusses	der Synovialmembran	
1	D.I.	W	59	L	RA	36	12	3,0	2-3	3	2	4
2	M.W.	M	80	L	A	25	14	2,0	3	2	2	2
3	B.E.	W	70	R	RA	29	18	2,5	2-3	2	3	2
4	Z.A.	W	29	R	RA	32	11	2,0	3	3	3	3
5	M.L.	W	66	R	RA	41	12	3,0	4	3	3	3
6	F.A.	M	76	R	A	17	7	1,5	1-2	1-2	3	1
7	M.M.	W	78	R	RA	29	11	2,5	3	3	2	3
8	A.S.	M	75	R	A	14	9	0,5	1-2	1	3	1
9	B.E.	M	60	R	A	10	8	0,5	1	1	2	2
10	B.P.	W	78	R	A	16	10	0,5	2	1	1	1
11	G.R.	W	66	L	A	10	3	1,5	1	1	2	2
12	S.E.	W	52	R	A	23	9	2,5	2-3	2	1	1
13	H.M.	W	76	R	RA	41	11	3,0	4	3-4	4	4

Fortsetzung Tabelle 4. Patientencharakteristika, PDS- und histologische Kniegelenksparemeter

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Seite	Klinische Diagnose	Histologische Nummer	SA	PDS Nummer	qualitative Einstufung der Histologie	qualitative Einstufung der PDS	qualitative Einstufung des Ergusses	Proliferation der Synovialmembran
14	B.M.	W	75	R	A	17	10	0,5	2	2	3	1
15	N.L.	M	86	R	RA	33	14	2,5	4	3	3	3
16	H.M.	W	77	L	A	18	13	0,5	2-3	1-2	1	2
17	L.E.	W	65	L	A	17	6	1,0	1-2	1-2	1	2
18	K.H.	W	79	L	A	26	18	3,0	3	3	3	1
19	R.E.	W	76	R	A	33	21	1,5	2	2	2	1
20	S.H.	W	69	R	RA	45	12	3,5	4	4	3	4
21	S.M.	W	81	L	RA	42	22	2,0	3-4	2-3	2	2
22	S.T.	W	56	R	RA	54	26	3,5	4	4	2	3
23	R.L.	M	78	R	A	19	12	2,0	2	2	3	2

Legende: M: männlich, W: weiblich, RA: rheumatoide Arthritis, A: Arthrose, L: links, R: rechts, PDS: Power-Doppler-Sonographie , SA: Standardabweichung

Tabelle 5. Patientencharakteristika und Medikation.

Nr.	Name	Klinische nose	Diag- ACR- rien ¹	Krite- Krankheits- dauer ²	C reaktives Protein ³	Pro- Blutdruck ⁴	Puls ⁴	Kardioaktive und Antiinflammatorische Medikation
1	D.I.	RA	6	12	3.5	155/75	66	NSAR, MTX
2	M.W.	A	-	15	0.1	140/85	75	NSAR
3	B.E.	RA	5	25	2.7	160/80	70	NSAR, MTX, Kortikosteroide, Azulfidine
4	Z.A.	RA	4	5	1.9	140/80	68	NSAR, MTX
5	M.L.	RA	5	23	1.0	140/80	82	NSAR
6	F.A.	A	-	8	0.0	160/100	78	NSAR, ISDN
7	M.M.	RA	5	14	0.7	140/60	80	NSAR
8	A.S.	A	-	5	0.3	140/90	80	NSAR
9	B.E.	A	-	7	1.1	160/90	85	NSAR
10	B.P.	A	-	27	0.7	170/100	88	NSAR, ACE-Inhibitor
11	G.R.	A	-	9	0.6	160/90	60	NSAR, ACE-Inhibitor
12	S.E.	A	-	4	1.4	145/90	76	NSAR
13	H.M.	RA	6	11	5.8	150/80	79	NSAR, MTX, Kortikosteroide
14	B.M.	A	-	16	0.5	140/70	84	ISDN
15	N.L.	RA	7	31	2.4	175/90	78	NSAR, Calcium-Anatagonist

Fortsetzung Tabelle 5. Patientencharakteristika und Medikation.

Nr.	Name	Klinische nose	Diag- ACR- rien ¹	Krite- Krankheits- dauer ²	C reaktives Pro- tein ³	Blutdruck ⁴	Puls ⁴	Kardioaktive und Antiinflammatorische Medikation
16	H.M.	A	-	3	0.6	125/80	80	Paracetamol, ACE-Inhibitor
17	L.E.	A	-	15	1.4	140/60	68	Keine Medikation
18	K.H.	A	-	9	0.0	160/90	76	ACE-Inhibitor
19	R.E.	A	-	8	2.0	160/100	80	NSAR, ACE-Inhibitor
20	S.H.	RA	5	22	1.2	135/80	74	NSAR, ACE-Inhibitor
21	S.M.	RA	6	13	1.6	140/60	64	NSAR, ACE-Inhibitor
22	S.T.	RA	5	17	1.7	120/70	76	NSAR, MTX, Kortikosteroide
23	R.L.	A	-	15	0.0	150/80	78	ACE-Inhibitor

Legende: 1) Erfüllte ACR-Kriterien gemäß Arnett et al. 1988 , 2) Krankheitsdauer in Jahren

3) C reaktives Protein [mg/dl] am Tag der PDS, 4) Blutdruck und Puls 10 min vor Power-Doppler-Sonographie

A = Arthrose, RA = rheumatoide Arthritis

5 Diskussion

Die synoviale Proliferation ist das Fundamentalereignis bei rheumatoiden Gelenkveränderungen [Combe, 1998]. Das Wachstum von fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten und die Metalloproteinaseproduktion dieser Zellen tragen in Verbindung mit hypervaskularisierten Geweben, die fibroplastische Elemente enthalten, zur Knorpel- und Knochendestruktion bei [Fassbender, 1998; Sarkissian, 1999]. Ein entzündlich verändertes Gelenk, wie beispielsweise bei der rheumatoiden Arthritis, erfordert meist eine spezifische Behandlung mit Medikamenten, lokalen Kortikosteroidinjektionen, Radionuklidsynoviorthese oder der Synovektomie. Die Visualisierung von entzündlichem Gewebe ist deshalb ein bedeutendes Element für die Diagnose und die Verlaufskontrolle der rheumatoiden Arthritis.

Die Visualisierung des Synovialgewebes und der synovialen Vaskularisierung ist derzeit von der Magnetresonanztomographie dominiert. Die Fähigkeit der MRT zwischen Erguss und Synovialisproliferation zu differenzieren wurde durch die Einführung der intravenösen paramagnetischen Kontrastmittel deutlich verbessert [Adams, 1991; Beckmann, 1996; Carpenter, 1994, 1995; König, 1990; Murray, 1996; Veale, 1999].

Van Dijke et al. [van Dijke, 1999] demonstrierten eine Technik zur Messung von abnormen Kapillarpermeabilitäten im Synovialgewebe in arthritischen Rattenkniegelenken. Sie verwendeten hierzu die Technik der dynamischen Magnetresonanztomographie in Verbindung mit einem intravenös verabreichten gadoliniumbasierten Kontrastmittel. Die in ihrer Studie mittels MRT gefundenen Charakteristika der Gewebestruktur korrelierten positiv mit der Histologie.

O'Byrne et al. [O'Byrne, 1993] verglichen MRT und Histologie an einem Kaninchen als Modell für Arthrose und Immunarthritits. Sie berichteten, dass die MRT zur Beobachtung der Effekte einer medikamentösen Therapie synovialer Entzündungen und von Knorpelschäden an Kaninchenknien geeignet ist.

Die zeitabhängige Anreicherung des Kontrastmittels in der Synovialis kann die Sensitivität der Magnetresonanztomographie reduzieren [Koenig, 1990]. Daher ist für die detaillierte Einschätzung der Krankheitsprogression aus periodischen Magnetresonanztomographie-Untersuchungen eine präzise Zeitgebung und eine Standardisierung der MRT-Protokolle notwendig [Kursungolu, 1990; Yamato, 1993].

Der Wert der Power-Doppler-Sonographie für die Erkennung von Niedriggeschwindigkeits-Blutfluss auf der Mikrogefäßebene wurde von Newman [Newman, 1994] demonstriert.

Allerdings ist die Aussage der Methode bei Infektionen umstritten. Strouse et al. [Strouse, 1998] fanden nicht immer eine Zunahme des Flusses in Kinderhüften mit septischer Arthritis. Ihre Untersuchungen am Kaninchenmodell [Strouse, 1999] bestätigten diese Ergebnisse. In ihrer Studie waren nur bei 23 der 45 untersuchten Knie in der Power-Doppler-Sonographie eindeutig positiv Flussveränderungen festzustellen. Die Power-Doppler-Sonographie, erfolgte dabei 1 bis 6 Tage nach Einbringung der Keime ins Gelenk. Es lag also im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie kein chronischer Prozess zugrunde, so war die Zeit für eine nachweisbare Gefäßproliferation zu kurz.

Von mehreren Gruppen [Chen, 1996; Fiocco, 1996; Martinoli, 1998; Newman, 1994, 1996, 1997;] wurde bewiesen, dass Ultraschall eine objektive und zuverlässige Technik zur Darstellung des Synovialisgewebes ist. Die konventionelle Ultraschalldarstellung der Synovialisproliferation wurde dabei

mit einer diagnostischen Arthroskopie vor und nach Synovektomie [Fiocco, 1996] verbunden. Es wurde festgestellt, dass Sonographie als objektive Methode zur Kontrolle der Reaktion auf die Therapie von entzündlichen Kniegelenkserkrankungen genutzt werden kann, indem sie signifikante Korrelation zwischen klinischen und sonographischen Befunden fanden.

Silvestri et al. [Silvestri, 1994] benutzten den Farb-Doppler zur Überwachung der Aktivität von rheumatoider Arthritis des Kniegelenkes und fanden Korrelation zwischen dem Ausmaß der Vaskularisierung im Farb-Doppler und klinischen Symptomen.

Ergüsse wurden sowohl bei Patienten mit Arthrose als auch mit rheumatoider Arthritis gefunden, ohne dass es signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen gab. Die Korrelation zwischen der Dicke der Synovialmembran, dem PDS-Signal und der Vaskularisierung in Gewebeschnitten stimmt mit klinischen Erfahrungen überein. Jedoch ist eine dicke Synovialmembran oder ein Erguss nicht notwendigerweise gleichbedeutend mit einer Entzündung. Es gab keine Korrelation zwischen Synovialisproliferation und Erguss. Es ist bekannt, dass Gewebefragmente, Blutthromben oder Fibrin einige Ultraschallcharakteristika einer Synovialisproliferation vortäuschen können [Fiocco, 1996]. Eine eindeutige Zuordnung ist jedoch mit der Power-Doppler-Sonographie möglich.

Nur wenige Untersucher beschäftigten sich bislang mit der Darstellung von Lymphknotenvergrößerungen mit der Power-Doppler-Sonographie zur Dignitätsbestimmung (Giovagnori, Caiazzo u. Avitto, 1997). Drei verschiedene Gefäßtypen (einzelner Gefäßpol, hypertrophischer Gefäßstiel, hauptsächlich periphere Vaskularisation) bei chronisch entzündlich, akut entzündlich und metastatisch veränderten Lymphknoten konnten signifikant unterschieden werden.

Die PDS reflektiert die Bewegung der Blutzellen in den Gefäßen. Dies bedeutet nicht immer eine Erhöhung der Vaskularisierung oder eine Hyperämie des Synoviums. Das ist immer noch ein Problem bei der Interpretation der PDS-Bilder [Cardinal, 1996].

Die PDS wird von folgenden Faktoren beeinflusst:

- dem Untersucher, der die PDS durchführt und bewertet,
- dem Ultraschallgerät, seiner Einstellungen und akustischen Bedingungen zur Bilderstellung und die Fähigkeit der Bild- und Signalprozessierung. Diese unterliegt bei der Power-Doppler-Sonographie besonderen Bedingungen. Es wird ein Autokorrelationsmodul benötigt, dieses beinhaltet eine Softwarekomponente, die eine besondere Signalverarbeitung durchführt (Autokorrelation).

Die Power-Doppler-Sonographie sollte zusätzlich zur sonographischen Beurteilung von arthritischen Gelenken durchgeführt werden. Die PDS hilft bei der Bestimmung ob in der zu untersuchenden Region im Vergleich zu anderen Geweben eine verstärkte Durchblutung vorliegt [Martinoli, 1997]. Diese Information kann bedeutend bei der Differenzierung von hypervaskularisiertem und fibrösem Pannus sein.

Der Wert der Power-Doppler-Sonographie für die Einschätzung der therapeutischen Reaktion auf die Behandlung von Synovialitiden im Kniegelenk wurde von Newman [Newman, 1996] gezeigt, als er über eine qualitative Abnahme der synovialen Durchblutung nach intraartikulärer Gabe von Steroiden berichtete.

Die vorliegende Studie ist die erste, welche die Power-Doppler-Sonographie mit histologischen Befunden des Synovialisgewebes vergleicht. Die beste Korrelation wurde gefunden, wenn eine Skala von 1 bis 4 sowohl vom So-

nographeur zur Einstufung des PDS-Signals als auch vom Pathologen zur Einschätzung des Grades der Vaskularisierung angewandt wurde. Insbesondere diese Festlegung unterstützt den Wert dieser Methode für die klinische Praxis, indem die Vaskularisierung auf Basis der Power-Doppler-Bilder qualitativ bestimmt wird. Von besonderem Interesse war, Erkenntnisse und Ergebnisse zu gewinnen, die für den klinischen Alltag relevant und anwendbar sind. Deshalb wurde eine klare und möglichst eindeutige Beschreibung der zu begutachtenden Kriterien gewählt.

Obwohl angenommen wird, dass die Digitalisierung der Bilder und die Analyse der Blutgefäße und des PDS-Signals sehr akkurat sind, kann diese Methode von technischen Artefakten beeinflusst werden. Eine hohe Anzahl an Fettzellen mit stark gefärbten Zellmembranen kann den Segmentationsalgorithmen der Bildanalysesoftware eine hohe Vaskularisierung vortäuschen.

Neben den technischen Abwägungen sind die Kosten von Untersuchungen in unserem Gesundheitssystem von zunehmender Bedeutung. Die Ergebnisse zeigen, dass die Power-Doppler-Sonographie ein außerordentlich zuverlässiges Mittel zur Auswertung und objektiven Beurteilung der Synovialisperfusion ist. Die Power-Doppler-Sonographie stellt eine gut erreichbare, leicht zu handhabende und kosteneffiziente Alternative zur dynamischen MRT mit gadoliniumbasiertem Kontrastmittel dar.

In Zukunft werden möglicherweise Ultraschallkontrastmittel und verbesserte Bilddarstellung die Aussagekraft der Power-Doppler-Sonographie noch erhöhen.

6 Schlussfolgerung

Die Power-Doppler-Sonographie bietet eine zuverlässige und genaue Methode mit hoher Aussagekraft und Spezifität zur Visualisierung des Blutflusses im Synovialgewebe. Dies war bisher mit keiner anderen Ultraschalltechnik in dieser Art und Qualität möglich. Die hochsignifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der Power-Doppler-Sonographie und den histologischen Befunden unterstützt den Wert dieser Technik. Da die Sonographie ein leicht handhabbares, sicheres, kosteneffizientes und nichtinvasives Verfahren ist, das mittlerweile in den meisten rheumatologischen Abteilungen zur Verfügung steht, wird die Power-Doppler-Sonographie auch weiterhin bei Diagnostik und Verlaufskontrolle von Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems eine bedeutende Rolle spielen.

Moderne Farb-Doppler-Ultraschallgeräte haben heute das Potential zum Power-Doppler-Sonographiegerät aufgerüstet zu werden, sofern sie über ein Autokorrelationsmodul verfügen [Kollmann, 1998], was eine rasche Verbreitung und Akzeptanzzunahme dieser Technik zur Folge haben könnte.

Medizinische Aspekte der Bildverarbeitung in der Medizin

	Röntgen	CT	MR	US
Psychische Bel.	gering	mittel	hoch	gering
Physische Bel.	hoch	hoch	gering	gering
Invasiv	nein	nein	nein	nein
Untersuchungsdauer (min.)	10	25	25	10
Kosten je Untersuchung in DM	ca. 30	ca. 200	ca. 300	ca. 20

Abb. 8 Vergleich von medizinischen Bilderzeugungstechniken [<http://www.intu.clausthal.de>].

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war die vergleichende Betrachtung der Darstellung der Synovialitis des Kniegelenkes mittels Power-Doppler-Sonographie und dem histologischen Befund. Die Studie untersuchte, inwieweit die power-doppler-sonographische Untersuchung der Synovialmembran des Kniegelenkes mit dem histologischen Befund korreliert.

Dazu wurden 23 Patienten, 6 Männer und 17 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren (29 bis 86) jeweils vor geplanter Kniearthroplastik oder arthroskopischen Synovektomie mittels PDS untersucht. Während der orthopädischen Operation in der Orthopädischen Universitätsklinik „König-Ludwig-Haus“ der Universität Würzburg wurden Synovialgewebeproben vom suprapatellaren Recessus entnommen.

Im Power-Doppler-Modus wurde der Blutfluss im Bereich der Synovialmembran beurteilt. Die Stärke des Power-Doppler-Signals wurde semiquantitativ auf einer Skala von 1 bis 4 eingeteilt (1 = normale oder minimale Gewebepерfusion, 2 = leichte Hyperämie, 3 = mittelmäßige Hyperämie, 4 = deutliche Hyperämie).

Die Vaskularisierung der entnommenen Synovialmembran wurde an HE- und Faktor VIII-gefärbtem Gewebe mikroskopisch bestimmt, digital ausgewertet und in die Grade 1 bis 4 eingeteilt (1 = normale oder minimale Vaskularisierung, 2 = leichte Hyperämie, 3 = mittelmäßige Hyperämie, 4 = deutliche Hyperämie).

Die Korrelation zwischen den PDS-Ergebnissen und denen der Histologie wurde unter Verwendung des Spearman-Rang-Korrelations-Tests analysiert. Zwischen den qualitativen Ergebnissen der Ultraschalluntersucher und denen des Pathologen zur Vaskularisation wurde eine enge Korrelation gefunden, sie beträgt 0,89 (Spearman-Rho, $p < 0.01$).

Die Pearson-Korrelation zwischen der digitalen Analyse der PDS-Bilder und der digitalen Analyse der Faktor-VIII-gefärbten Gewebeschnitte war 0,81 ($p < 0.01$).

Die visuelle Bewertung der Vaskularisierung, die auf den PDS-Bildern und den Gewebeschnitten basiert, wurde mit den Ergebnissen der digitalen Bildverarbeitung unter Verwendung des Spearman-Rang-Tests verglichen. Die Korrelation zwischen digitalen und visuellen Interpretationen der PDS war 0,89 (Spearman-Rho, $p < 0.01$).

Die Korrelation der visuellen und der digitalen Analyse der Immunhistochemie (Faktor VIII) war 0,88 (Spearman-Rho, $p < 0.01$).

Mit dieser Arbeit wurde bewiesen, dass die Power-Doppler-Sonographie eine zuverlässige diagnostische Methode zur qualitativen Einteilung der Vaskularisierung im Synovialgewebe ist. Sie bietet in der klinischen Praxis weiteres Potential für die Untersuchung der hypertrophen Synovialis und des muskuloskelettalen Systems.

8 Abkürzungsverzeichnis

A	Arthrose
Abb.	Abbildung
A.D.	Aqua destilata
AOM	Area of Measurement
AOC	Area of Calibration
ARA	American Rheumatism Association
BMP	Bitmap
dB	Dezibel
f	Frequenz
HE	Hämatoxilin-Eosin
Hz	Hertz
kD	Kilodalton
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MHz	Megahertz
PDS	Power-Doppler-Sonographie
RGB	Rot Gelb Blau
RA	rheumatoide Arthritis
SA	Standardabweichung
t	Zeit

9 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1** Codierung der B-Mode-Sonographie (oben), des Signals der Farb-Doppler-Sonographie (mitte) und der Power-Doppler-Sonographie (unten)
- Abb. 2** Vergleichende Darstellung von Bild und Prinzip der Farb-Doppler-Sonographie (li.) und der Power-Doppler-Sonographie (re.).
- Abb 3.** Power-Doppler-Sonographie der Synovialmembran des Knies am oberen Recessus
- Abb. 4** Korrelation von qualitativer Bewertung des Blutflusses bei PDS und Vaskularisierung im Gewebeschnitt (Spearman-Rho 0,89, $p < 0,01$)
- Abb.5** Vergleich der visuellen Interpretation der PDS und der digitalen Bildanalyse (Spearman-Rho 0,89, $p < 0,01$)
- Abb. 6** Korrelation zwischen der visuellen und der digitalen Analyse der Faktor-VIII-gefärbten Gewebeschnitte (Spearman-Rho 0,88, $p < 0,01$)
- Abb. 7** Korrelation zwischen der digitalen Analyse der PDS und der digitalen Analyse der Faktor-VIII-gefärbten Gewebeschnitte (Pearson-Korrelation 0,81, $p < 0,01$)
- Abb. 8** Vergleich von medizinischen Bilderzeugungstechniken

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Besondere Kennzeichen der verschiedenen Grade der Vaskularisierung in gefrorenen Schnitten in HE-Färbung, immunhistochemischer Faktor-VIII-Färbung und den korrespondierenden Power-Doppler-Sonographie-Abbildungen

Tabelle 2: Quantifizierung der rot-gelb-farbigen Pixel (R>G>B und B nahe Null)

Tabelle 3. Abhängig vom Betrag des empirischen Korrelationskoeffizienten r sind folgende Aussagen üblich

Tabelle 4. Patientencharakteristika, PDS- und histologische Kniegelenksparameter

Tabelle 5. Patientencharakteristika und Medikation

11 Literaturverzeichnis

1. Adam G, Dammer M, Bohndorf K, Christoph R, Fenke F, Gunther RW: Rheumatoid arthritis of the knee: value of gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 156:125-129, 1991
2. Adler RS, Rubin JM, Fowlkes JB, Carson PL, Pallister JE: Ultrasonic estimation of tissue perfusion: a stochastic approach. *Ultrasound Med Biol* 21:493-500, 1995
3. Antonic-J; Rakar-S: Colour and pulsed Doppler US and tumour marker CA 125 in differentiation between benign and malignant ovarian masses. *Anticancer-Res.* 1995 Jul-Aug; 15(4): 1527-32
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries FJ, Cooper NS, Haley LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger JG, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GH: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-324, 1988
5. Beckmann N, Bruttel K, Schuurman H, Mir A: Effects of Sandimmune neoral on collagen-induced arthritis in DA rats: characterization by high resolution three-dimensional magnetic resonance imaging and by histology. *J Magn Reson* 131:8-16, 1998
6. Bredahl WH, Newman JS, Taljanovic MS, Adler RS: Power Doppler sonography in the assessment of musculoskeletal fluid collections. *AJR Am J Roentgenol* 166:1443-1446, 1996

7. Breidahl WH, Stafford Johnson DB, Newman JS, Adler RS: Power Doppler sonography in tenosynovitis: significance of the peritendinous hypoechoic rim. *J Ultrasound Med* 17:103-107, 1998
8. Bude RO, Rubin JM: Power Doppler sonography [editorial; comment] [see comments]. *Radiology* 200:21-23, 1996
9. Cardinal E, Lafortune M, Burns P: Power Doppler US in synovitis: reality or artifact? [letter; comment]. *Radiology* 200:868-869, 1996
10. Carpenter TA, Everett JR, Hall LD, Harper GP, Hodgson RJ, James MF: Visualisation of subchondral erosion in rat monoarticular arthritis by magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 24:341-349, 1995
11. Carpenter TA, Everett JR, Hall LD, Harper GP, Hodgson RJ, James MF, Watson PJ: High-resolution magnetic resonance imaging of arthritic pathology in the rat knee. *Skeletal Radiol* 23:429-437, 1994
12. Caruso-A; Caforio-L; Testa-AC; Ciampelli-M; Benedetti-Panici-P; Caruana-P; Marana-R; Mancuso-S: Usefulness of color Doppler in the differential diagnosis of adnexal masses. *Minerva-Ginecol.* 1998 Jul-Aug; 50(7-8): 285-90
13. Chen JF, Fowlkes JB, Carson PL, Rubin JM, Adler RS: Autocorrelation of integrated power Doppler signals and its application. *Ultrasound Med Biol* 22:1053-1057, 1996
14. Cheng-FY; Tsui-WM; Yeung-WT; Ip-LS; Ng-CS: Intravascular lymphomatosis: a case presenting with encephalomyelitis and reactive haemophagocytic syndrome diagnosed by renal biopsy. *Histopathology.* 1997 Dec; 31(6): 552-4

15. Combe B: [Inflammation and joint destruction during rheumatoid polyarthritis: what relation?]. *Presse Med* 27:481-483, 1998
16. Derchi LE, Martinoli C, Solbiati L, Rizzatto G: [Power Doppler: physical and constructive principles and comparison with Doppler color]. *Radiol Med Torino* 93:329-335, 1997
17. Derchi-LE; Martinoli-C; Solbiati-L; Rizzatto-G: Power Doppler: physical and constructive principles and comparison with Doppler color. *Radiol-Med-Torino*. 1997 Apr; 93(4): 329-35
18. Edwards-JC; Leigh-RD; Cambridge-G: Expression of molecules involved in B lymphocyte survival and differentiation by synovial fibroblasts. *Clin-Exp-Immunol*. 1997 Jun; 108(3): 407-14
19. El-Gabalawy-H: Video analysis of cytokine and cell adhesion molecule staining. *J-Rheumatol*. 1998 Sep; 25(9): 1860-1
20. Elsner F; Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows, <http://www.rz.uni-osnabrueck.de/Dokumentation>
21. Eriksson R, Persson HW, Dymling SO, Lindstrom K: Evaluation of Doppler ultrasound for blood perfusion measurements. *Ultrasound Med Biol* 17:445-452, 1991
22. Fassbender HG: What destroys the joint in rheumatoid arthritis? [see comments]. *Arch Orthop Trauma Surg* 117:2-7, 1998
23. Ferrari-AJ; Rothfuss-S; Schumacher-HR Jr: Dialysis arthropathy: identification and evaluation of a subset of patients with unexplained inflammatory effusions. : *J-Rheumatol*. 1997 Sep; 24(9): 1780-6

24. Fiocco U, Cozzi L, Rubaltelli L, Rigon C, De Candia A, Tregnaghi A, Gallo C, Favaro MA, Chieco Bianchi F, Baldovin M, Todesco S: Long-term sonographic follow-up of rheumatoid and psoriatic proliferative knee joint synovitis. *Br J Rheumatol* 35:155-163, 1996
25. Fiocco-U; Cozzi-L; Rigon-C; Chieco-Bianchi-F; Baldovin-M; Cassisi-GA; Gallo-C; Doria-A; Favaro-MA; Piccoli-A; de-Candia-A; Rubaltelli-L; Todesco-S: Arthroscopic synovectomy in rheumatoid and psoriatic knee joint synovitis: long-term outcome. *Br-J-Rheumatol.* 1996 May; 35(5): 463-70
26. Flais-S; Lassau-N; Leclere-J: Tumor vascularization: contribution of Doppler ultrasonography. *J-Radiol.* 1996 Dec; 77(12): 1207-12
27. Gorog-P: Modified low density lipoprotein is a potent stimulus for smooth muscle cell outgrowth from rat aortic explant in vitro. *Atherosclerosis.* 1997 Feb 28; 129(1): 1-7
28. Hammer M, Mielke H, Wagener P, Schwarzrock R, Giebel G: Sonography and NMR imaging in rheumatoid gonarthrosis. *Scand J Rheumatol* 15:157-164, 1986
29. Harms H, Aus HM: Tissue image segmentation with multicolor, multifocal algorithms. In: *Nato ASI series Vol F30. Pattern Recognition Theory and Applications.* Ed.: Devijver PA, Kittler J. Springer, Berlin, 519-528, 1987
30. <http://www.aeiou.at/aeiou.stamp.1992.920327d>
31. <http://www.shim.org/rheumatology/1987rat5.html#footnote>

32. Helenon-O; Correas-JM; Chabriaais-J; Boyer-JC; Melki-P; Moreau-JF: Renal vascular Doppler imaging: clinical benefits of power mode. *Radio-graphics*. 1998 Nov-Dec; 18(6): 1441-54; discussion 1455-7
33. Jain SP, Fan PH, Philpot EF, Nanda NC, Aggarwal KK, Moos S, Yoganathan AP: Influence of various instrument settings on the flow information derived from the power mode. *Ultrasound Med Biol* 17:49-54, 1991
34. Kainberger F, Czerny C, Trattinig S, Lack W, Machold K, Graninger W: [MRI und Ultraschall in der Rheumatologie]. *Radiologe* 36:609-616, 1996
35. Kollmann C, Turetschek K, Mostbeck G: Amplitude-coded colour Doppler sonography: physical principles and technique. *Eur Radiol* 8:649-656, 1998
36. König H, Sieper J, Wolf KJ: [Dynamic magnetic resonance imaging in the differentiation of inflammatory joint lesions]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 153:1-5, 1990
37. König H, Sieper J, Wolf KJ: Rheumatoid arthritis: evaluation of hyper-vascular and fibrous pannus with dynamic MR imaging enhanced with Gd-DTPA. *Radiology* 176:473-477, 1990
38. König-A; Krenn-V; Gillitzer-R; Glockner-J; Janssen-E; Gohlke-F; Eulert-J; Müller-Hermelink-HK: Inflammatory infiltrate and interleukin-8 expression in the synovium of psoriatic arthritis--an immunohistochemical and mRNA analysis. *Rheumatol-Int*. 1997; 17(4): 159-68
39. Kraan-MC; Versendaal-H; Jonker-M; Bresnihan-B; Post-WJ; 't-Hart-BA; Breedveld-FC; Tak-PP: Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis-Rheum*. 1998 Aug; 41(8): 1481-8

40. Krenn-V; Schalhorn-N; Greiner-A; Molitoris-R; König-A; Gohlke-F; Müller-Hermelink-HK: Immunohistochemical analysis of proliferating and antigen-presenting cells in rheumatoid synovial tissue. *Rheumatol-Int.* 1996; 15(6): 239-47
41. Krenn-V; Schedel-J; Doring-A; Huppertz-HI; Gohlke-F; Tony-HP; Vollmers-HP; Müller-Hermelink-HK: Endothelial cells are the major source of sICAM-1 in rheumatoid synovial tissue. *Rheumatol-Int.* 17(1): 17-27, 1997;
42. Kroger-K; Rudofsky-G: Duplex sonography of vascularization of venous thrombosis. *Int-Angiol. Jun;* 17(2): 103-7, 1998
43. Kursunoglu Brahme S, Riccio T, Weisman MH, Resnick D, Zvaifler N, Sanders ME, Fix C: Rheumatoid knee: role of gadopentetate-enhanced MR imaging. *Radiology* 176:831-835, 1990
44. Lang, H. *Farbmetrik und Farbfernsehen.* , Oldenbourg, München-Wien 1978
45. MacSweeney JE, Cosgrove DO, Arenson J: Colour Doppler energy (power) mode ultrasound. *Clin Radiol* 51:387-390, 1996
46. Martinoli C, Derchi LE, Rizzatto G, Solbiati L: Power Doppler sonography: general principles, clinical applications, and future prospects. *Eur Radiol* 8:1224-1235, 1998
47. Martinoli C, Derchi LE: Gain setting in power Doppler US. *Radiology* 202:284-285, 1997

48. Martinoli C, Pretolesi F, Crespi G, Bianchi S, Gandolfo N, Valle M, Derchi LE: Power Doppler sonography: clinical applications. Eur J Radiol 27 Suppl 2:S133-40, 1998
49. Martinoli-C; Bertolotto-M; Crespi-G; Pretolesi-F; Valle-M; Derchi-LE: Duplex Doppler analysis of interlobular arteries in transplanted kidneys. Eur-Radiol.; 8(5): 765-9, 1998
50. Martinoli-C; Cittadini-G; Gandolfo-N; Crespi-G; De-Caro-G; Derchi-LE: Superior vena cava stents: Doppler US of the internal mammary veins to detect collateral flow--preliminary observations. Radiology. Sep; 204(3): 865-70, 1997
51. Martinoli-C; Crespi-G; Pretolesi-F; Derchi-LE: Contrast media in ultrasonography. Transplanted kidney. Radiol-Med-Torino. May; 95(5 Suppl 1): 67-70, 1998
52. Martinoli-C; Pretolesi-F; Crespi-G; Bianchi-S; Gandolfo-N; Valle-M; Derchi-LE: Power Doppler sonography: clinical applications. Eur-J-Radiol. May; 27 Suppl 2: S133-40, 1998
53. McDougall JJ, Elenko RD, Bray RC: Cholinergic vasoregulation in normal and adjuvant monoarthritic rat knee joints. J Auton Nerv Syst 72:55-60, 1998
54. Muller-HR; Zweifel-HJ: Neuere Entwicklungen auf dem Gebiete der Dopplersonographie. Ultraschall-Med. 1997 Jun; 18(3): 99-100
55. Murphy KJ, Rubin JM: Power Doppler: it's a good thing. Semin Ultrasound CT MR 18:13-21, 1997

56. Murray JG, Ridley NT, Mitchell N, Rooney M: Juvenile chronic arthritis of the hip: Value of contrast-enhanced MR imaging. Clin Radiol 51:99-102, 1996
57. Newman JS, Adler RS, Bude RO, Rubin JM: Detection of soft-tissue hyperemia: value of power Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol 163:385-389, 1994
58. Newman JS, Adler RS, Rubin JM: Power Doppler sonography: use in measuring alterations in muscle blood volume after exercise. AJR Am J Roentgenol 168:1525-1530, 1997
59. Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, Adler RS: Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response-preliminary observations. Radiology 198:582-584, 1996
60. Niethard-FU; Pfeil-J: Orthopädie. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Hippokrates Verlag Stuttgart, 1992
61. Obermair-A; Kurz-C; Czerwenka-K; Thoma-M; Kaider-A; Wagner-T; Gitsch-G; Sevelde-P: Microvessel density and vessel invasion in lymph-node-negative breast cancer: effect on recurrence-free survival. Int-J-Cancer. 1995 Jul 17; 62(2): 126-31
62. O'Byrne EM, Paul PK, Roberts ED, Blancuzzi V, Wilson D, Goldberg RL, DiPasquale G: Comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and histopathology in rabbit models of osteoarthritis and immune arthritis. Agents Actions 39 Spec No:C157-9, 1993
63. Riccabona-M; Preidler-K; Szolar-D; Schwinger-W; Ring-E; Sorantin-E; Aigner-R: Beurteilung der renalen Vaskularisation mittels amplitudenkodierter Dopplersonographie. Ultraschall-Med. 1997 Dec; 18(6): 244-8

64. Richardson ML, Selby B, Montana MA, Mack LA: Ultrasonography of the knee. *Radiol Clin North Am* 26:63-75, 1988
65. Rubaltelli L, Fiocco U, Cozzi L: Prospective sonographic evaluation of proliferative knee joint synovitis. *J Ultrasound Med* 13:855-862, 1994
66. Rubin JM, Adler RS, Fowlkes JB, Spratt S, Pallister JE, Chen JF, Carson PL: Fractional moving blood volume: estimation with power Doppler US. *Radiology* 197:183-190, 1995
67. Rubin JM, Adler RS. Power Doppler expands standard color capability. *Diagn Imaging* 12:66-69, 1993
68. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS: Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 190:853-856, 1994
69. Rubin JM, Bude RO, Fowlkes JB, Spratt RS, Carson PL, Adler RS: Normalizing fractional moving blood volume estimates with power Doppler US: defining a stable intravascular point with the cumulative power distribution function. *Radiology* 205:757-765, 1997
70. Sachs, L, *Angewandte Statistik*. 7. Aufl. Berlin Heidelberg Springer-Verlag 510-512, 1992
71. Sahn DJ, Instrumentation and physical factors related to visualization of stenotic and regurgitant jets by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 12:1354-1365, 1988

72. Sarkissian M, Lafyatis R: Integrin engagement regulates proliferation and collagenase expression of rheumatoid synovial fibroblasts. *J Immunol* 162:1772-1779, 1999
73. Schmidt-WA; Kraft-HE; Vorpahl-K; Volker-L; Gromnica-Ihle-EJ: Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N-Engl-J-Med.* 1997 Nov 6; 337(19): 1336-42
74. Sebag-G; Pinzuti-V; Argyropoulou-M; Elmaleh-A: Doppler ultrasonography in the study of the vascularization of the femur head in newborn infants. *J-Radiol.* 1997 Apr; 78(4): 289-92
75. Silvestri E, Martinoli C, Onetto F, Neumaier CE, Cimmino MA, Derchi LE: [Evaluation of rheumatoid arthritis of the knee with Doppler color]. *Radiol Med Torino* 88:364-367, 1994
76. Sohn C, Weskott HP: The sensitivity of new color systems in blood-flow diagnosis. The maximum entropy method and angio-color-comparative in vitro flow measurements to determine sensitivity. *Surg Endosc* 11:1040-1044, 1997
77. Steinke-W; Ries-S; Artemis-N; Schwartz-A; Hennerici-M: Power Doppler imaging of carotid artery stenosis. Comparison with color Doppler flow imaging and angiography. *Stroke.* 1997 Oct; 28(10): 1981-7
78. Strouse PJ, DiPietro MA, Teo EL, Doi K, Chrisp CE: Power Doppler evaluation of joint effusions: investigation in a rabbit model. *Pediatr Radiol* 29:617-623, 1999
79. Strouse-PJ; DiPietro-MA; Adler-RS: Pediatric hip effusions: evaluation with power Doppler sonography. *Radiology.* 1998 Mar; 206(3): 731-5

80. Tamura T, Sahn DJ, Krabill K. Low flow velocity sensitivity on color flow mapping Doppler: power mode vs. dynamic range reallocation for display. *J Am Coll Cardiol* 11:98A, 1988
81. Teirlinck CJ, Bezemer RA, Kollmann C, Lubbers J, Hoskins PR, Fish P, Fredeldt KE, Schaarschmidt UG: Development of an example flow test object and comparison of five of these test objects, constructed in various laboratories. *Ultrasonics* 36:653-660, 1998
82. Tittel-A, 1997: Diagnostik vergrößerter Halslymphknoten mit der farbkodierten Dopplersonographie und dem Power-Doppler nativ sowie nach Applikation eines neuen Ultraschallkontrastmittels, 1997
83. Troltsch-M: Farbdoppleruntersuchung bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis und mit einer Sklerodermie. *Z-Rheumatol.* 1994 Jan-Feb; 53(1): 2-6
84. Turetschek K, Kollmann C, Dorffner R, Wunderbaldinger P, Mostbeck G: Amplitude-coded color doppler: clinical applications. *Eur Radiol* 9:115-121, 1999
85. van Dijke CF, Peterfy CG, Brasch RC, Lang P, Roberts TP, Shames D, Kneeland JB, Lu Y, Mann JS, Kapila SD, Genant HK: MR imaging of the arthritic rabbit knee joint using albumin-(Gd-DTPA)₃₀ with correlation to histopathology. *Magn Reson Imaging* 17:237-245, 1999
86. van Holsbeeck M, van Holsbeeck K, Gevers G, Marchal G, van Steen A, Favril A, Gielen J, Dequeker J, Baert A: Staging and follow-up of rheumatoid arthritis of the knee. Comparison of sonography, thermography, and clinical assessment. *J Ultrasound Med* 7:561-566, 1988

87. van-Vugt-RM; van-Dalen-A; Bijlsma-JW: The current role of high-resolution ultrasonography of the hand and wrist in rheumatic diseases. *Clin-Exp-Rheumatol.* 1998 Jul-Aug; 16(4): 454-8
88. Veale DJ, Reece RJ, Parsons W, Radjenovic A, O'Connor PJ, Orgles CS, Berry E, Ridgway JP, Mason U, Boylston AW, Gibbon W, Emery P: Intra-articular primatised anti-CD4: efficacy in resistant rheumatoid knees. A study of combined arthroscopy, magnetic resonance imaging, and histology. *Ann Rheum Dis* 58:342-349, 1999
89. Walsh-DA; Rodway-HA; Claxson-A: Vascular turnover during carrageenan synovitis in the rat. *Lab-Invest.* 1998 Dec; 78(12): 1513-21
90. Weskott HP: Amplitude Doppler US: slow blood flow detection tested with a flow phantom. *Radiology* 202:125-130, 1997
91. Weyand-CM; Goronzy-JJ: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Med-Clin-North-Am.* 1997 Jan; 81(1): 29-55
92. Yamato M, Tamai K, Yamaguchi T, Ohno W: MRI of the knee in rheumatoid arthritis: Gd-DTPA perfusion dynamics. *J Comput Assist Tomogr* 17:781-785, 1993
93. Yang-PY; Wang-CL; Wu-CT; Wang-TG; Hsieh-FJ: Sonography of pigmented villonodular synovitis in the ankle joint. *J-Clin-Ultrasound.* 1998 Mar-Apr; 26(3): 166-70
94. Youssef-PP; Kraan-M; Breedveld-F; Bresnihan-B; Cassidy-N; Cunnane-G; Emery-P; Fitzgerald-O; Kane-D; Lindblad-S; Reece-R; Veale-D; Tak-PP: Quantitative microscopic analysis of inflammation in rheumatoid arthritis synovial membrane samples selected at arthroscopy compared

with samples obtained blindly by needle biopsy. *Arthritis-Rheum.* 1998
Apr; 41(4): 663-9

12 Anlagen

Formular, welches vom Operateur nach der Durchführung der Synovialisbiopsie ausgefüllt wurde.

Synovialis-Biopsie

Datum:1999

Patient:.....

Entnahme an:

- Linkes Kniegelenk, oberer Recessus
- Rechtes Kniegelenk, oberer Recessus
- Linkes Hüftgelenk, ventrale Kapsel
- Rechtes Hüftgelenk, ventrale Kapsel
- Andere:

Entzündung:

- keine
- leicht
- mittel
- stark

Hypertrophie:

- keine
- leicht
- mittel
- stark

Erguss:

- keine
- leicht
- mittel
- stark
- blutig
- serös
- eitrig

Weiteres:

- Pannus
- Synovialom
-

Biopsie zum Einfrieren ans Labor
Ansprechpartner: Dres. Gohlke, Walther
Danke

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde von Mai 1999 bis Februar 2003 unter der Anleitung von Herrn Priv. Doz. Dr. M. Walther an der Orthopädischen Klinik „König-Ludwig-Haus“ der Julius-Maximilian-Universität Würzburg angefertigt.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. M. Walther für die Überlassung des interessanten Themas und für die hervorragende Betreuung der Arbeit. Die Unterstützung bei fachlichen und organisatorischen Problemen und seine immer vorhandene Diskussionsbereitschaft haben zum Gelingen der Arbeit wesentlich beigetragen.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Veit Krenn, der sich bereit erklärt hat, die histologischen Präparate für die digitale Analyse zu sichten und vorzubereiten und mir bei der Erstellung der Analysemodi jederzeit beratend zur Seite stand.

Darüber hinaus möchte ich mich ganz besonders bei Dr. Stephan Radke und Priv. Doz. Dr. M. Walther für die Durchführung der powerdoppler-sonographischen Untersuchungen, bei Priv. Doz. Dr. Frank Gohlke für die intraoperative Entnahme der Biopate, bei Dr. Harry Harms für die digitale Analyse der histologischen Präparate und der digitalisierten Videobilder, bei Frau J. Pfeuffer für die Präparierung und Färbung der Biopate sowie bei Dr. S. Kirschner für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit bedanken. Ich danke allen an dieser Arbeit Beteiligten für die freundschaftliche und immer kollegiale Zusammenarbeit, die bei Problemen stets ein „offenes Ohr“ hatten und mir mit Tipps und praktischen Anleitungen halfen.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Vorname	Trutz-Peter
Nachname	Fährdrich
Anschrift	Krapenbergweg 3b, 01445 Radebeul
Geburtstag	23.03.1970
Geburtsort	Dresden
Eltern	Dres. med Trutz-B. und Ingeborg Fährdrich
Familienstand	verheiratet, 1 Kind

Ausbildung und beruflicher Werdegang

1976-1981	Schüler an der 52. Polytechnischen Oberschule in Dresden
1981-1986	Schüler an der Polytechnischen Oberschule Seifhennersdorf
1986-1988	Ausbildung zum Facharbeiter für Drucktechnik / Buchdruck
1988-1989	Tätigkeit als Facharbeiter für Drucktechnik / Buchdruck in den "Graphischen Werkstätten Zittau-Görlitz / Druckerei Neugersdorf"
1988-1990	Schüler an der Volkshochschule / Abendgymnasium Löbau zur Erlangung des Abiturs mit Abschluss Allgemeine Hochschulreife
1990	Tätigkeit als pflegerische Hilfskraft im geriatrischen und psychiatrischem Pflegeheim Seifhennersdorf
1990-1991	Zivildienst als pflegerische Hilfskraft im geriatrischen und psychiatrischem Pflegeheim Seifhennersdorf
1991-1992	Schüler an der Volkshochschule / Abendgymnasium Löbau zur Erlangung der bundesdeutschen Hochschulreife
1992-1995	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg/ Physikum
1995-2002	Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg/ 1. und 2. und 3.Staatsexamen;

Trutz-Peter Fährndrich
☎ 0351-8401547

Krapenbergweg 3b, 01445 Radebeul
t.-p.faeandrich@t-online.de

2000-2002

Arbeit als Doktorand an der Orthopädischen Universitätsklinik „König-Ludwig-Haus“ der Universität Würzburg, Thema: „Power-Doppler-Sonographische Darstellung der Synovialitis, Validierung der Methode anhand histologischer Untersuchungen“ und Veröffentlichung der Ergebnisse in „Arthritis & Rheumatism“

2002-2003

Tätig als AiP in der Radiologischen Gemeinschaftspraxis Radebeul.

Radebeul, August 2003

