
I. Einleitung und Problemstellung

I.1 Einleitung

Seit mehr als einem halben Jahrhundert wird die Radiosynoviorthese (im nachfolgenden als RSO bezeichnet) zur Behandlung von Gelenkerkrankungen angewendet. In der wissenschaftlichen Literatur sind verschiedene Aspekte dieser Therapieform beschrieben worden. Da es sich um ein interdisziplinäres Gebiet handelt, zieht die RSO die Aufmerksamkeit verschiedener medizinischer Fachrichtungen -Rheumatologie, Orthopädie, Hämatologie und Nuklearmedizin- auf sich.

Der Stellenwert der RSO wird nach wie vor kontrovers diskutiert (30, 75).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkung der RSO zu evaluieren und die bisher veröffentlichten Ergebnisse unseren eigenen Erfahrungen kritisch gegenüberzustellen.

Einen besonderen Schwerpunkt unserer Untersuchung stellt dabei die Effizienz der Methode bei der Behandlung der aktivierten Arthrose (Osteoarthritis) dar. Dieses Problem ist bis jetzt kaum erforscht. Unsere Literaturrecherchen zeigten, dass sich von 319 Publikationen lediglich zwei Arbeiten mit diesem Thema beschäftigen.

Die überwiegende Anzahl der Publikationen weist gute klinische Resultate mit relativ kurzen zeitlichen Verläufen und meist geringen Fallzahlen auf. Dies und die mehr oder weniger vorhandenen methodischen Mängel führen zu statistisch nicht ausreichend verwertbaren Daten und haben damit geringe Aussagekraft .

Der therapeutische Wert der Methode benötigt deshalb aus unserer Sicht eine komplexe und detaillierte Untersuchung.

I.1.1 Zur Geschichte der RSO

Zur Behandlung von entzündlichen Gelenk- und Skeletterkrankungen wurden radioaktive Strahlen seit den vierziger Jahren des 20. Jahrhunderts angewandt (15, 112).

Die Überlegung, dass es sich um systemische Erkrankungen handelt, führte zu Therapieversuchen mit intravenösen und intramuskulären Applikationen von radioaktiven Substanzen (^{224}Ra , mesothorium). Die Versuche zur Evaluierung der Wirkung dieser Therapieformen wurden aber erst später vorgenommen (15).

Aufgrund der großen Bestrahlungsdosen und den damit verbundenen Nebenwirkungen sowie mangelnder Effektivität wurden diese Therapiemethoden und Applikationsformen bald fast vollständig aufgegeben. In jüngster Zeit wird erneut über gute Ergebnisse bei der parenteralen Applikation von $^{224}\text{Radium}$ bei M. Bechterev berichtet ($^{224}\text{SpondylAT}^{\circledR}$, seit Oktober 2000 in Deutschland zugelassen, 100).

Erste Veröffentlichungen über die lokalen (intraartikulären) Applikationen von radioaktiven Substanzen bei Rheumatikern stammen von *Fehlinger* aus dem Jahr 1951 (45). Dieser Wiener Rheumatologe hat unter anderem mit der intraartikulären Instillation von radioaktivem Gold (^{198}Au) und radioaktivem Iod (^{144}I) erste ermutigende Ergebnisse erzielt. Die antientzündliche und schmerzstillende Wirkung war aber nicht von Dauer.

Der Begriff „Radiosynoviorthese“ wurde von *Delbarre* im Jahr 1962 eingeführt. Die Arbeit *Delbarres* ist von grundlegender Bedeutung für diese nuklearmedizinische Therapieoption. Andere französische (107) und israelische Autoren (114) konnten 1963 über ähnliche gute, dauerhafte Resultate berichten.

In den Folgejahren wurden zahlreiche Erfahrungen mit der Anwendung von radioaktivem ^{198}Au und ^{32}P publiziert (46, 53, 148, 150, 194, 196).

Aufgrund der relativ hohen, unerwünschten γ -Strahlungsanteile des radioaktiven Goldes und der langen Halbwertszeit des radioaktiven Phosphors sowie der

Erkenntnis, dass die lokale Wirkung nur auf der β -Strahlung basiert, wurde seit den späten siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts nach neuen Isotopen gesucht.

Diese sollten möglichst reine β -Strahler sein, die eine gute (mindestens einige mm) Eindringtiefe in das Gewebe haben, genügend Energie besitzen und eine möglichst kurze Halbwertszeit aufweisen.

Zur Zeit werden in Europa folgende Isotope angewendet: $^{90}\text{Yttrium}$ hat sich für die RSO von Kniegelenken bewährt, für mittelgroße Gelenke $^{186}\text{Rhenium}$ und für kleine Gelenke $^{169}\text{Erbium}$.

Die physikalischen und radiobiologischen Eigenschaften der einzelnen Isotope werden ausführlich im Kapitel „Radionuklide“ dargestellt.

I.1.2 Definition

Unter Radiosynoviorthese versteht man die intraartikuläre Applikation von Radionukliden (*Delbarre 1962*). Das Wort „Synovia“ stammt von Paracelsus und bezeichnet die Gelenkinnenhaut. Das Wort „Orthos“ kommt aus dem altgriechischen Sprachgebrauch und bedeutet „gerade, aufrecht, richtig“.

Ursprünglich wurde der Begriff der „Synoviorthese“ für die intraartikuläre Applikation chemischer Substanzen genutzt. Die lokale Anwendung von Substanzen wie Osmiumsäure (*54*), Varikozid (*136*), Nitrogenmustard (Thiotepa) (*26*) und MTX (*88*) bezeichnet man als „chemische Synoviorthese“.

Die Wirkungsweise der lokal applizierten Radioaktivität ist noch nicht im Detail bekannt. Die applizierte Radioaktivität muss auf genügend große Trägerpartikel gebunden sein. Diese werden von den synovialen Makrophagen phagozytiert. *Isomäki (84)* fand bei Elektronenmikroskopien von Synovialbiopsaten 3 und 6 Stunden post injectionem Yttrium-Partikel auch in der interzellulären Matrix. Dadurch kommt es zu einer Absorption von hohen lokalen Strahlungsdosen im Stratum synoviale. Diese führt zu einem Zellzerfall der entzündlich veränderten synovialitischen Proliferationen und anschließender Fibrosierung (*81, 153*). Hier liegt auch der Vorteil der Radiosynoviorthese gegenüber den chemischen Synoviorthesen:

bei sehr dicken Synovialmembranen greifen die chemischen Substanzen nur die oberflächlichen Schichten an, während die phagozytierten Radionuklidpartikel die gesamte Synovialmembran gleichmäßig bestrahlen und zerstören.

Aus diesem Grund ist die chemische Synoviorthese heute von eher untergeordneter Bedeutung (124, S.198).

I.1.3 Indikationen

Ursprünglich wurde die RSO nur zur Behandlung von chronisch-entzündlichen Gelenkaffektionen verwendet. Seit den achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts wird der Indikationsumfang kontinuierlich erweitert. In den vergangenen fünf Jahren erschienen in der Bundesrepublik Deutschland vier Publikationen, die sich mit der Frage der Indikationsstellung zur RSO beschäftigten.

Nach den „Leitlinien für die RSO“ von 1999 gehören „...chronische Synovialitiden mit rezidivierenden Gelenkergüssen bei rheumatoider Arthritis, seronegative Spondylarthropathien, aktivierte Arthrose, Kristallarthropathien, villonoduläre Synovitis, Arthropathie bei Hämophilie und der Zustand nach arthroskopischer Synovektomie...“ zu den Indikationen für eine RSO (40).

Eine Arbeit der Gruppe um *Bohuslavizki* und *Clausen* aus demselben Jahr postuliert die gleichen Indikationen mit Ausnahme der Kristallarthropathien (103).

Eine etwas ältere Publikation von *Kotzerke* sieht die Indikation für eine RSO bei rheumatoider Arthritis in frühen Steinbrocker Stadien (I und II), aktivierter Arthrose, Psoriasis-, Reiter- und Infekt-assoziierten Arthritiden und bei Blutergelenken gegeben (102).

Nach der neuesten Arbeit von *Franke* aus dem Jahr 2000 gehören deutlich mehr Diagnosen zur Indikation für eine RSO (49). Hier sind neben den „klassischen“ auch die Diagnosen Z.n. Knie-TEP, aktivierte Fingerpolyarthrose und Rhizarthrose aufgeführt.

Eine weitere mögliche Indikation für eine RSO sieht *Darrelmann* (*persönliche Mitteilung*) in der Sakroileitis.

Im englischsprachigen Raum beobachtet man denselben Trend zur Erweiterung des Indikationsumfanges für eine RSO (30, 173).

I.1.4 Kontraindikationen

Zu den absoluten Kontraindikationen für eine RSO zählen übereinstimmend in sämtlichen Publikationen Schwangerschaft, Laktation und die intraartikuläre Fraktur.

Die Meinungen über andere absolute Kontraindikationen, wie zum Beispiel lokale Infektionen und Poplitealzysten mit oder ohne Ventilmechanismus gehen jedoch weit auseinander (40, 49, 102, 103, 125, S.27).

Noch strittiger sind die Meinungen über die relativen Kontraindikationen. So zählen fortgeschrittene Gelenkdestruktionen und Instabilitäten für *Kotzerke* (102) und die Gruppe vom *Würzburger Workshop* (40) zu den relativen Kontraindikationen. Andere Autoren (103, 125) verlangen den strikten Ausschluss einer Baker-Zyste mit Ventilmechanismus.

Übereinstimmend ist die Meinung, dass die RSO bei Kindern und Jugendlichen einer strengen Indikationsstellung bzw. einer relativen Kontraindikation bedarf. Unsere Recherchen haben ergeben, dass die Methode bei diesem Patientenkollektiv in nur geringem Umfang angewendet wird. Berichtet wurde ausschließlich über Behandlungen von Blutergelenken bei jungen Hämophilikern (4, 39, 149, 159, 160, 162) und bei pigmentierter villonodulärer Synovitis (51, 55, 141, 170).

Einzelne Publikationen sehen als weitere (relative) Kontraindikationen die Kristallarthropathien (50), die traumatischen Arthritiden (115) und gekammerte Gelenke (102).

I.2 Diagnosen im Indikationsbereich der RSO

I.2.1 Definitionen und Begriffe

Die RSO wird bei einer Vielzahl von Krankheitsbildern, die zum größten Teil zum rheumatischen Formenkreis gehören, angewendet.

Zu diesen gehören:

- ⇒ chronische Arthritiden und Spondarthritiden
- ⇒ degenerative Gelenkerkrankungen
- ⇒ Konektivitiden mit fakultativem Synovialisbefall
- ⇒ eine uneinheitliche Gruppe reaktiver Arthritiden
- ⇒ Arthropathien bei Hämophilie und ähnlichen Krankheitsbildern
- ⇒ seltene Synoviaerkrankungen tumorösen Charakters

Außer der „klassischen“ rheumatoiden Arthritis werden oft „seronegative“ chronische Mono-, Oligo- und Polyarthritiden mit RSO behandelt. Die Differentialdiagnose ist oft erschwert, Überlappungssyndrome sind häufig (44).

Das Konzept der „seronegativen Spondarthropathie“ (124) beinhaltet einen negativen Rheumafaktorenbefund, eine hohe Prävalenz bestimmter Antigene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (vor allem HLA B-27), entzündlicher Befall des Achsenskeletts und familiär gehäuftes Auftreten (77). Der Prototyp dieser Erkrankungen stellt die achsnahe Gelenkbeteiligung bei Morbus Bechterev dar.

Unter reaktiven Arthritiden versteht man eine uneinheitliche Gruppe von Gelenkentzündungen, vor allem der großen, gewichttragenden Gelenke, die im Anschluss an oder im Intervall nach verschiedenen bakteriellen, viralen und anderen von Mikroorganismen verursachten systemischen oder lokalen Infekten auftreten. Hierzu zählen an erster Stelle die peripheren achsnahen Gelenkbeteiligungen bei Reitersyndrom, aber auch eine Vielzahl anderer, im Bezug auf den Lokalbefund ähnlicher Krankheitsbilder, wie die Lyme-Borreliose, die postenteritischen Arthritiden, die Arthritis bei M. Behçet und die Gelenkbeteiligung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn und Colitis ulcerosa) (2).

I.2.2 Rheumatoide Arthritis

Ursprünglich bewährte sich die Radiosynoviorthese bei der Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (nachfolgend nur RA). Es handelt sich um eine chronisch-entzündliche, systemische Bindegewebserkrankung unklarer Ätiologie und

teilerfoschter Pathogenese (105). Befallen sind vor allem Gelenke, als Systemerkrankung jedoch auch Sehnenscheiden, Schleimbeutel, Gefäße, seröse Häute und innere Organe. Epidemiologischen Untersuchungen zufolge beträgt die Prävalenz in Westeuropa und den Vereinigten Staaten ca. 1% der Bevölkerung. Es scheinen alle Völker fähig zu sein, eine RA zu entwickeln. Die Erkrankung manifestiert sich meist in der dritten bis vierten Lebensdekade. Die Geschlechtsverteilung bei Beginn der Erkrankung vor dem 45. Lebensjahr beträgt 3:1 zugunsten der Frauen, zwischen 45 und 60 Jahren 5:1, und ab dem 60. Lebensjahr ist sie mit 1,4:1 beinahe gleichmäßig (77).

Die Ursachen sind nicht klar. Über die Pathogenese lässt sich mit Sicherheit sagen, dass es sich um eine Fehlsteuerung im Sinne einer Autoimmunerkrankung handelt und eine genetische Disposition vorliegt. Intensive Forschungen der letzten Jahre haben eine große Zahl an Immunphänomenen und interzellulären Interaktionen beschrieben. Pathophysiologisch handelt es sich um eine durch Zelldifferenzierung und Proliferation und durch Gewebsdestruktion und Reparationsprozesse charakterisierte Immunreaktion (127). Dabei wirken verschiedene Immunglobuline, Kollagene, Proteoglykane und deren Spaltprodukte als endogene Antigene. Zweifellos nachgewiesen wurde eine Assoziation zwischen definierten Subtypen von HLA-DR4-, HLA-Dw4- und HLA-Dw-14- Trägern und erhöhtem relativen Risiko (4-7mal), an RA zu erkranken (124).

Histologisch macht sich die RA mit Veränderungen an allen Gelenkstrukturen bemerkbar. Betroffen sind Synovialis, hyaliner Knorpel, subchondraler Knochen, Faserknorpel, Sehnen, Sehnenscheiden und Bursen. Die entzündliche Reaktion beginnt in den kleinen Blutgefäßen der Synovia. In frühen Stadien handelt es sich um eine gesteigerte Permeabilität der Gefäßwand mit Extravasation von Eiweiß, vor allem Fibrinogen. Später kommt es zu Proliferationen von Zellverbänden. Dabei dominieren synoviale Deckzellen sowohl Synovia A-Typ (Gewebsmakrophagen ähnlich), als auch B-Typ (Fibroblasten ähnlich). Die tieferen Synovialschichten sind

sehr zellreich. Es finden sich regulär sowohl aktivierte T-Lymphozyten als auch Plasmazellen (127).

Es kommt zu Panusbildung. Das Panusgewebe ist gefäßreiches Granulationsgewebe, das makroskopisch an der Knorpelsynoviagrenze wächst und im Laufe der Zeit tumorartig ohne Rücksicht auf anatomische Strukturen das Gelenk zerstört (127). Besonders leiden darunter der hyaline Knorpel und der subchondrale Knochen. Betroffen sind aber auch sämtliche andere Gelenkstrukturen. Lichtmikroskopisch überwiegen faserreiche Bindegewebe mit dichten, vorwiegend lymphozyteren Infiltraten und zahlreichen weiten kleinen Blutgefäßen.

Klinik

Klinisch fängt die Erkrankung mit teigigen Schwellungen vor allem der Hand- und Fingergelenke und frühmorgendlicher Steife an. Typisch dabei ist das symmetrische Gelenkbefallmuster. Betroffen sind meist die MCP- und PIP-Gelenke. In ca. 20% der Fälle fängt die Erkrankung zuerst an den Vorfußgelenken an. Der Beginn ist sehr oft von allgemeinen Prodromen gekennzeichnet.

Der Verlauf ist bei 80% der Erkrankten schleichend, durch entzündliche Schübe und unterschiedlich lange Remissionen geprägt. Weitere 10% haben eine Totalremission und die restlichen 10% erleiden einen kontinuierlichen entzündlichen Krankheitsverlauf (124).

Nicht selten jedoch ist der Beginn der Erkrankung atypisch, ohne Prodrome und/oder als Mono- bzw. Oligoarthritis.

Im Schub dominiert die schmerzhafte Gelenksteife unterschiedlicher Dauer. Es kommt zu entzündlichen Gelenkkapselschwellungen und Gelenkergüssen. Die Funktionseinschränkungen nehmen kontinuierlich zu. Anfangs werden oft schmerzlose Ellenbogen-Streck-Defizite festgestellt. Als besonders störend empfinden die Patienten die Funktionsausfälle im Bereich der Hand und der Finger. Beim Befall der gewichttragenden Gelenke kommt es zur rapiden Verschlechterung der Gehfähigkeit. Weitere typische Manifestationen der RA sind die temporo-

mandibular-Gelenke und der cervico-craniale Übergang. Betroffen sind auch sehr oft periartikuläre Strukturen (Sehnen, Sehnenscheiden, Bursen und Insertionsstellen).

Es werden bestimmte laborchemische Konstellationen beobachtet: charakteristisch sind sowohl die erhöhten unspezifischen entzündlichen Parameter (BSG, CRP) als auch die sogenannten Rheumafaktoren. Dabei handelt es sich um Autoantikörper, die zu einem Ig-M-Isotyp gehören und eine geringe Ig-G-Antigenaffinität haben. Die Rheumafaktoren sind bei ca. 80% aller Patienten mit RA nachweisbar (130).

Diagnose und Aktivitätsindizes

Für die Diagnosenstellung sind verschiedene Kriterienkataloge vorgeschlagen worden. Weltweit haben sich die sogenannte ARA-Klassifikation und ihre Modifikationen durchgesetzt (124, S.103).

Um die Krankheitsaktivität zu ermitteln, sind eine Vielzahl von Indizes entwickelt worden. Man unterscheidet zwischen objektivem, durch den Arzt ermittelten Momentanzustand der Erkrankung (Lansbury-Index, ARA-Index, Ritchie-Index, DAS 28) und in letzter Zeit an Bedeutung zunehmender, subjektiver, durch den Patienten selbst bestimmter Krankheitsaktivität. Dies ist auch Ausdruck der heutzutage vorherrschenden Lehrmeinung des patientenzentrierten Gesundheitsstatutes. Es wurden Verfahren entwickelt, welche die Lebensqualität standardisiert erfassen können. Ein wichtiger Aspekt dabei ist die Möglichkeit zur objektivierbaren Therapiekontrolle. Anwendung finden hier die Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS), Health Assessment Questionnaire (HAQ), der Keitel Index, die Revidierten Kriterien der ACR und der Lee Functional Status Index. In der deutschsprachigen Literatur findet auch der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) eine weite Verbreitung (92, 109, 166).

Sonderformen der Rheumatoiden Arthritis stellen die juvenile rheumatoide Arthritis, das Felty-Syndrom und Morbus Still dar.

Es gibt eine Vielzahl typischer für die RA radiologischer Veränderungen. Beobachtet werden in Abhängigkeit von Verlauf und Dauer der Erkrankung

Weichteilschwellung, Gelenkspaltminderung, gelenknahe Osteoporose, Erosionen und Ankylosen.

Aufgrund des röntgenologischen Befundes sind verschiedene Einstufungen vorgeschlagen worden (93). Hier aufgeführt wird die heutzutage am meisten verwendete Einstufung nach *Larsen, Dale* und *Eek* aus dem Jahr 1977 (108):

- ⇒ Stadium 0: normale Verhältnisse
- ⇒ Stadium 1: leichte Abnormitäten (periartikuläre Weichteilschwellung, gelenknahe Osteoporose und leichte Gelenkspaltminderung)
- ⇒ Stadium 2: definitive frühe Abnormalität (leichte Erosionen, vor allem der gewichttragenden Gelenke, Osteoporose und eindeutige Gelenkspaltminderung)
- ⇒ Stadium 3: obligatorische Erosionen in allen Gelenken und Gelenkspaltminderung
- ⇒ Stadium 4: schwere Erosionen und Knochendeformitäten
- ⇒ Stadium 5: Mutilationen

Die Therapie der RA

Die Therapie der RA kann man in systemische und lokale Therapie einteilen.

Da es sich um eine systemische Erkrankung handelt, ist der Einsatz von Medikamenten unverzichtbar.

Die Therapieziele der medikamentösen Behandlung sind (38):

- ⇒ Anhalten bzw. Verlangsamung des Krankheitsprozesses
- ⇒ Verbesserung der Lebensqualität der Patienten
- ⇒ Schmerzreduzierung

Das Pyramidenmodell, das seit Jahren praktiziert wird, beinhaltet als ersten Behandlungsschritt die Patientenaufklärung und -führung, körperliche Schonung sowie physikalische und krankengymnastische Maßnahmen (82). Als rasch wirkende antiphlogistische und analgetische Medikamente kommt die Gruppe der NSAR zum Einsatz. Lange Jahre bezeichnete man sie als „Symptomatika“ im Gegensatz zu den

sogenannten „Basistherapeutika“. Da sie aber oft direkt die Progression der Krankheit hemmen und wir die eigentliche „Basis“ der Ätiologie und Pathogenese der RA noch nicht kennen, ist diese Bezeichnung nicht mehr vertretbar.

Es wird unterschieden zwischen:

- ⇒ selektiven COX-1-Hemmern (Acetylsalicylsäure)
- ⇒ nichtselektiven COX-2-Hemmern (hochdosierte Acetylsalicylsäure, Indometazin, Piroxicam, Diclofenac, Ibuprofen)
- ⇒ niedrigselektiven COX-2-Hemmern (Meloxicam, Nimesulide)
- ⇒ hochselektiven COX-2-Hemmern (Rofexocib, Celecoxib) (124, S.135)

Diese Medikamente (mit Ausnahme der hochselektiven COX-2-Hemmer) und ihre Anwendungsschemata sind seit langem bekannt und bewährt. Allerdings muss auf die ebenfalls bekannten unerwünschten Nebenwirkungen aller NSAR - vor allem im Magen-Darm-Trakt - hingewiesen werden (2).

Der nächste Schritt im Pyramidenmodell ist die Verabreichung sogenannter DMARDs (Diseases-Modulating- Antirheumatic-Drugs) oder auch LAR (Langsam wirkende Antirheumatica) genannt. Die Therapie, im Unterschied zu den anderen Medikamentengruppen, ist gekennzeichnet durch:

- ⇒ Besserung klinischer und laborchemischer Entzündungsparameter
- ⇒ langsamer Wirkungseintritt
- ⇒ Weiterwirkung auch nach ihrem Absetzen
- ⇒ mittel- und teilweise langfristige Progressionsverlangsamung der Erkrankung

Alle diese Medikamente (mit Ausnahme des Leflunomids) wurden nicht durch gezieltes Forschen entwickelt. Deren Wirkung entdeckte man zufällig. So kamen zum Beispiel Chloroquin und Hydroxychloroquin zuerst gegen Malaria, Goldsalze gegen Tuberkulose und Sulfasalazin als Antibiotikum unter der Vorstellung einer bakteriellen RA-Genese, Methotrexat als Zytostatikum gegen Leukämie zum Einsatz (124, S.158).

Aus der Literatur ist eine sehr große Zahl von klinischen Studien in verschiedenem Design über die Wirkung dieser Medikamente bekannt. Der Vollständigkeit halber folgt die Aufzählung der meistverwendeten DMARDs (*nach 38*):

- ⇒ Chloroquin und Hydroxychloroquin
- ⇒ Goldpräparate - oral oder parenteral
- ⇒ Methotrexat - oral oder parenteral
- ⇒ Leflunomid
- ⇒ Azathioprin
- ⇒ Sulfasalazin
- ⇒ D-Penicillamin
- ⇒ Cyclophosphamid
- ⇒ Cyclosporin A

Jedes der oben angeführten Medikamente und Medikamentengruppen besitzt teilweise erhebliche und schwerwiegende Nebenwirkungen. Das macht klinische und laborchemische Kontrollen unabdingbar.

Der dritte Schritt im Pyramidenmodell besteht in der Gabe von Glykokortikoiden. Es sind verschiedene Therapieformen (oralsystemische, Puls-, Low-dose-Therapie) bekannt. Sie verfügen über eine starke und sehr schnell einsetzende antiphlogistische Wirkung. Aufgrund der vielfältigen Nebenwirkungen, besonders bei Langzeittherapien, muss auf eine strikte Indikationsstellung und Therapiekontrollen geachtet werden.

Eine neue Richtung in der Rheumatherapie stellen die TNF- α - (Tumor- Nekrose-Faktor)-Hemmer dar. Diese sind in der Bundesrepublik seit kurzem zugelassen, zum Teil jedoch nur unter stationären Bedingungen. Aufgrund von enorm hohen Kosten und teilweise noch nicht erforschter Wirkung werden diese Medikamente bislang nur bestimmten Patientengruppen (unter anderem „Basismedikations-Versagern“) vorbehalten (*52*).

Die lokale Therapie der RA ist vor allem dann wichtig, wenn oligoartikuläre Beschwerden auf die systemische Therapie nicht ansprechen. Dabei kann man in konservative und operative Behandlungsmöglichkeiten unterscheiden.

Zu den konservativen Maßnahmen zählen an erster Stelle die lokalen intra- und periartikulären Applikationen von Kortikosteroiden. Es steht eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung. Vorzugsweise finden heute Kristallsuspensionen Anwendung (38, S.225-237).

Diese ermöglichen sehr oft eine Dosisreduktion der oralen Medikation. Ein besonderer Fall liegt dann vor, wenn eine systemische Therapie contraindiziert ist. Wie bei allen Gelenkpunktionen ist auf lege artis Durchführung Wert zu legen. Besondere Kontraindikationen für die intraartikuläre Kortikosteroidapplikation stellen die Gelenkinstabilität, die avasculäre Nekrose, septische Arthritis oder der Verdacht auf septische Zustände und das neuropathische Gelenk dar.

Einen wichtigen Schritt der Rheumatherapie stellen die verschiedenen physiotherapeutischen und krankengymnastischen Möglichkeiten und Anwendungen dar. Zum Ziel haben diese sowohl eine antiphlogistische und schmerzreduzierende Wirkung als auch eine Stabilisierung des Kapselbandapparates und Kräftigung der transartikulären Muskulatur der betroffenen Gelenke (82).

Operative Therapie

Die operativen Methoden zur Behandlung der RA und vielen anderen ähnlichen Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis können grundsätzlich in Weichteil- und Knocheneingriffe unterschieden werden.

Zu den Weichteileingriffen zählen an erster Stelle die Früh- und Spätsynovektomie solcher Gelenke, die auf die systemische Therapie nicht oder nur teilweise ansprechen. Bewährt hat sich die Frühsynovektomie in ihrer arthroskopischen Variante an Schulter-, Ellenbogen-, Knie- und oberem Sprunggelenk (187). Diese Eingriffe verstehen sich als partielle oder subtotale Synovektomien, da eine vollständige Entfernung der gesamten entzündlichen synovialen Proliferationen auch unter Verwendung mehrerer Zugänge (je nach Autor bis 10 Zugänge am

Kniegelenk) kaum möglich ist (24, 59, 89, 95, 163). Andere Autoren berichten von guten Langzeitergebnissen nach offenen Synovektomien (33, 37, 65, 74).

Eine neuere operative Methode ist die arthroskopische Laser- Synovektomie. Erste Erfahrungen gibt es in Deutschland mit dem Holmium- YAG- Laser mit einer Wellenlänge von 2060 nm. Vorteilhaft erscheint hier die gleichzeitige Blutstillung. Leider sind diese Systeme noch sehr teuer und werden dementsprechend selten verwendet (72).

Weitere Weichteileingriffe, die oft Anwendung in der Rheumaorthopädie finden, sind Meniskektomien, Diskus triangularis- Resektionen, Tenosynovektomien, verschiedene Muskel- und Sehnen- Operationen zur Korrektur von Dysbalancen sowie Kapsel- und Bandoperationen, wie z.B. mediale Patellaraffung mit lateral release.

Die Knocheneingriffe unterteilen sich in gelenkerhaltende und gelenkresezierende Operationen. Gelenkerhaltende Eingriffe, die oft Anwendung finden, sind die verschiedenen Korrekturosteotomien, Tuberositas tibiae- Versetzungsoperationen, Akromioplastiken und ähnliche.

Gelenkresezierende Verfahren sind seit langer Zeit bekannt. Ihrer Bedeutung nach steht heute die teilweise oder volle Gelenkprothesierung an erster Stelle. Eine Vielzahl von bewährten Prothesensystemen und Standardtechniken stehen hierbei zur Verfügung.

Andere gelenkresezierende nichtprothetische Eingriffe sind bei bestimmten Indikationen immer noch Therapie der Wahl. Hierzu zählen die Radiusköpfchenresektion am Ellenbogen, die Resektions- Interpositions-Plastiken am Daumen-Sattel-Gelenk, die Metatarsale- Köpfchenresektion und andere Verfahren (187). Bei Versagen der gelenkerhaltenden Operationen und Prothesierungseingriffe hat die Arthrodesis immer noch einen festen Platz in der operativen Therapie der rheumatischen Erkrankungen.

I.2.3 Degenerative Gelenkerkrankungen

Hierbei handelt es sich um eine inhomogene Gruppe von degenerativen Gelenkerkrankungen unklarer Genese. Selbst die Diskussion über die Definition der Arthrose zeigt die Vielseitigkeit des Problems (69). In der angloamerikanischen Literatur hat sich der Begriff „Osteoarthritis“ durchgesetzt, was die Knochenbeteiligung und die entzündliche Komponente der Erkrankung betont. Die primäre Arthrose versteht man aber allgemein als eine nichtentzündliche Gelenkerkrankung mit biomechanisch geprägtem Hintergrund und Begleitsynovitis. Zur Gruppe der degenerativen Gelenkerkrankungen gehören auch die metabolischen Arthropathien und neuropathischen Gelenke. Der Unterschied zwischen Arthrose und Arthritis ist oft verschwommen und nicht klar festzustellen. Primär arthritische Gelenke nehmen im fortgeschrittenen Stadium oft ein arthrotisches Bild an. Umgekehrt zeigen primär arthrotische Gelenke Aktivitätsschübe und imponieren aufgrund der Kapselschwellung, des Gelenkergusses und der Steifigkeit als Arthritis. Die Epidemiologie ist schwer eruierbar und bewegt sich je nach Autor zwischen 2% und 45% in den verschiedenen Altersgruppen und Populationen. Auffällig oft befallen sind dabei das Kniegelenk, sowohl im femorotibialen Kompartiment als auch im femoropatellaren Gleitlager, das Hüftgelenk und die Fingergelenke. Hier sind besonders die Fingerendgelenke und die Daumensattelgelenke betroffen (69).

Pathoanatomie und Pathophysiologie

Wichtige Punkte und Aspekte in der Entstehung und Physiologie der Arthrose sind (31):

- ⇒ Freisetzung knorpelabbauender Enzyme;
- ⇒ Veränderung der mechanischen Gewebeeigenschaften;
- ⇒ Untergang von Chondrozyten;
- ⇒ Ungleichgewicht zwischen Matrixsynthese und Abbau;
- ⇒ Reaktive Begleit (Detrit-)Synovialitis;

⇒ Subchondrale Sklerosierung;

⇒ Knochenzystenbildung;

Pathologoanatomisch zeigt der Gelenkknorpel verschieden ausgeprägte Degenerationen, die im fortgeschrittenen Stadium das Bild einer sogenannten Knochenglatze zeigen. Makroskopisch findet man weiterhin einen Osteophytenkranz, der sich marginal am Gelenkkörper bildet und Produkt einer verknöchernden Knorpelproliferation ist.

Mikroskopisch werden ausgeprägte Chondrozytenveränderungen beobachtet, meist im Sinne von herdförmigen Hypertrophien und Clusterbildungen. Des Weiteren findet man Veränderungen in der zellfreien Knorpelmatrix. Diese zeigt einen Strukturverlust von Fibrillenbündeln und Proteoglykanen sowie Gefäß-Einsprossungen (127).

Die subchondrale Knochensklerose ist ein weiteres Merkmal der Arthrose, die als Ausdruck der pathologischen Druck-Spannungs-Verhältnisse, aber auch als Ursache der verschlechterten Dämpfungseigenschaften des Knochenlagers zu verstehen ist.

Zum Bild der sogenannten aktivierten Arthrose gehört weiterhin eine Begleit(detritus)synovialitis mit erhöhter Lymphozytenzahl.

Zur Diagnosenstellung gehören sowohl die anamnestischen Daten als auch die röntgenologisch typischen Veränderungen im Sinne von Gelenkspaltminderung, subchondraler Sklerosierung, Osteophytenbildung, subchondraler Zystenbildung und negativer entzündlicher laborchemischer Konstellation.

Es wurden viele röntgenologische Skalen zur Stadierung der Arthrose vorgeschlagen. Die bekanntesten und gebräuchlichsten sind diese von *Kellgreen* und *Lawrence (93a)* aus dem Jahr 1957 sowie die ACR-Kriterien (182). Für die einzelnen Gelenke existiert eine Vielzahl von speziell entwickelten radiographischen Kriterien. Allgemeine Verwendung finden bei der Gonarthrose vor allem die Kriterien von *Insall et al (83)* und aus neuerer Zeit von *Nagaosa et al (135)*.

Die Klinik der Arthrose ist vor allem durch Schmerzen geprägt. Der Arthrotiker leidet nicht so sehr unter den Funktionseinschränkungen und der Gelenksteife,

sondern an Schmerzen, der anfangs eingeschränkten Belastbarkeit und frühzeitiger Ermüdung. Der Schmerz ist das am stärksten bewertete Syndrom der Arthrotiker. Später kommt noch der tiefe nächtliche Ruheschmerz hinzu. Das Fehlen allgemeiner Symptome, Krankheitsgefühl sowie (hoch)akute, entzündliche Krankheits-Erscheinungen lassen schon bei der Anamneseerhebung die Diagnose vermuten. Oftmals kann man Überbelastungen, Fehlbelastungen und unadäquates Trauma als Auslöser der aktivierten Arthrose eruieren. Gelegentlich findet man Kapsel-Schwellung, rezidivierende Gelenkergüsse und endgradige Funktionseinschränkungen als Ausdruck der momentanen lokalen Krankheitsaktivität. Weitere klinische Merkmale sind Gliedmaßenverkürzungen, Achsenabweichungen und Atrophie der transartikulären Muskulatur (69). Auffällig im Verlauf ist das Fehlen voller Remissionen und die langsam-progrediente Schmerzresistenz, die jedoch - im Unterschied zur RA - nicht im Zusammenhang mit der Funktionseinschränkung steht.

Zur Erfassung des momentanen Krankheitszustands sind in Anlehnung an die RA verschiedene Aktivitätsindizes für Osteoarthritis entwickelt. Sie erfassen sowohl die subjektive Schmerzangabe als auch die körperliche Funktionsfähigkeit. Die beiden meistzitierten validierten Standardinstrumente für Patienten mit Arthrose der unteren Extremitäten sind der Western-Ontario-McMaster-Universities-Osteoarthritis-Index (WOMAC) und der Lequesne-Index (109, 166). Der WOMAC-Index wird sehr oft auch zur medikamentösen Therapiekontrolle eingesetzt. Seine Korrelation mit den radiologischen Veränderungen ist mehrmals nachgewiesen worden (13).

I.2.4 Fingerpolyarthrose

Eine Sonderform der Arthrose stellt die Fingerpolyarthrose dar.

Kellgren beschreibt zwei verschiedene klinisch-epidemiologische Typen der generalisierten Osteoarthritis mit Hauptlokalisation an den Fingergelenken. Die noduläre Form mit Heberden-Knoten an den Fingerendgelenken und Bouchard-

Knoten an den Fingermittelgelenken überwiegt stark bei Frauen (10:1) und ist familiär gehäuft. Es konnte ein autosomaler Erbgang - bei Frauen dominant, bei Männern rezessiv- nachgewiesen werden (184).

Die anoduläre Form der Fingerpolyarthrose befällt bevorzugt die Fingermittelgelenke, hat keine besondere Geschlechtsverteilung und keine familiäre Häufung. Vielfach sind Patienten mit erhöhter Harnsäure und Adipositas betroffen, dabei sind milde entzündliche Episoden zu beobachten.

Die Arthrose des Daumensattelgelenkes (Rhizarthrose) ist mit einem isolierten Vorkommen von 2,2% (nach *Wagenhäuser*) eine weitere Form der Fingerpolyarthrose. Die Therapie der Arthrose umfasst eine Vielzahl von konservativen und operativen Maßnahmen. In der konservativen Behandlung haben sowohl die physikalischen und funktionellen Therapieformen als auch die Versorgung mit orthopädiotechnischen Hilfsmitteln ihren festen Sitz.

Die medikamentöse Therapie hat drei Ziele (31):

⇒ Bekämpfung der entzündlichen Schübe

Dies wird meistens durch intraartikuläre Applikation von Kortikosteroiden erreicht. Bewährt haben sich Kristallsuspensionen von Monopräparaten. Die Dosis ist von der Gelenkgröße abhängig. Die Verabreichung sollte nicht öfter als 2-4 mal in 1-4-wöchigen Abständen erfolgen (201). Wenn diese Therapie keine anhaltende Besserung der entzündlichen Symptomatik bewirkt, muss eine Radiosynoviorthese erwogen werden.

⇒ Schmerzreduktion

Die Verabreichung von NSAR ist nicht nur zur Schmerzbekämpfung indiziert, sondern auch zur Behandlung der oben bereits erwähnten entzündlichen Komponente. Oft wird erst durch die erreichte Schmerzfreiheit die notwendige physikalische und krankengymnastische Therapie ermöglicht bzw. erleichtert.

⇒ Viskosupplementation

Der erfolgreiche Einsatz von Hyaluronsäure ist in mehreren Arbeiten dokumentiert (169). Eine strikte Indikationsstellung (kein fortgeschrittenes Arthrostadium, keine instabilen Gelenke) ist für die sinnvolle Anwendung notwendig. Hier stehen eine Vielzahl von hoch- und niedermolekularen Präparaten zur Verfügung.

Bei Therapieresistenz und vor allem bei zunehmender Funktionseinschränkung steht eine bewährte Auswahl an operativen Techniken zur Verfügung. Zu unterscheiden ist zwischen gelenkerhaltenden Operationen (Korrekturosteotomien und Weichteileingriffe), Arthroplastiken im Sinne von Resektion und Resektions-/ Interpositions- Operationen, der heutzutage boomende Gelenkersatz und die bei bestimmten Indikationen immer noch angewendete Arthrodesse (187).

I.2.5 Arthritis psoriatika (Osteoarthropathia psoriatika)

Hierbei handelt es sich um eine seronegative, systemische, chronisch-entzündliche Gelenk- und Knochenerkrankung, die im Rahmen einer Psoriasis auftritt. Die Ätiologie ist unklar. Eine multifaktorielle Vererbung gilt als möglich und wahrscheinlich. Bei größeren Psoriasis-Patienten-Gruppen ist ein Gelenkbefall zwischen 2-10% beschrieben worden. Die pathomorphologischen Erscheinungen am Gelenk sind geprägt durch eine entzündliche Exudationsphase (Fibrin) und anschließender proliferativer mäßiger Synovialitis mit Kollagenablagerungen. Dabei kommt es schnell zu Erosionen und Knorpelzerstörung. Am Knochen ist das mikroskopische Bild von teils osteoklastärem Abbau, teils von osteoblastärer Faserbildung im gelenknahen Periost gekennzeichnet (121).

Klinisch ist der sogenannte Gelenkbefall im Strahl, das transversale und das asymmetrische Befallsmuster typisch. Betroffen sind bevorzugt die Fingerend- und am Fuß die MTP- und PIP-Gelenke. Veränderungen können aber überall am Skelett auftreten. Sind viele kleinere Gelenke befallen, ist die Differentialdiagnose zu

chronischer Polyarthritis schwierig. Das ist besonders dann der Fall, wenn die Arthritis den Hautmanifestationen vorangeht (123).

Die laborchemische Konstellation ist unspezifisch. Die Rheumafaktorenanalyse ist negativ.

Die röntgenologischen Veränderungen sind charakteristisch und nach längerem Krankheitsverlauf pathognomonisch:

- ⇒ im Gelenk - Gelenkspaltverminderung, gelenknahe Pseudozysten, Usuren und marginale Erosionen
- ⇒ am Knochen - Kortikalis-Erosionen und proliferative, osteophytische, gelenknahe Periostitis („Protuberanzen“, Spicula); diese sind auch extraartikulär, als Ansatzossifikationen zu finden.

Die Therapie der Arthritis psoriatica verläuft ähnlich der RA-Therapie. Beim Nichtansprechen einzelner Gelenke auf die systemische medikamentöse Therapie sind intraartikuläre Injektionen mit Kortikosteroiden und/oder Radiosynoviorthesen indiziert (38).

I.2.6 Spondylitis ankylosans- assoziierte und andere seronegative Spondarthropathien

Die Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterev) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des rheumatischen Formenkreises. Die Ätiologie ist unklar. Betroffen sind meist Männer. Der Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Über 80% der Patienten weisen ein HLA-B-27 auf. Hauptmanifestation ist die kontinuierlich- zunehmende Verknöcherung der kleinen Wirbelgelenke und der Längsbänder der Wirbelsäule.

Oft sind auch die Iliosakralfugen, Hüft- und Kniegelenke betroffen. Die Therapie dieser peripheren Gelenkbeteiligung ist symptomatisch und gestaltet sich schwierig. Wenn die Basistherapie bei einzelnen Gelenken versagt, sind lokale Therapieformen wie Synovektomie und RSO indiziert (122).

I.2.7 Reiter-Syndrom

Charakteristisch für diese seltene rheumatische Erkrankung ist die klinische Kombination (Trias) von Oligoarthritis, Urethritis und Konjunktivitis. Befallen sind vorwiegend die großen gewichtstragenden Gelenke und ISG. Die genetische Prädisposition gilt als nachgewiesen. Eine hohe HLA-B-27-Assoziation (bei ca. 80% der Erkrankten) ist auffällig. Klinisch lässt sich fast immer ein enteritischer bzw. venerischer Infekt als Auslöser der Erkrankung nachweisen.

Die röntgenologischen Veränderungen sind denen der Arthritis psoriatica und der RA ähnlich. Spezifische laborchemische Veränderungen fehlen (2,105).

I.2.8 Arthropathien bei Hämophilie und ähnlichen Syndromen (Blutergelenk)

Die Hämophilie ist eine geschlechtsgebundene, vererbare Erkrankung, die durch Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B) gekennzeichnet ist. Die Häufigkeit und der Schweregrad der Blutungen ist von der Faktor-Rest-Aktivität abhängig: 0-1% schwer; 1-5% mittelschwer; 5-15% leicht.

Bei der schweren und mittelschweren Hämophilie kommt es zu Blutungen nach geringfügigen Traumata. Dabei steht das meist das Knie- oder Ellenbogengelenk betreffende Hämarthros bei Knaben zwischen dem 6. und 12. Lebensjahr im Vordergrund.

Durch die rezidivierenden Blutergüsse kommt es zu fibrösen Verklebungen und Verschwartungen. Es entwickelt sich eine chronische, villöse, hypertrophe Synovitis. Parallel dazu wird eine Atrophie der transartikulären Muskulatur beobachtet. Die daraus resultierende Arthropathie ist sowohl durch Knorpelzerstörung als auch durch Kapsel- und Bandinsuffizienz gekennzeichnet. Unbehandelt endet die hämophile Arthropathie in einer Sekundärarthrose mit massiven, schmerzhaften Fehlstellungen und Kontrakturen.

Zur Verlaufsbeobachtung und röntgenologischen Klassifizierung bzw. Stadieneinteilung findet der Petersson-Score Anwendung.

Ähnliche Prognosen hat das Blutergelenk beim von-Willebrand-Jürgens-Syndrom. Dieses ist ebenso eine hämorrhagische Diathese mit entsprechendem Faktor-Mangel. Konservative Therapieformen stehen in allen Stadien der Gelenkblutung im Vordergrund.

Ein wichtiger Teil davon ist die Substitutionsprophylaxe (Heim-Selbstbehandlung). Sofortmaßnahmen bei akuter intraartikulärer Blutung sind Ruhigstellung, Hochlagerung und Kälteapplikationen. Die Substitutionstherapie des Hämarthros hat eine Faktorkonzentrationserhöhung auf 30% zum Ziel. Es werden in der Regel 20 - 30 Einheiten/ kg Körpergewicht des entsprechenden Präparates für die Dauer von 3-4 Tagen appliziert. Im Allgemeinen muss die Behandlung bis zur vollständigen Blutergussresorption fortgeführt werden.

Bleibt diese Behandlung innerhalb von 3-6 Monaten erfolglos, d.h. die Blutungsfrequenz kann nicht vermindert bzw. kontrolliert werden, müssen operative Möglichkeiten im Sinne einer Synovektomie erwogen werden. Bei absoluten oder relativen Kontraindikationen (Hemmkörper-Hämophilien, HIV-Infektion, schwere Hepatitiden) bleibt oft nur die Radiosynoviorthese als Mittel der Wahl (*4, 39, 149, 159, 160, 162*).

I.2.9 Pigmentierte villonodulare Synovialitis (PVNS)

Es handelt sich um eine seltene tumoröse Erkrankung im Sinne von Proliferation der Synovia, die oft mit Knochendestruktionen einhergeht und unbehandelt zu mutilierender Gelenkzerstörung führt. Die Therapie der Wahl ist die offene, vollständige Synovektomie. Die Rezidivrate ist hoch. Selbst bei kleinsten belassenen Mengen an Synovialwucherungen kommt es zu Lokalrezidiven. Die Erfahrungen bei der Behandlung der PVNS mit RSO sind minimal. Empfohlen wird die RSO im Anschluss (4-6 Wochen) an die Synovektomie als Rezidivprophylaxe, wobei es sich meist um einzelne Fallberichte handelt (*48, 51, 55, 101, 141, 170, 202*).

I.3 Apparative Diagnostik vor der Radiosynoviorthese

In den Leitlinien für die Radiosynoviorthese (40) sind verschiedene diagnostische Maßnahmen zur Diagnosesicherung und Indikationsstützung festgelegt.

Obligat sind:

- ⇒ Anamneseerhebung und klinische Untersuchung
- ⇒ Gelenksonographie
- ⇒ aktuelle -maximal 6 Monate alte- Röntgenaufnahmen des zu behandelnden Gelenkes in zwei Ebenen.

Fakultativ sind:

- ⇒ ergänzende Röntgendiagnostik
- ⇒ ergänzende Sonographie weiterer Strukturen und Gelenke
- ⇒ Skelettszintigraphie in Zwei-Phasen-Technik
- ⇒ Kernspintomographie.

Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen ist für die Indikationsstellung eine drei- bis sechsmonatige Resistenz auf systemische und konservativ- lokale Therapie vorgeschrieben.

I.3.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Die Ausfertigung aktueller Röntgenbilder dient vor allem dem Ausschluss von knochendestruktiven, erosiven Veränderungen, intraartikuläre Frakturen und Knochentumoren.

Wie bereits im Kapitel „Kontraindikationen“ erwähnt, werden von vielen Autoren auch fortgeschrittene röntgenologische Veränderungen bei der rheumatoiden Arthritis (Larsen- Dale- Eek- Stadien IV und V) und der aktivierten Arthrose nicht als Kontraindikation für die RSO gesehen.

I.3.2 Sonographie

Der Stellenwert einer Arthrosonographie ist vor der Radiosynoviorthese außerordentlich hoch (125, S.27).

Mit den modernen Sonographiesystemen (mindestens 7,5 MHz- Schallkopf, real time) ist eine schnelle und präzise Gelenkdiagnostik möglich (36). Für das Hüftgelenk und das adipöse Knie kann ein 5 MHz- Schallkopf von Vorteil sein. So lassen sich sowohl Ergussmenge und Synovialisdicke als auch abnorme Strukturen (Synovialzysten, Tenosynovitiden) leicht bestimmen bzw. nachweisen. In der Literatur werden oft ein systematisches Vorgehen ähnlich der Arthroskopie und die Anwendung standartisierter Schnitte empfohlen, um keine pathologischen Veränderungen zu übersehen (91). Weiterhin sind die Untersuchung der Gegenseite und eine dynamische Untersuchung obligat. Oft lassen sich dann auch Veränderungen im scheinbar gesunden Gelenk erkennen. Die sonographische Bestimmung der Ergussmenge ist, wenn auch nur semiquantitativ, sehr hilfreich. Besonders an den großen Gelenken hilft die sonographische Evaluation, eine palpable Schwellung als ergussbedingt oder als synoviale Verdickung zu differenzieren und die Veränderung einzelnen Gelenkkompartimenten zuzuordnen (76).

Neben der Ergussbildung gibt es noch eine Reihe weiterer sonographischer Veränderungen, die auf eine Arthritis hinweisen können und bei bestimmter Ausprägung eine gewisse Spezifikation hinsichtlich der Ursache zulassen. Der entzündliche Panus mit seinem echoarmen Charakter ist meist gut vom umgebenden echodichteren Fettgewebe und der echofreien Gelenkflüssigkeit abzugrenzen. Bei großen Ergussbildungen prägen flotierende Synovialzotten als echoarme Strukturen das Bild der hyperplastischen Synovialitis (181, S.237-249).

Im Bereich des Hand-, Ellenbogen- und Sprunggelenkes lassen sich oft Tenosynovialitiden nachweisen. Diese sind zwar keine Kontraindikation für die Radiosynoviorthese, sie bedürfen aber einer anderen Therapie.

Im Bereich des Schultergelenkes kann man mittels Untersuchung in den Standardebenen nach *Hedtmann* und *Harland* sowie der dynamischen Sonographie Defekte bzw. Veränderungen der Rotatorenmanschette objektivieren (62). Oft wird der Schulterschmerz und der Funktionsausfall der Abduktion und Außenrotation

nicht durch die Synovialitis, sondern durch ein Supraspinatus- Impingement verursacht.

Im Bereich des Kniegelenkes ist der sonographische Befund von Vorteil, ob wenigstens ein minimaler Ergusssaum im Recessus suprapatellaris vorliegt. Weiterhin erlaubt die dynamische Sonographie den Nachweis bzw. den Ausschluss einer Baker-Zyste mit Ventilmechanismus (125, S.28).

Besonders geeignet ist die Arthrosonographie auch für Verlaufskontrollen nach der Radiosynoviorthese. So lassen sich oft differentialdiagnostisch rezidivierende Gelenkbeschwerden als Sehnenscheidenentzündungen nachweisen, wobei keine Synovialitis und Ergussbildung im Gelenk vorliegt.

I.3.3 Punktatanalyse

Unsere Literaturrecherchen konnten nur 4 Publikationen über Punktatanalysen bei RSO eruieren. Zwei davon belegen unwesentliche bzw. statistisch nicht signifikante Veränderungen in den Komplement- und γ - Globulingehalt in der synoviale Flüssigkeit (85, 178), eine weitere Arbeit fand eine wesentliche Verringerung der α -1- und α -2-Globulinfraktion in der Elektrophorese 4 Wochen nach der RSO (80). In dem vierten Artikel wurde über eine Hypocellularität schon 6 Stunden nach der RSO mit $^{90}\text{Yttrium}$ an Kniegelenk berichtet (84).

I.3.4 Szintigraphie

Die Szintigraphie, üblicherweise in Form von Sequenzszintigraphie mittels $^{99\text{m}}\text{Technetium-MDP}$ mit quantitativer Kurvenanalyse, hat zwei wichtige diagnostische Aspekte. Die Nuklid-Mehranreicherung in der sog. Weichteilphase objektiviert den entzündlichen Prozess und macht Aussagen über den Aktivitätsgrad möglich (102, 103, 144). Im sog. Knochenszintigramm (Spätphase) wird eine Mehranreicherung als erhöhter Knochenmetabolismus im Sinne von arthrotischem Umbau interpretiert.

Eine weitere Möglichkeit zur Anwendung der ^{99m}Tc - Szintigraphie sieht *Kyle (106)* in der posttherapeutischen Verlaufskontrolle. Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit guten klinischen Ergebnissen eine niedrigere Nuklidanreicherung aufweisen als Therapieversager.

Mehrere Publikationen belegen den Wert der Verteilungs- Szintigraphie post injectionem zur Verifizierung der korrekten intraartikulären Lage der applizierten Aktivität (*43, 78, 128*). Diese sind auch als Qualitätskontrolle verwertbar.

I.3.5 **MRT**

Die Kernspintomographie (MRT) ist ein modernes, hochqualitatives Bildgebungsverfahren. Auch ohne Anwendung von Kontrastmitteln (Gadolinium-DTPA) gelingt der Nachweis bzw. die Bestimmung des Aktivitätsgrades von Panusgewebe und Synovialitis leicht (*17, 181*). Aktives Panusgewebe erscheint in T1-gewichteten Sequenzen signalarm und in T2-gewichteten Sequenzen signalreich, der inaktive fibröse Panus ist in allen Sequenzen signalarm bis muskelisointens (*191*). Ebenso hervorragend lassen sich Veränderungen der hyalinen Knorpel darstellen. Die Unterscheidung zwischen Weichteilödemen und Ergussbildung ist problemlos möglich (*1*). In der Rheumatologie und Rheumaorthopädie ist die MRT-Diagnostik vor allem für die Erfassung morphologischer Veränderungen in bestimmten Regionen (obere Halswirbelsäule, Knie-, Schulter-, Hüft-, Handgelenk) und frühe Krankheitsphasen entzündlicher und degenerativer Prozesse indiziert. Einige Arbeiten berichten über die Anwendung von MRT zur Verlaufsbeobachtung von Gelenken nach RSO (*138, 154*). Besonders hilfreich ist dieses bildgebende Verfahren bei speziellen diagnostischen Fragestellungen oder klinisch schwer zugänglichen Körperregionen, z.B. das Iliosakralgelenk (*18*).

Aus Kostengründen bedarf es hier jedoch einer strengen Indikationsstellung.

I.4 Radioisotope

I.4.1 Historischer Überblick

Anfang der vierziger Jahre wurden die Versuche zur Behandlung von Gelenkerkrankungen vor allem bei Patienten mit chronischer Polyarthritits und M. Bechterev mittels ^{224}Ra , ^{198}Au und ^{131}I begonnen.

Unter anderem bei der Behandlung maligner Pleural- und Peritonalgüsse hatte sich ^{198}Au durchgesetzt. Die Wirkung des radioaktiven Iods (^{144}I und ^{131}I) war nicht ausreichend.

Thorium (^{224}Ra) hat α -, β - und γ - Strahlungsanteile. Die nutzbare β - Strahlung hat eine mittlere Energie von 0,09 – 1,8 MeV und eine Eindringtiefe von 8 mm. Seine Halbwertszeit (HWZ) beträgt 3,6 Tage (112). Aufgrund der γ - Strahlungsanteile, der hohen HWZ, der Zerfallsprodukte und den damit verbundenen hohen Strahlungsdosen konnte sich dieses Isotop nicht durchsetzen.

Zahlreiche Artikel belegen die guten Ergebnisse der RSO mit kolloidalem ^{198}Au (9, 35, 41, 42, 46, 56, 107, 111, 120, 147, 157, 168, 188, 189, 192, 194). Alle diese Publikationen beziehen sich auf die Behandlung von Kniegelenken. Das radioaktive Gold ist ein Radionuklid mit β - und γ - Strahlungsanteilen. Die Trägerpartikel haben eine Größe von 20-70 nm. Die β -Energie beträgt 0,96 MeV. Die maximale Weichteil- Reichweite beträgt 3,6 mm, die durchschnittliche 1,2 mm. Die mittlere Reichweite im Knorpel erreicht 0,9 mm. Die HWZ ist 2,7 Tage.

Es wurden Dosen zwischen 1 und 10 mCi appliziert. Mit Erhöhung der Dosis verbesserten sich die Ergebnisse zwar eindeutig, es erhöhten sich jedoch auch die Werte der Aktivitätsabströmung. Diese erwies sich auch als das Hauptproblem der Methode. Die unerwünschte γ - Strahlung von ^{198}Au hat eine Energie von 0,41 MeV und führt bei Dosiserhöhung sowohl zu einer erhöhten regionalen (inguinale Lymphknoten und Gonaden) als auch Ganzkörper- Strahlenbelastung. Diese erhöhte Aktivitätsabströmung wurde in zahlreichen Studien belegt, dabei wurden Werte bis zu 40% Abtransport der applizierten Gesamtenergie gemessen.

Daraufhin wurde seit Mitte der siebziger Jahre nach neuen Isotopen mit geeigneteren physikalischen Eigenschaften gesucht.

Die Ergebnisse der Anwendung von ^{32}P waren denen des radioaktiven Goldes vergleichbar (47, 53, 148, 172, 196). ^{32}P ist ein reiner β -Strahler mit einer maximalen Energie von 1,7 MeV, einer maximalen Weichteil-Reichweite von 7,9 mm und einer durchschnittlichen von 2,6 mm. Die HWZ beträgt 14,3 Tage. Die Trägersubstanz ist kolloidales Chromphosphat mit Partikelgrößen von 500 nm. Die applizierten Dosen liegen zwischen 0,3 mCi für kleine und 6 mCi für Kniegelenke.

Die beträchtliche HWZ von 14,3 Tagen hat wirtschaftliche Vorteile (weniger logistische Probleme), führt aber zu großen Aktivitätsabströmungen von bis zu 10%. Damit kommt es zu einer unannehmbaren Belastung der regionalen Lymphknoten und hohen Ganzkörperdosen.

I.4.2 Neuere Isotope

Die Kriterien zur Wahl des optimalen Isotops entwickelten sich sukzessive. Die wichtigsten davon sind:

- ⇒ möglichst reine β -Strahler
- ⇒ geringer Anteil an γ -Strahlung
- ⇒ kurze Halbwertszeit
- ⇒ chemische und physikalische Reinheit.

Zusätzliche Anforderungen an das konkret angewendete Radiopharmakon für verschiedene Gelenke sind:

- ⇒ β -Energie und Gewebsreichweite groß genug, um das Synovialgewebe zu zerstören, aber die benachbarten Knorpel, Knochen und Kapselstrukturen nicht zu schädigen
- ⇒ Chemische Kopplung an Partikel mit geeigneter Größe - zwischen 1 und 100 nm; kleinere Partikel können das Gelenk schneller verlassen, größere können zur Inhomogenität der Bestrahlung führen und können nicht phagozytiert werden

⇒ Trägerpartikel müssen biologisch abbaubar sein, damit kein Granulationsgewebe induziert wird.

In Europa wird für die RSO von Kniegelenken ^{90}Y , von mittelgroßen Gelenken ^{186}Re und von kleinen Gelenken ^{169}Er angewendet.

Die physikalischen Eigenschaften aller verwendeten Isotope sind in der Tabelle I.1 zusammengefasst (modifiziert und ergänzt nach 30).

Das in den USA seit 1978 immer häufiger verwendete ^{165}Dy hat aufgrund seiner extrem kurzen HWZ von 140 min. zwar klinische Vorteile, verlangt jedoch räumliche Nähe zum Reaktor. Die Vorstellung, dass die kurze HWZ die Strahlenrisiken und die Ganzkörperstrahlenbelastung reduziert, sind irreführend (125, S.39). Die Autoren berichten zwar über kleine Aktivitätsabströmungswerte (0,01% für die regionalen Lymphknoten und weniger als 1% für die Leber), die applizierten Dosen liegen jedoch um den Faktor 100 höher als die für ^{90}Y . Nur so kann angesichts dieser kurzen HWZ eine ausreichende Strahlungswirkung für die Synovialmembran gewährleistet werden. Der zweite scheinbare Vorteil dieses Radionuklids lag in der ambulanten Anwendbarkeit: in den achtziger Jahren war ein stationärer Aufenthalt nach RSO für 3-5 Tage obligat. Inzwischen wurden neue Erkenntnisse gewonnen, welche die ambulante Anwendung sämtlicher Radioisotope erlauben (86, 200). Dementsprechend wurde auch die Gesetzgebung geändert.

Die klinischen Ergebnisse entsprechen denen des ^{90}Y .

Momentan wird auch mit zahlreichen weiteren Isotopen ($^{115\text{m}}\text{Indium}$, $^{176\text{m}}\text{Lutenium}$, $^{177}\text{Lutenium}$, $^{140}\text{Lantanium}$, $^{105}\text{Rhutenium}$, $^{175}\text{Ytterbium}$) experimentiert.

Erfolgsversprechend ist hier insbesondere ^{166}Ho aufgrund seiner HWZ von 26,9 h und seiner Partikelgröße von 2-13 μm (134).

Isotop	HWZ/ in Tagen	Emission	max. Energie in MeV	Reichweite- Weichteil- gewebe in mm		Reichweite im Knorpel in mm		Träger- subst.	Partikel- größe/ μm	appliz. Dosen/ mCi
				max.	mittl.	max.	mittl.			
^{198}Au	2,70	β^-	0,96	3,60	1,20	2,70	0,90	kolloid	0,02-0,07	0,5-10
		γ	0,41							
^{32}P	14,30	β^-	1,71	7,90	2,60			Chrom- phos- phat	600-2000 \AA	0,3-6
^{90}Y	2,70	β^-	2,20	11,00	3,60	8,50	2,80	Citrat, Resin, Silikat, Oxalat, FHMA	1-100	3-5 (8)
^{186}Re	3,70	β^-	0,98	3,60	1,20	2,70	0,90	Sulfid	5,0-10,0	55-74 MBq
		γ	0,14							
^{169}Er	9,50	β^-	0,34	1,00	0,30	0,70	0,20	Citrat	1,0-2,0	0,5-1
		γ	0,03							
^{165}Dy	2,3 h	β^-	1,30	5,70				FHMA	2,0-10,0	270 MBq
		γ	0,05-0,5					DFH		
^{153}Sm	1,90	β^-	0,08-0,26	3,10	0,70			PHYP	5,0-45,0	15
		γ	0,04-0,1							
^{166}Ho	26,9 h	β^-	1,84	8,40	3,30			PLA		
		γ	0,08							

Tabelle I.1: Überblick über die für die Radiosynoviorthese verwendeten Isotope (modifiziert und ergänzt nach 30)

I.4.3 Trägerpartikel

Die radioaktiven Isotope sind bei der Applikation an Trägerpartikel gebunden. Diese werden von den Synovialmakrophagen phagozytiert. Die Anreicherung von Aktivität durch die Fixierung der Trägerpartikel in der Synovialmembran verfolgt drei Ziele:

- ⇒ ausreichende radioaktive Wirkung auf die Synovialproliferationen
- ⇒ die Bestrahlung des normalen Knorpelgewebes muss vermieden werden
- ⇒ ein schneller Abtransport durch das Eindringen der Substanzen in die Blutbahn muss verhindert werden, um unerwünschte Strahlungsbelastung zu minimieren.

Verschiedene Artikel, die das Verhältnis Partikelgröße- unerwünschte Aktivitätsabströmung- klinische Ergebnisse behandeln, zeigten, dass eine Trägerpartikelgröße zwischen 0,5 µm und 10 µm optimal ist (171).

I.5 Retention, Abtransport, Strahlungsbelastung, Strahlungsrisiken

I.5.1 Strahlenexposition, Retention, Abtransport

Eine genaue Dosimetrie ist nicht möglich (40). Die absorbierten Dosen sind abhängig von der Art und Menge der applizierten Aktivität, Synovialisdicke und -oberfläche, intraartikulärer Nuklidverteilung sowie Art und Dauer der Ruhigstellung des behandelten Gelenkes.

Szintigraphische Untersuchungen nach RSO mit ^{198}Au ergaben einen Abfluss von bis zu 10% der applizierten Aktivität (43, 61, 198). Aus heutiger Sicht ist diese Zahl unannehmbar hoch und verursacht eine relativ große Strahlenbelastung. Die möglichen Erklärungen dafür sind:

- ⇒ die zu geringe Partikelgröße des verwendeten Goldkolloides (ca. 20 nm)
- ⇒ die hochgewählten applizierten Dosen (10 mCi)
- ⇒ die relativ hohen γ - Strahlungsanteile des Nuklids.

Ähnliche Untersuchungen für ^{90}Y ergaben nur ca. 1% Aktivitätsabtransport (41, 78, 128, 195). Für ^{165}Dy lag dieser Wert zwischen 0,01 und 0,1%, allerdings bei entsprechend höheren applizierten Dosen (11, 174, 175, 193, 203).

Ein neuerer Artikel von *Wagner* (195) diskutiert die Gonaden- und Ganzkörperbelastung nach RSO mit ^{90}Y . Es konnte belegt werden, dass selbst bei Abfluss der gesamten (!) injizierten ^{90}Y - Menge über die Lymphbahn eine

Keimzellbelastung von ca. 6 mGy (600 mrad) entsteht. Die Autoren postulierten, dass die Behandlung mit RSO in Hinsicht auf den Strahlenschutz durchaus auch bei Patienten unter 40 Jahren tolerierbar ist.

I.5.2 Chromosenschäden, Strahlungsrisiken

Eine Vielzahl von Publikationen beschäftigt sich mit der Frage der stochastischen Strahlungsschäden (27, 32, 110, 140, 152, 179).

Die Autoren erfassten die Chromosenschäden (Aberrationen, Duplikationen, Ring- und dizentrische Chromosomen etc.) in peripheren Lymphozyten in verschiedenen zeitlichen Abständen vor und nach einer RSO. Bei den älteren Veröffentlichungen handelt es sich um Kniegelenks- RSO mit ^{198}Au , die Arbeiten neueren Datums diskutieren die RSO mit ^{90}Y . Die gefundenen Unterschiede waren in der ^{198}Au - Gruppe signifikant, in der ^{90}Y teilweise signifikant. Es handelt sich insgesamt um geringe Patientenzahlen (zwischen 5 und 49 Patienten).

In der ^{198}Au - Gruppe fanden sich vor der RSO in den untersuchten Lymphozyten je nach Autor in 0,07 bis 0,37% Chromosenschäden, nach der RSO in 0,87 bis 2,99% (*Übersicht bei 32*).

In den ^{90}Y -, ^{153}Sm -, ^{186}Re -, ^{169}Er und ^{165}Dy - Gruppen konnte keine signifikante Zunahme der Chromosomenaberrationen nach einer RSO festgestellt werden (98, 102, 113, 140, 152).

Ebenso konnte kein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer malignen Neuerkrankung bestimmt werden.

Das Risiko eines genetischen Strahlenschadens liegt weit unter 1 ‰ und für eine maligne Neuerkrankung um 1 ‰.

Alle diese Autoren unterstreichen, dass durch die Erkenntnisse über eine sehr geringe Strahlenexposition bzw. minimale Strahlenrisiken die RSO auch bei Patienten unter 40 Jahren angewendet werden kann.