

Osteonekrose des Mondbeins bei Patienten mit systemischer Sklerose

von Kröger, Kai Jannes
aus Cuxhaven

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gießen 2018

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus–Liebig–Universität Gießen
und ihres Fachbereiches Medizin

Gutachter: Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner

Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Berliner

Tag der Disputation:
29.10.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Osteonekrose des Mondbeins	1
1.2. Systemische Sklerose	8
1.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	15
2. Patienten und Methodik	16
2.1. Patientenkollektiv	16
2.2. Klinische Untersuchung	17
2.3. Magnetresonanztomografie (MRT).....	18
2.4. Sonografie	22
2.5. Kapillarmikroskopie.....	25
2.6. Röntgendiagnostik.....	27
3. Auswertung	31
3.1. Auswertung der bildgebenden Untersuchungen der Handgelenke.....	31
3.2. Auswertung der Sonografien der Unterarmarterien	34
3.3. Auswertung der Kapillarmikroskopien	34
4. Ergebnisse	37
4.1. Ergebnisse der Patienten im Detail.....	37
4.2. Zuvor publizierte Fallberichte	50
5. Diskussion	53
5.1. Diagnostische Unsicherheit.....	53
5.2. Ätiologische Faktoren der Osteonekrose.....	54
5.3. Therapie.....	56
6. Schlussfolgerungen	58
7. Zusammenfassung in englischer Sprache	59
8. Literaturverzeichnis	60
9. Anhang	65
9.1. Erklärung zur Dissertation.....	65
9.2. Abbildungsverzeichnis:	66
9.3. Publikation der Ergebnisse.....	67
9.4. Danksagung	69

1. Einleitung

Die Osteonekrose des Mondbeins ist eine sehr seltene Erkrankung unbekannter Ursache, bei der es zum Absterben dieses Handwurzelknochens kommt (Keith, Prue P A et al. 2004). Die vorliegende Arbeit behandelt die beobachtete Koinzidenz dieser seltenen Knochennekrose mit einer weiteren seltenen Erkrankung, der systemischen Sklerose (engl. systemic sclerosis, SSc).

Die SSc ist eine rheumatische Erkrankung des gefäßführenden Bindegewebes, eine sogenannte Kollagenose, die in verschiedenen Unterformen auftreten kann, welche je nach Befallsmuster und weiteren Kriterien definiert werden. Bei ungefähr jedem vierten SSc-Patienten lässt sich eine Entzündung der Gelenkhaut (Synovitis) nachweisen. Diese Entzündung betrifft insbesondere die Handgelenke und ist teilweise symptomlos (Schmeiser 2011).

In einer Studie der Arbeitsgruppe der Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim wurden 38 Hände von 26 SSc-Patienten mittels Niederfeld-Magnetresonanztomographie (MRT) zur weiteren Differenzierung eines möglichen Gelenkbefalls untersucht. Neben der aufgrund der Vorstudien zu erwartenden Gelenkentzündung (Arthritis) bei 78% der untersuchten Hände wurden bei einem hohen Anteil (45%) knöcherne Erosionen der Mondbeine gefunden und überraschenderweise bei 18% auch ein sogenanntes Knochenmarködem der Mondbeine (Akbayrak et al. 2013). Diese MR-tomographischen Signalveränderungen im Knochenmark der Mondbeine scheinen sich von einer typischen Arthritis zu unterscheiden und stellen möglicherweise ein Frühstadium einer Osteonekrose dar.

Zur Interpretation der Ergebnisse und Entwicklung einer Arbeitshypothese ist ein umfängliches Verständnis der zwei potenziell zusammentreffenden Erkrankungen notwendig. Die wichtigsten Fakten werden im Folgenden dargestellt.

1.1. Osteonekrose des Mondbeins

Die Erkrankung wird auch als Morbus Kienböck oder Lunatummalazie benannt (im Folgenden wird die Abkürzung LM verwendet). Obwohl die Mondbeinnekrose bereits erstmals 1843 von Peste beschrieben wurde (Peste JL 1843), wurde Robert Kienböck

ihr Namensgeber. Er publizierte 1910 die erste systematische Untersuchung der Erkrankung (Kienböck R. 1910-1911).



Abbildung 1: Robert Kienböck, Mit freundlicher Genehmigung von: Josephinum, Sammlungen und Geschichte der Medizin, MedUni Wien/ Josephinum, Collections and History of Medicine, MedUni Vienna

Eine Knochennekrose kann prinzipiell jeden Knochen des Körpers betreffen. Die LM gehört zur Untergruppe der aseptischen Nekrosen, das heißt, sie ist nicht durch eine Infektion bedingt. Seit der Erstbeschreibung sind verschiedene Thesen zur Entstehung der Erkrankung aufgestellt worden. Einen wichtigen Faktor scheint die Versorgung des Knochens mit Nährstoffen darzustellen. Das Voranschreiten der Erkrankung führt zu einem Absterben des Knochengewebes, verbunden mit Handgelenkschmerzen und eingeschränkter Beweglichkeit. Die LM ist eine sehr seltene Erkrankung ohne verlässliche Daten zur Prävalenz in der Gesamtbevölkerung. Eine britische retrospektive Prävalenzstudie anhand von radiologischen Befunden ergab eine Prävalenz von 0,0066% (entsprechend 7 von 100.000 Patienten) (Golay et al. 2016).

1.1.1. Anatomie

Das Mondbein oder Os lunatum ist Bestandteil des Handgelenks. Es bildet zusammen mit Kahnbein (Os scaphoideum), Dreiecksbein (Os triquetrum) und Erbsenbein (Os pisiforme) die körpernahe (proximale) Reihe der Handwurzelknochen. Es grenzt außerdem direkt an die Speiche (Radius), das Kopfbein (Os capitatum) und, je nach anatomischer Varianz, an das Hakenbein (Os hamatum). Es ist handflächenseitig (palmar) breiter als auf der Handrückseite (dorsal) und proximal konvex sowie körperfern (distal) konkav geformt (Towfigh et al. 2011).



Mittelhand:

**Ossa metacarpalia (Mittelhandknochen)
1 bis 5**

Handwurzel:

**A: Os lunatum (Mondbein)
B: Os scaphoideum (Kahnbein)
C: Os triquetrum (Dreiecksbein)
D: Os pisiforme (Erbsenbein)
E: Os trapezium (Gr. Vieleckbein)
F: Os trapezoideum (Kl. Vieleckbein)
G: Os capitatum (Kopfbein)
H: Os hamatum (Hakenbein)**

Unterarmknochen:

**I: Radius (Speiche)
J: Ulna (Elle)**

Abbildung 2: Anatomische Übersicht der Hand im Röntgenbild

Bezüglich der Blutversorgung existieren mehrere wissenschaftliche Arbeiten, die unterschiedliche mögliche anatomische Verhältnisse aufzeigten (Lee 1963; Gelberman et al. 1980; Lamas et al. 2007; Dubey et al. 2011). Die Blutzufuhr erfolgt generell durch dorsal und palmar in den Knochen führende Arterien variabler Anzahl (Dubey et al. 2011). Die Gefäße verlaufen meist zusammen mit Bandstrukturen, die das Mondbein in seiner Position halten. Intraossär besteht ein Geflecht aus Gefäßanastomosen (Gelberman und Gross 1986). Makroskopisch erfolgt die Speisung der zuführenden Gefäße aus einer Kombination der Arteria ulnaris, Arteria interossea anterior und Arteria radialis. Diese drei Arterien versorgen ein Gefäßgeflecht aus meist drei dorsalen und drei palmaren transversalen Bögen, welche durch longitudinale Anastomosen verbunden sind. Die Blutversorgung des lunatum lässt sich somit nicht spezifisch einer der großen zuführenden Arterien zuordnen (Gelberman et al. 1983).

1.1.2. Ätiologie

Es werden verschiedene pathophysiologische Faktoren diskutiert, die möglicherweise die Entstehung einer LM begünstigen. Die Mehrzahl der Theorien kann als traumatische oder (neuro-) vaskuläre Genese kategorisiert werden (Lluch und Garcia-Elias 2011; Watson und Guidera 1997). Es existiert jedoch weiterhin keine ausreichende Evidenz, die eine dieser Theorien zum Ursprung der Erkrankung sichert. Stahl et al. fanden im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit insgesamt 57 verschiedene publizierte Faktoren mit möglicher pathophysiologischer Assoziation zur LM (Stahl et al. 2012). Von Interesse sind insbesondere Fallberichte über das Auftreten einer LM im Rahmen der SSc (Agus 1987; Matsumoto et al. 1999; Rennie et al. 1999; Ribbans 1988).

Robert Kienböck hielt Handgelenkstraumata und eine damit verbundene mangelnde Blutversorgung für die wahrscheinliche Ursache einer LM (Kienböck R. 1910-1911). Seitdem wurden in vielen Forschungsarbeiten Verletzungen verschiedener Arten als direkte Ursache oder Risikofaktoren untersucht. Neben einmaligen Verletzungen, beispielsweise im Rahmen von Unfällen, wurden unter anderem langfristige repetitive Vibrationstraumata, wie sie insbesondere vor der Einführung von Vibrationsschutzmaßnahmen bei Bauarbeitern auftraten, untersucht (Stahl 1947). Diese mögliche Genese stand speziell im Vordergrund der Forschung, da sie die Anerkennung der LM als Berufskrankheit in mehreren europäischen Ländern ermöglichte.

Eine prospektive Fall-Kontroll-Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen Traumata (eingeschlossen Knochenbrüche, Bänderrisse, Dislokationen, schwere Handarbeit) und der Entstehung einer LM finden. Sie konnte jedoch die Einnahme von Glukokortikoiden als möglichen auslösenden Faktor bekräftigen (Stahl et al. 2013a).

Eine durch Langzeit-Einnahme von Glukokortikoiden bedingte Osteonekrose wurde bereits in verschiedenen Arbeiten vermutet. Meist wurde dieser Zusammenhang jedoch für andere Knochen beschrieben, insbesondere im Fall der Hüftkopfnekrose (Fukushima et al. 2013; Sakaguchi et al. 2010). Diese Osteonekrose durch Glukokortikoide wird im Mausmodell am ehesten auf immunologische Vorgänge zurückgeführt (Tian et al. 2014). Die Studie von Stahl et al. stellt eine der größten Studien zur Ätiologie der LM dar, dennoch lassen sich aus ihr keine endgültigen Schlüsse zur Ätiologie ziehen. Auch eine rein durch Glukokortikoide induzierte Genese ist unwahrscheinlich, denn nur 9%

der Patienten in der Studie von Stahl et al. gaben eine entsprechende Einnahme an. Aus diesen Daten lassen sich keine kausalen Zusammenhänge ableiten.

Als eine spezielle Art der wiederkehrenden Verletzung wurde auch eine Überbelastung des Os lunatum durch eine im Vergleich zur Normalbevölkerung verkürzte Ulna diskutiert. Diese anatomische Variante wird als negative Ulnavarianz bezeichnet. Schon 1928 wurde von Hulten eine Beziehung der LM zur negativen Ulnavarianz diskutiert (Hulten O 1928). Es existieren sowohl Fall-Kontroll-Studien, die sich für die negative Ulnavarianz als Ursache aussprechen, als auch Studien, die gegen einen solchen Zusammenhang sprechen (Bonzar et al. 1998; D'Hoore et al. 1994; Gelberman et al. 1975). Die Arbeitsgruppe um Stahl et al. entkräftete die negative Ulnavarianz in einer eigenen Studie und Metaanalyse der vorhandenen Daten als kausalen Faktor der LM (Stahl et al. 2013b).

Eine traumatische Genese der Erkrankung wird durch die aktuellen Forschungsergebnisse immer mehr in Frage gestellt. Neben der Glukokortikoid-induzierten LM ist auch eine vaskuläre Pathogenese denkbar. Eine durch Minderdurchblutung verursachte Mangelversorgung kann sowohl als primäre Ursache einer Osteonekrose als auch als sekundäre Ursache im Rahmen einer Vaskulopathie in Betracht gezogen werden. Neben Berichten über eine primär ischämische Genese der LM existieren diverse Fallberichte über eine sekundäre Unterversorgung des Knochens durch systemische Erkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematoses oder weitere Autoimmunerkrankungen (Mok et al. 1997; Taniguchi et al. 2002; Kahn und Sherry 1994)). Auch embolische Gefäßverschlüsse, venöse Abflussstörungen oder genetische Prädispositionen wie z.B. bei Thrombophilien werden diskutiert.

Mechanisch	Anatomische Varianten Negative Ulnavarianz Morphologie des Os lunatum Trauma Repetitive Vibration Knöcherner oder Bandschäden Schwere Handarbeit
Vaskulär	Primäre arterielle Minderdurchblutung Venöse Abflussstörung Sekundäre Minderdurchblutung Raynaud Phänomen Vaskulitiden Systemischer Lupus Erythematodes Anti-Phospholipid-Antikörper Syndrom Systemische Sklerose Sichelzellanämie Embolie Infarkt Thrombophilie
Immunologische Faktoren	Langfristige Einnahme von Glukokortikoiden

Tabelle 1.1: Übersicht über ätiologische Faktoren der LM (Stahl et al. 2012; Irisarri 2010; Luch und Garcia-Elias 2011)

1.1.3. Krankheitsverlauf

Bei zufälligem Nachweis einer LM im Rahmen einer bildgebenden Untersuchung zeigen Patienten häufig noch keine Symptome. Erst später kommt es zu unspezifischen Handgelenkbeschwerden, welche oftmals mittels einer konservativen Therapie nicht beherrscht werden können. Im Verlauf der Erkrankung kann neben einem allgemeinen Belastungsschmerz des Handgelenkes ein Druckschmerz im Bereich des Knochens auftreten, und eventuell führen die Schmerzen zu einer Bewegungseinschränkung. Als typisch wird ein ausgeprägtes Schmerzereignis beschrieben, welches auf die Frakturierung des Os lunatum bei Progredienz der Erkrankung zurückgeführt wird. Diese plötzlich auftretenden Schmerzen können auch über längere Zeit bestehen bleiben. Durch die Frakturierung und Stauchung des Os lunatum wird das Gefüge im Handgelenk gestört. Es folgt eine Instabilität und unphysiologische Belastung der umliegenden Strukturen. Im Endstadium kann eine ausgeprägte Arthrose des Handgelenkes folgen.

Dieser progrediente Krankheitsverlauf tritt jedoch nicht bei jedem Patienten ein. Insbesondere bei älteren Patienten kann die Erkrankung über lange Zeit stagnieren



Abbildung 3: Röntgenbild einer Handwurzel mit aseptischer Osteonekrose des Os lunatum und Arthrose des Handgelenks (Linke Hand von Patientin 7)

1.1.4. Behandlung

Aufgrund fehlender Kenntnisse der exakten Pathogenese und des wechselhaften Krankheitsverlaufs der LM existiert kein eindeutiger, auf Evidenz basierter Therapieansatz. Auch korrelieren die klinische Symptomatik und damit der Leidensdruck der Patienten nicht immer mit der bildgebenden Stadieneinteilung (siehe Kapitel 3.1). Diese Unsicherheit führt zu einer Vielzahl operativer Verfahren, welche auf verschiedenen Überlegungen basieren. Im frühen, asymptomatischen Stadium wird häufig eine konservative Therapie mit Ruhigstellung des Gelenkes empfohlen. Bei symptomatischen Patienten wird in frühen Stadien (ohne Zusammenbruch des Mondbeins) versucht, den Knochen durch künstliche Verbindungen anderer Handwurzelknochen (Gelenkversteifung/Arthrodese) zu entlasten. Auch mittels verkürzender Osteotomien umliegender Knochen soll in bestimmten Fällen eine Umverteilung der Belastungszonen im Handgelenk und damit eine Entlastung des Mondbeines erreicht werden. Ein weiterer Ansatz versucht, den absterbenden Knochen mittels Knochentransplantaten zu erhalten.

Ist bereits ein Kollaps des Knochens eingetreten und liegt eine schmerzhafte Arthrose des Handgelenkes vor, wird meist kein potenziell kausaler Therapieansatz gewählt. Zur Beherrschung der Schmerzen kann unter anderem die gesamte proximale Reihe der Handwurzelknochen entfernt werden oder das Gelenk komplett mittels einer Arthrodese versteift werden. Im Extremfall kann zusätzlich eine teilweise oder komplette Denervation durchgeführt und damit eine Minderung der Schmerzempfindung erreicht werden (Towfigh et al. 2011).

1.2. Systemische Sklerose

Die systemische Sklerose (engl. systemic sclerosis, SSc) ist eine seltene und chronisch verlaufende Erkrankung. Sie tritt bei circa 150 bis 300 Patienten pro einer Million Menschen auf, je nach untersuchter Population (Barnes und Mayes 2012). Die Beeinträchtigung der Patienten lässt sich insbesondere auf drei Pathomechanismen zurückführen: Die Schädigung kleiner Blutgefäße, die Aktivierung des Immunsystems und die Ablagerung von Bindegewebe (extrazelluläre Matrix) in den inneren Organen und der Haut (Barsotti et al. 2016). Die Symptome der betroffenen Patienten variieren in Intensität und Muster des Organ- und Hautbefalls.

Ob eine systemische Sklerose vorliegt, wird gemäß Leitlinie des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) anhand verschiedener Kriterien definiert. Eine SSc liegt sicher vor, wenn eine Verdickung der Haut beider Hände mit Ausbreitung von den Fingern bis über die Metacarpophalangealgelenke vorliegt (van den Hoogen et al. 2013). Liegt diese Symptomausprägung nicht vor, wird nach weiteren Kriterien vorgegangen. Zu beachten ist, dass die Symptome nicht durch eine ähnliche, bereits diagnostizierte Erkrankung erklärbar sein dürfen (vgl. Tabelle 1.2). Die SSc ist nicht heilbar, die Symptome können lediglich mittels verschiedener medikamentöser Ansätze gelindert oder aufgehalten werden (Kowal-Bielecka et al. 2013).

Kriterien für das Vorliegen einer Systemischen Sklerose		
Kriterium	Unterkriterium	Punktzahl
Hautverdickung der Finger beider Hände bis proximal der Metakarpophalangealgelenke	-	9
Hautverdickung der Finger (nur die höhere Punktzahl zählt)	„Puffy fingers“ (verdickte/geschwollene Finger)	2
	Sklerodaktylie der Finger (distal der Metakarpophalangealgelenke aber proximal der interphalangealen Gelenke)	4
Läsionen der Fingerspitzen	Ulzerationen der Fingerspitzen	2
	„Pitting scars“ (kleine Vernarbungen der Fingerspitzen)	3
Teleangiektasien	-	2
Abnormale Nagelfalzkapillaren	-	2
Pulmonalarterielle Hypertonie und/oder interstitielle Lungenerkrankung (maximale Punktzahl 2)	Pulmonal arterielle Hypertonie	2
	Interstitielle Lungenerkrankung	2
Raynaud Phänomen	-	3
SSc-assoziierte Autoantikörper (maximale Punktzahl 3)	Antikörper gegen Zentromere	3
	Antikörper gegen Topoisomerase I (Scl-70)	
	Antikörper gegen RNA Polymerase III	

Diese Kriterien gelten nicht bei Patienten mit Hautverdickungen ohne Beteiligung der Finger oder Patienten, die an Erkrankungen ähnlich einer SSc leiden, die ihre Symptome besser erklären können

Die Punktzahlen der zutreffenden Kriterien werden addiert. Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von ≥ 9 werden als an SSc erkrankt definiert.

Tabelle 1.2: ACR/EULAR Kriterien für die Diagnose einer systemischen Sklerose (van den Hoogen et al. 2013)

1.2.1. Ätiologie

Für die Manifestation einer SSc wird eine multifaktorielle Genese diskutiert, beeinflusst durch äußere Faktoren der Umwelt und individuelle (epi-) genetische Faktoren. Das Zusammenspiel der unterschiedlichen Faktoren führt insbesondere über immunologische Mechanismen zur Erkrankung (Barsotti et al. 2016). Im Rahmen der immunologischen Reaktion kommt es zur Bildung verschiedener Autoantikörper, die, wenngleich ihre Rolle in der Krankheitsentstehung noch weitgehend unklar ist, ein wichtiges diagnostisches Kriterium darstellen (vgl. Tabelle 1.2).

1.2.2. Krankheitsverlauf

Die krankhaft veränderte Aktivierung des eigenen Immunsystems führt zu einem sehr heterogenen Krankheitsbild. Die Krankheit beginnt oftmals im Bereich der Hände mit diffus geschwollenen Fingern (engl. puffy fingers). Auch das Raynaud Phänomen (RP,

auch als Raynaud-Syndrom oder Morbus Raynaud bezeichnet) gehört zu den frühen klinischen Manifestationen. Es beschreibt eine vorwiegend im Bereich der Finger auftretende Durchblutungsstörung, kann jedoch auch die Zehen betreffen und gelegentlich an den Ohren oder der Nasenspitze auftreten. Das RP kann primär, also nicht im Rahmen einer Grunderkrankung auftreten. Tritt es im Rahmen einer SSc oder einer anderen rheumatischen Erkrankung auf, wird es als sekundäres RP bezeichnet. Es läuft im Allgemeinen dreiphasig ab: Zunächst wird der betroffene Bereich (insbesondere die Finger) aufgrund einer Engstellung der zuführenden Arteriolen (Vasokonstriktion) nicht hinreichend durchblutet und nimmt eine weiße Farbe an (Ischämie). Während die Durchblutungsstörung anhält, färbt sich der betroffene Bereich aufgrund des Sauerstoffmangels blau (Zyanose). Bei Abklingen der Vasokonstriktion tritt eine verstärkte Durchblutung ein (reaktive Hyperämie), was sich als vermehrte Rötung (Erythem) darstellt. Die Ausprägung der einzelnen Phasen, die insgesamt als Trikolore-Phänomen bezeichnet werden, ist individuell unterschiedlich, teilweise kann die Beobachtung einzelner Phasen fehlen. Das RP ist die häufigste und oftmals erste Manifestation der SSc und kann sehr schmerzhaft sein (Sinnathurai und Schrieber 2013). Im Gegensatz zur primären Form kann die sekundäre Form des RP im Rahmen der SSc zu bleibenden Schädigungen des Gewebes führen. Diese Schädigung betrifft insbesondere die Fingerspitzen und kann zu Gewebsuntergang mit offenen Hautstellen (digitale Ulzerationen, Nekrosen) führen. Bei komplikativem Verlauf kann es zum dauerhaften Absterben mit notwendiger Amputation bzw. Autoamputation der Finger kommen. Diese im Vergleich zur primären Form schwerwiegendere Ausprägung des RP ergibt sich daraus, dass nicht nur eine durch Kälte oder Stress ausgelöste, überschießende Vasokonstriktion stattfindet, sondern als einer der Pathomechanismen der SSc auch strukturelle Veränderungen an den betroffenen arteriellen Blutgefäße und Kapillaren auftreten (Makro- und Mikroangiopathie) und bei diesem Prozess vermehrt vasokonstriktiv wirksame Botenstoffe aus der Gefäßwand freigesetzt werden.



Abbildung 4: Raynaud Phänomen der Hände
(Voelter-Mahlknecht et al. 2012)

Im weiteren Krankheitsverlauf können Verhärtungen der Haut (Sklerodermie) an nahezu der gesamten Körperoberfläche in Erscheinung treten, oft zuerst im Bereich der Hände, Unterarme und Finger (in diesem Fall bezeichnet als Sklerodaktylie). Im Handbereich führt die Erkrankung neben Hautverhärtungen häufig zu Gelenkentzündungen, Verkalkungen im Unterhautgewebe (Calcinosis cutis), Gelenkkontrakturen und Bewegungseinschränkungen. Die Beweglichkeit der Finger und Handgelenke ist eingeschränkt. (Schmeiser et al. 2012; Akbayrak et al. 2013; Avouac et al. 2006). Auch die Haut des Gesichts ist häufig betroffen und führt neben einer eingeschränkten Mimik zu einer Verkleinerung der Mundöffnung (Mikrostomie).

Die Hautmanifestationen bedingen auch die alternativ häufig benutzte Bezeichnung der SSc als systemische Sklerodermie (von griechisch *sklēros* „hart“ und *derma* „Haut“).

Neben dem Befall der Haut wird der Krankheitsverlauf jedoch vor allem durch den möglichen Befall innerer Organe bestimmt, weshalb die Bezeichnung der Erkrankung als „Sklerodermie“ wegen des fälschlichen Eindrucks einer auf die Haut beschränkten Erkrankung unglücklich ist. Beispielsweise kommt es häufig zu einer Erkrankung des Lungengerüsts (interstitielle Lungenfibrose) oder zu einem Bluthochdruck der Lungengefäße (pulmonalarterielle Hypertonie). Eine schwere Beeinträchtigung des Patienten kann durch den Befall der Herzmuskulatur (Myokarditis) entstehen. Diese Herzbeteiligung bedingt bis zu 30% der Sterbefälle bei SSc-Patienten (Barsotti et al. 2016). Eine mögliche Beteiligung des Verdauungstraktes kann zur dauerhaften

Mangelernährung der Patienten mit weiterer Beeinträchtigung des Befindens führen. Es können im Rahmen der Gefäßschäden oder der übermäßigen Ablagerung von Bindegewebe fast alle inneren Organe der Patienten geschädigt werden.

Neben den Prognose-beeinflussenden Organmanifestationen der SSc treten auch weitere, subtilere Symptome auf. Im Rahmen der Gefäßschädigung treten bei allen Patienten Kapillarschäden auf, die schon vor dem Eintreten von Hautmanifestationen eine frühe Diagnose der SSc erlauben können (Cutolo et al. 2010). Die Beteiligung des eigenen Immunsystems der Patienten wird in der Bildung verschiedener Autoantikörper deutlich. Diese Veränderungen führen zu keiner direkt fassbaren Beeinträchtigung der Patienten, sie sind jedoch wichtige diagnostische und prognostische Hilfsmittel (van den Hoogen et al. 2013).

Die systemische Sklerose wird, je nach Ausprägung der Hautbeteiligung, in zwei Untergruppen eingeteilt: Die diffuse kutane Verlaufsform (engl. *diffuse cutaneous SSc*, dcSSc) und die limitierte kutane Verlaufsform (engl. *limited cutaneous SSc*, lcSSc). Diese Einteilung geht auf einen internationalen Konsens zurück und wurde 1988 von LeRoy et al. eingeführt (LeRoy et al. 1988). Die diffuse kutane Form kann die Haut des gesamten Körpers in verschiedener Ausprägung befallen und geht häufig früher mit der Beteiligung innerer Organe einher. Die limitierte kutane Form liegt vor, wenn die Haut nur distal der Ellenbogen und Knie und im Kopf-Hals-Bereich betroffen ist. Die inneren Organe sind häufig etwas später und etwas seltener schwerwiegend betroffen als bei der dcSSc, doch kann auch die lcSSc sehr schwerwiegend verlaufen. Der Symptomkomplex aus Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Beweglichkeitsstörung der Speiseröhre, Sklerodaktylie und Teleangiektasien (mit bloßem Auge als kleine rote Flecken sichtbare Aufweitungen kleiner Hautgefäße) wird als CREST-Syndrom bezeichnet, eine Unterform der lcSSc (Hachulla und Launay 2011).

In der aktuellen klinischen Forschung wird versucht, die heterogenen Patientenkollektive anhand von Autoantikörper-Konstellationen in Zusammenhang mit dem klinischen Bild zu kategorisieren. Es existiert somit ein Trend, von der strengen Zweiteilung in lcSSc und dcSSc abzuweichen, um gegebenenfalls bessere Therapiestrategien für Untergruppen anzubieten (Barsotti et al. 2016).

1.2.3. Behandlung

Die Behandlung der SSc gestaltet sich komplex. Es existiert keine kausale Therapiestrategie, bis heute wird die Therapie symptomorientiert durchgeführt. Dies ist zum einen durch die Heterogenität des Patientenkollektivs und die noch nicht ausreichend bekannten Pathomechanismen bedingt. Zum anderen sind Studien hoher Evidenz bei einer so seltenen und heterogenen Erkrankung schwer durchführbar. Sowohl die EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), ein internationales SSc-Forschungskonsortium im Rahmen der europäischen Fachgesellschaft European League Against Rheumatism (EULAR) als auch die British Society for Rheumatology (BSR) und die British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) haben in aktuellen Leitlinien Empfehlungen zur Therapie veröffentlicht (Denton et al. 2016; Kowal-Bielecka et al. 2017).

Zur Behandlung des Raynaud-Phänomens existieren verschiedene medikamentöse Ansätze. Die eingesetzten Medikamente werden oftmals „off-label“, also ohne offizielle Zulassung, basierend auf klinischer Erfahrung, eingesetzt. Das Ziel aller Therapien ist die Vasodilatation, also eine Weitstellung der Gefäße, mit konsekutiver Verbesserung der Durchblutung in den betroffenen Gebieten. Therapie der ersten Wahl sind Kalziumkanal-Hemmstoffe (häufig auch als Kalzium-Antagonisten bezeichnet, z.B. Nifedipin). Die Blockade spezifischer Kalziumkanäle vermindert den Einstrom von Kalzium in Gefäßmuskelzellen, so dass deren Kontraktion vermindert und die Spannung der Blutgefäßwand reduziert wird. Auch Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten stellen eine wichtige Therapieoption dar. Diese konkurrieren mit Angiotensin-II um dessen periphere Rezeptoren und können so eine Weitstellung der Blutgefäße mit konsekutiv verbesserter Durchblutung bewirken. Bei Versagen dieser Therapien können weitere Medikamente wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Alpha-Rezeptorblocker und Statine eingesetzt werden. Auch Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren, z.B. Sildenafil) können eine Verbesserung der Symptome hervorrufen. Bei therapieresistenten, schweren Verläufen kann die Infusion von Prostanoiden (z.B. Iloprost) notwendig werden. Eine operative Maßnahme bei Versagen der medikamentösen Therapien stellt die lokale Sympathektomie dar, bei der die für die Gefäßengstellung zuständigen Nerven durchtrennt werden. Treten bei den betroffenen Patienten Ulzerationen/Nekrosen der Finger auf, wird neben

lokal pflegenden Maßnahmen eine Intensivierung der medikamentösen Therapie empfohlen. Neben PDE-5-Inhibitoren und Prostanoiden kommen auch Endothelinrezeptor-Antagonisten (z.B. Bosentan) zur Behandlung in Frage.

Für die Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) existieren spezifische medikamentöse Therapiestrategien. Analog zu einer idiopathischen, nicht mit der SSc assoziierten PAH kommen PDE-5-Inhibitoren und Endothelinrezeptor-Antagonisten zum Einsatz. Zusätzlich zu diesen spezifischen Therapiestrategien werden allgemeine Maßnahmen zur Verbesserung der Herz-Kreislauf-Funktion durchgeführt. Diese bestehen insbesondere aus Diuretika zur Reduktion der Volumenbelastung des Herzens, einer effektiven Antikoagulation zur Prophylaxe von Gefäßverschlüssen, Inotropika wie Digitalisglykosiden zur Verbesserung der Herzfunktion und der Supplementierung von Sauerstoff.

Zur Behandlung der weiteren Krankheitsmanifestationen wird häufig eine Beeinflussung des körpereigenen Immunsystems versucht. Um einen ausgedehnten Organbefall abzumildern, werden insbesondere bei Patienten mit dcSSc teilweise das Immunsystem unterdrückende Medikamente (Immunsuppressiva) oder in Nutzen/Risiko-Abwägung ggf. auch Glukokortikoide eingesetzt. Die Evidenz für den Einsatz von Immunsuppressiva ist ungeachtet ihres häufigen Einsatzes jedoch gering (Kowal-Bielecka et al. 2009; Hunzelmann et al. 2009). Aktuell stellen immunmodulatorische Medikamente wie Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) einen wichtigen und viel versprechenden Forschungsschwerpunkt dar (Barsotti et al. 2016).

1.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Von einer SSc betroffene Patienten sind oftmals körperlich beeinträchtigt. Insbesondere die Hände der Patienten sind durch Raynaud-Phänomen, Fibrosierung, Kalzifizierungen, digitale Ulzerationen, Gelenkentzündungen und Bewegungseinschränkungen ein wichtiger Manifestationsort. In einer vorausgegangenen Arbeit unserer Arbeitsgruppe wurde eine Häufung von Veränderungen im MRT-Signalverhalten im Bereich der Mondbeine von SSc-Patienten gefunden (Akbayrak et al. 2013). Diese Veränderungen wurden zuvor nicht beschrieben und können dem Frühstadium einer Knochennekrose entsprechen. Eine Knochennekrose im Bereich des Mondbeines stellt eine seltene Krankheitsentität dar, deren Ursache weiterhin ungeklärt ist. Auch sie kann jedoch zu einer schmerzhaften Bewegungseinschränkung des Handgelenks führen. Es existieren keine systematischen Untersuchungen zum Zusammentreffen beider Erkrankungen, lediglich vereinzelte Fallberichte (Agus 1987; Matsumoto et al. 1999; Rennie et al. 1999; Ribbans 1988).

Insbesondere die bei allen SSc-Patienten in verschiedenem Maße auftretenden Durchblutungsstörungen und der Gelenkbefall der Erkrankung lassen eine Assoziation mit einer Knochennekrose möglich erscheinen. Auch scheint eine vaskuläre Komponente bei der Entstehung bzw. dem Voranschreiten einer Mondbeinnekrose einen wichtigen Faktor darzustellen.

Diese Arbeit sollte die folgenden Fragestellungen thematisieren:

1. Entsprechen die als Knochenmarködem bezeichneten Veränderungen in der MRT Frühstadien der LM?
2. Sind die Veränderungen mit bestimmten Faktoren der SSc assoziiert?
3. Ist eine Therapie der Knochenveränderungen nötig und möglich?

2. Patienten und Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Die untersuchten Patienten entstammen zum Großteil einem Studienkollektiv zur Erhebung der Häufigkeit einer Arthritis bei Patienten mit SSc (Akbayrak et al. 2013). Im Rahmen dieser Studie wurden an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim jeweils eine oder beide Hände von 26 Patienten im Niederfeld-MRT auf pathologische Veränderungen untersucht. Bei 79% der untersuchten Hände ließen sich entzündliche Veränderungen detektieren. Es zeigten sich auch in 45% der Hände Erosionen verschiedener Knochen. Besonders auffällig war jedoch, dass in 18% der untersuchten Hände ein Knochenmarködem im Bereich der Mondbeine bestand.

Bei der hier vorgestellten Arbeit wurden die damaligen MRT-Untersuchungen erneut ausgewertet. Bei insgesamt 8 der damals untersuchten 26 Patienten zeigten sich hierbei Auffälligkeiten im Bereich eines oder beider Mondbeine.

Die Patienten mit Auffälligkeiten wurden, wenn möglich, erneut systematisch untersucht. Eine weitere Patientin aus der Ambulanz für systemische Sklerose der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim mit bereits diagnostizierter Erkrankung der Mondbeine wurde in das aktuelle Kollektiv eingeschlossen.

Fünf der insgesamt neun Patienten standen für erneute Untersuchungen zur Verfügung. Bei allen Patienten wurde die Krankheitsgeschichte anhand von Arztbriefen, vorhandenen bildgebenden Untersuchungen und Befunden systematisch in Bezug auf die beschriebene Fragestellung ausgewertet.

Zum Vergleich der Daten wurde in medizinischen Datenbanken nach publizierten Fällen von Auffälligkeiten der Mondbeine bei SSc. Die gefundenen wissenschaftlichen Artikel beschreiben den Krankheitsverlauf von 6 Patienten. Diese wurden im Hinblick auf unsere Hypothese ausgewertet und mit unserem Kollektiv verglichen.

Im Folgenden sind die einzelnen herangezogenen Untersuchungsmodalitäten beschrieben.

2.2. Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung ist die wichtigste Maßnahme zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes sowohl der systemischen Sklerose als auch der Lunatummalazie. Beide Erkrankungen können Bewegungseinschränkungen und Schmerzen im Bereich der Handgelenke hervorrufen.

Die körperliche Untersuchung der Handgelenke bestand aus Inspektion, Palpation und Erhebung der Beweglichkeit in den verschiedenen Raumebenen.

Neben der allgemeinen Untersuchung der Handgelenke wurde der modifizierte Rodnan Skin Score (mRSS) als Maß für die Hautbeteiligung bei der SSc erhoben. Hierzu wird die Haut von Patienten mit SSc an 17 festgelegten Regionen auf ihre mögliche Verdickung untersucht und in vier Schweregrade (Skala von 0 - 3) eingeteilt. Durch Addition der 17 Schweregrade berechnet sich der mRSS. So können zum einen der Krankheitsverlauf eines Patienten über die Zeit und zum anderen die Krankheitsverläufe von Patienten untereinander verglichen werden (Clements et al. 1995).

Schweregrad	mRSS
0 – normal	0
1 – gering	1 - 14
2 – mäßig	15 - 29
3 – schwerwiegend	30 - 39
4 – Finalstadium	≥40

Tabelle 2.1: Einteilung der Schweregrade nach mRSS (Quelle: dgrh.de)

2.3. Magnetresonanztomografie (MRT)

2.3.1. Grundlagen

Die MRT beruht auf dem Prinzip der Kernspinresonanz (Lauterbur 1973; Mansfield 1977). Atomkerne sind aus Protonen und Neutronen aufgebaut. Aufgrund der Drehimpulse dieser einzelnen Bausteine besitzen sie einen Kernspin, einen gemeinsamen Drehimpuls um ihren Schwerpunkt. Im Allgemeinen besitzen nur Atomkerne, die aus einer geraden Anzahl Protonen und Neutronen aufgebaut sind, keinen Kernspin. Aufgrund dieses Kernspins verhält sich ein Atomkern wie ein magnetischer Dipol und bewegt sich in einem konstanten Magnetfeld mit einer bestimmten Frequenz um dessen Achse (Larmorpräzession). Für die Bildgebung im menschlichen Körper werden die Kerne des Wasserstoffatoms genutzt, da diese im Körper in nahezu jedem Gewebe vorhanden sind. Der Kern eines Wasserstoffatoms besteht lediglich aus einem Proton. Unter Einfluss eines starken äußeren Magnetfeldes richten sich diese Protonen parallel oder antiparallel zur Achse des Magnetfeldes aus. Die Protonen führen also eine Drehung um ihre eigene Achse aus und rotieren gleichzeitig im Einfluss des äußeren Magnetfeldes. Es entsteht eine Kreiselbewegung, welche als Präzession bezeichnet wird. Die Frequenz der Präzession, o.a. Larmor-Frequenz, hängt von der Stärke des Magnetfeldes ab.

Sendet man nun Hochfrequenzimpulse gleicher Frequenz auf die Protonen, kommt es zur Übertragung von Energie und Änderung der Ausrichtung der Protonen. Wird der Hochfrequenzimpuls abgeschaltet, bewegen sich die Protonen zurück in ihre Ausgangslage und geben ihrerseits Energie in Form von registrierbaren Wellen ab. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet und findet in verschiedenen Raumebenen statt. Die entstehenden sehr schwachen Wellen können über komplexe mathematische Berechnungen zur Bilderzeugung genutzt werden.

Je nach Gewebe sind die Protonen unterschiedlich verteilt und eingebunden. Hierdurch schwingen die Protonen in unterschiedlicher Geschwindigkeit zurück in ihre Ausgangslage, wodurch eine Unterscheidung verschiedener Gewebe möglich wird.

Die erzeugten Bilder können durch Variation sowohl der eingestrahnten Hochfrequenzimpulse als auch der Aufnahmezeit nach Abschalten der Impulse beeinflusst werden. Die entstehenden Bilder werden, je nach Art der eingesandten Hochfrequenzimpulse und Akquisitionszeit, in verschiedene Sequenzen unterteilt, die

unterschiedliche Aussagekraft bezüglich der Gewebeeigenschaften aufweisen. (Kauffmann et al. 2006)

2.3.2 Niederfeld-MRT Gerät: C-Scan der Firma Esaote

Zur Untersuchung der Patienten wurde ein Niederfeld-MRT der Firma Esaote gewählt. Das zur Bilderzeugung notwendige konstante Hauptmagnetfeld wird hierbei mittels eines Permanentmagneten aus Ferrit erzeugt. Aufgrund seiner kleinen Größe ist das Gerät insbesondere für die Untersuchung peripherer Gelenke konzipiert. Zur Untersuchung wird das jeweilige Gelenk in einer speziellen wechselbaren Volumenspule gelagert, mit Polstern in der gewünschten Lage fixiert und in das Hauptmagnetfeld eingebracht. Der Patient lag außerhalb des Gerätes auf einer Liege. Die für das jeweilige Gelenk ausgewählte Spule wird vom Gerät automatisch erkannt und kalibriert. Um eine möglichst gute Bildqualität zu gewährleisten, ist die Homogenität des Hauptmagnetfeldes notwendig. Dazu sind insbesondere eine gleichbleibende Raumtemperatur und eine zusätzliche Beseitigung der Inhomogenitäten durch veränderbare Metallkörper vonnöten. Über eine externe Bedien- und Auswertkonsole wird die Untersuchung gesteuert.



Abbildung 5: Esaote C-Scan

2.3.3 Auswahl der MRT-Sequenzen

Durch Variation verschiedener Variablen können die aufgenommenen Bilder bestimmte Strukturen hell (hyperintens) oder dunkel (hypointens) erscheinen lassen. Zum einen kann der Abstand zwischen den eingesandten Hochfrequenzimpulsen variiert werden (Repetitionszeit TR). Zum anderen kann die Zeit zwischen eingesandtem Impuls und

Auslesen der empfangenen Impulse verändert werden (Echozeit TE). Im Gegensatz dazu stehen die Zeitkonstanten T1 und T2, für die je nach untersuchtem Gewebe unterschiedliche, feste Werte gelten. Durch Festlegung der variablen Größen (TR und TE) wird das Bild entweder von den T1- oder T2-Eigenschaften der Gewebe beeinflusst. Man spricht von T1 oder T2 gewichteten Sequenzen. Beispielsweise erscheint Wasser in einer T1 gewichteten Sequenz (T1w) hypointens und in einer T2 gewichteten Sequenz (T2w) hyperintens.

Weitere Beispiele sind in Tabelle 2.3 aufgeführt.

Gewebe	T1 gewichtete Sequenz	T2 gewichtete Sequenz
Wasser	Hypointens	Hyperintens
Fett	Hyperintens	Hyperintens
Kortikalis, Sehnen, Knorpel	Hypointens	Hypointens
Muskel	Hypointens	Hypointens
Kontrastmittel	Hyperintens	Keine Veränderung

Tabelle 2.3: Darstellung verschiedener Gewebe in T1- und T2- gewichteten Sequenzen

Auch durch die intravenöse Applikation von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel kann in den T1 gewichteten Sequenzen, abhängig von der Durchblutung des jeweiligen Gewebes, eine Änderung der Bildintensität entstehen. Gut durchblutete Areale erscheinen hier in der Regel heller als in der nativen Sequenz vor Kontrastmittelgabe. Schlecht durchblutete Areale weisen, da ihr Signalverhalten nicht oder wenig durch aufgenommenes Kontrastmittel verändert wird, im Vergleich zur nativen Sequenz eine ähnliche Helligkeit auf (isointens).

Fett stellt sich sowohl in der T1w als auch in der T2w hyperintens dar. Um andere hyperintense Gewebe von Fett unterscheiden zu können, kann z.B. durch das Einsenden bestimmter Hochfrequenzimpulse das Fettsignal unterdrückt werden. Durch diese Unterdrückung erscheint Fett in der jeweiligen Sequenz als hypointens. Insbesondere die Unterscheidung zwischen Wasser und Fett kann so gelingen, die Sequenzen werden auch als Ödem-sensitiv oder Fett-unterdrückt bezeichnet. Ein Beispiel hierfür ist die Short-tau-inversion-recovery Sequenz (STIR).

Durch die unterschiedliche Signalintensität einer Struktur in verschiedenen MRT-Sequenzen können im Umkehrschluss durch die Akquirierung verschiedener Sequenzen Rückschlüsse auf die Zusammensetzung der Struktur gezogen werden. Daher, und aufgrund begrenzter Untersuchungszeiten, wird im Regelfall vor der Durchführung einer MRT-Untersuchung eine Auswahl der aufzunehmenden Sequenzen getroffen (Kauffmann et al. 2006).

Schmitt et al. stellten im Rahmen einer Übersichtsarbeit eine Empfehlung zur Evaluation der Osteonekrose des Mondbeines vor: „Im nativen Durchgang PD-TSE-Gewichtung mit Fettsaturation koronal und T1-SE-Gewichtung koronal sowie T2*-Gradientenecho (GRE)-Gewichtung axial. Nach Kontrastmittelgabe T1-SE-Gewichtung mit Fettsaturation koronal und sagittal.“ (Schmitt und Kalb 2010) Die empfohlenen Sequenzen enthalten eine Ödem-sensitive (Fett-unterdrückte) Sequenz sowie T1 und T2 gewichtete Sequenzen vor Kontrastmittelgabe und eine Fett-unterdrückte T1 gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe. Am für die Studie verwendeten Niederfeld-MRT Gerät der Firma Esaote wurden als möglichst äquivalente Sequenzen vor Applikation von Kontrastmittel eine dünn-schichtige T1 gewichtete Sequenz, als Ödem-sensitive Sequenz eine STIR-Sequenz und eine T2*-gewichtete Sequenz akquiriert. Nach intravenöser Applikation von Kontrastmittel wurde erneut eine dünn-schichtige T1 gewichtete Sequenz aufgenommen.

2.3.4 Ablauf der Untersuchung

Vor Durchführung der MRT-Untersuchung erfolgte eine schriftliche und mündliche ärztliche Aufklärung. Insbesondere der Ablauf sowie potenzielle Risiken und unerwünschte Wirkungen wurden thematisiert. Aufgrund des konstanten und der veränderlichen Magnetfelder im und um das Gerät wurden Patienten mit Herzschrittmachern und ferromagnetischen ausgeschlossen. Neben dem Vorliegen von ebendiesen und weiteren Implantaten wurden kürzlich zurückliegende Operationen sowie das etwaige Vorliegen einer Schwangerschaft abgefragt. Des Weiteren wurden vor Indikationsstellung zur Kontrastmittelapplikation eine mögliche allergische Disposition, zurückliegende Reaktionen auf Kontrastmittel sowie das Bestehen einer Nierenschädigung ausgeschlossen. Nach erfolgter Aufklärung und bei Zustimmung des Patienten wurde dieser zur Untersuchung begleitet. Bei gestellter Indikation zur Kontrastmittelgabe und dem Fehlen von Risikofaktoren für Kontrastmittelreaktionen wurde ein peripherer Venenzugang etabliert.

Die zu untersuchende Hand wurde vertikal in der Volumenspule gelagert und mit Schaumstoff-Polstern fixiert.

Die Immobilisierung der Hand diente der Vermeidung von Bewegungsartefakten und der Akquirierung der verschiedenen Sequenzen in vergleichbaren Raumebenen. Zu Beginn der Untersuchung wurden Übersichtsaufnahmen in allen Raumebenen, eine sogenannte Scout-Sequenz, angefertigt. Anhand dieser erfolgte die weitere Planung der Sequenzabfolge und des zu untersuchenden Volumens. Bei falscher Positionierung der Hand konnte die Lagerung analysiert und korrigiert werden. Nach Festlegung des Untersuchungsvolumens folgte zunächst die Aufnahme der nativen Sequenzen und, falls indiziert, die intravenöse Applikation von Kontrastmittel mit anschließender Aufnahme der Kontrastmittel-sensitiven Sequenz.

Nach Abschluss der Untersuchung erfolgte, nach einer Ruhezeit von mindestens 30 Minuten und bei Fehlen möglicher Hinweise auf eine allergische Kontrastmittel-Reaktion, die Entfernung des peripheren Venenzuganges.

2.4. Sonografie

2.4.1. Grundlagen

Die Sonografie nutzt hochfrequente Schallwellen zur Bilderzeugung. In den zu untersuchenden Bereich des Körpers werden mittels eines auf die Haut aufgetragenen Schallkopfes Ultraschallwellen ausgesendet. Dies geschieht mittels mehrerer piezoelektrischer Elemente, die nach Anlage eines elektrischen Wechselstromes in Schwingung geraten. Diese Schwingungen breiten sich in den Körper aus und je nach Beschaffenheit des Gewebes werden die Schallwellen teilweise oder komplett gestreut oder reflektiert. Zur Weiterleitung der Schallwellen in den Körper muss ein Ultraschallgel zur Ankoppelung aufgetragen werden. Die vom Körper absorbierte Energie der Schallwellen wird zum Großteil in Wärme umgesetzt. Der reflektierte Anteil der Schallwellen wird im Schallkopf registriert und kann zur Bilderzeugung genutzt werden. Je tiefer eine Welle reflektiert wird, desto länger ist die Rücklaufzeit zum Schallkopf. Somit kann auf die Tiefe des reflektierenden Gewebes geschlossen werden (Kauffmann et al. 2006).

2.4.2. 2D-Echtzeitdarstellung und Doppler-Sonografie

Zur Untersuchung der Gefäßversorgung im Bereich des Unterarmes und Handgelenkes wurden zwei Sonografie-Verfahren eingesetzt. Zum einen wurde zur anatomischen Orientierung eine B-Mode Sonografie mit 2D-Echtzeitdarstellung verwendet. Bei diesem Verfahren wird durch schnell hintereinander folgende Schallimpulse ein zweidimensionales Bild des untersuchten Gewebes erzeugt.

Je nach Intensität der reflektierten Schallimpulse, sogenanntes Echo, wird jedem Bildpunkt ein Grauwert zugeordnet. Der Grauwert wird von der Homogenität des untersuchten Gewebes und insbesondere von Dichteunterschieden benachbarter Gewebe beeinflusst. Ein stark reflektierender Punkt im Gewebe, beispielsweise Knochen oder eine Gewebegrenze mit hohem Dichteunterschied, wird als heller Punkt auf dem Bild dargestellt (hohe Echogenität). Ein Punkt im Gewebe, der wenig Schall reflektiert, beispielsweise Wasser, bzw. homogenes Gewebe wenig verschiedener Dichte führt zu einem schwarzen Bildpunkt (geringe Echogenität). Aus den entstehenden Bildern, die mehrfach in einer Sekunde erzeugt werden, können in Echtzeit Rückschlüsse auf die Anatomie des untersuchten Gewebes gezogen werden.

Das zweite verwendete Verfahren ist die Doppler-Sonografie. Der Doppler-Effekt tritt auf, wenn sich Sender und Empfänger einer Welle relativ zueinander bewegen.

Bei konstanter Position des Schallkopfes kann durch diesen Effekt beispielsweise die Geschwindigkeit und Richtung des Blutflusses bestimmt werden. Die an den sich bewegenden Blutkörperchen reflektierten Schallwellen werden in veränderter Frequenz reflektiert. Diese Frequenzverschiebung hängt von der Geschwindigkeit und der Bewegungsrichtung der Blutkörperchen ab. Mithilfe dieses Effektes kann für einen Bereich des konventionellen 2D-Ultraschallbildes die Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit dargestellt werden. Bei der farbkodierten Doppler-Sonografie werden den sich bewegenden Teilchen, in diesem Fall den Blutkörperchen, je nach Richtung und Geschwindigkeit unterschiedliche Farben zugeordnet.

Bewegt sich ein Blutkörperchen beziehungsweise der Blutfluss auf den Schallkopf zu, wird der entsprechende Bereich rot dargestellt. Im umgekehrten Fall, das Blut fließt vom Schallkopf weg, ist der Bereich blau. Neben der farbkodierten Doppler-Sonografie kann zur Messung der

Flussgeschwindigkeit an einem bestimmten Ort eine PW (Pulsed Wave)-Doppler-Sonografie durchgeführt werden. In einem im B-Mode Bild festgelegten Bildpunkt wird kontinuierlich die Geschwindigkeit des Blutflusses gemessen und auf einer Zeitachse verbildlicht (Lutz 2007).

2.4.3. Ultraschallgerät Philips Sparq

Zur Durchführung der Sonografie wurde ein Sparq-Gerät der Firma Philips verwendet. Es handelt sich um ein mobiles Gerät, bestehend aus einem Geräteturm mit Stromversorgung, Computersystem, Bedienungselementen und einem Monitor zur Darstellung der Bilder sowie einem auswechselbaren Ultraschallkopf.

Als Ultraschallkopf wurde ein Philips L12-4 Linearschallkopf verwendet (Philips Produktinformation 2011).

Bei diesem Schallkopftyp sind die Sende- und Empfangselemente reihenförmig in einer Ebene ausgerichtet, so dass ein rechteckiges Bild entsteht. Dieser Typus eignet sich besonders zur Untersuchung oberflächlich gelegener Strukturen. Er kann, je nach Einstellung, Schallwellen mit Frequenzen von 4 bis 12 Megahertz (MHz) aussenden.

2.4.4. Ablauf der Untersuchung

Zur Durchführung der Untersuchung wurde der zu untersuchende Unterarm in Supinationsstellung auf einer gepolsterten Fläche gelagert.

Zur Verbesserung der Kontrastwahrnehmung des Untersuchers wurde zunächst der Raum verdunkelt. Im Anschluss wurde zur Gewährleistung der Artefakt-freien Schallübertragung ein auf Hauttemperatur erwärmtes Ultraschallgel im Untersuchungsbereich des distalen Unterarmes aufgetragen. Mit einer Hand bewegte der Untersucher den Ultraschallkopf über den zu untersuchenden Bereich. Mit der anderen Hand erfolgte die Bedienung des Gerätes am Geräteturm. Durch Abgleichen der entstehenden Bilder auf dem Monitor und der Position des Schallkopfes konnten anatomische Strukturen identifiziert und untersucht werden. Für die Auswertung wurden die distale Arteria radialis (Speichenarterie) und Arteria ulnaris (Ellenarterie) untersucht.

Nach dem Aufsuchen der zu untersuchenden Struktur im B-Bild Modus wurde mithilfe der Doppler-Sonografie ausgewertet, ob ein Flusssignal im Gefäß messbar war. (Frerix et al. 2012).

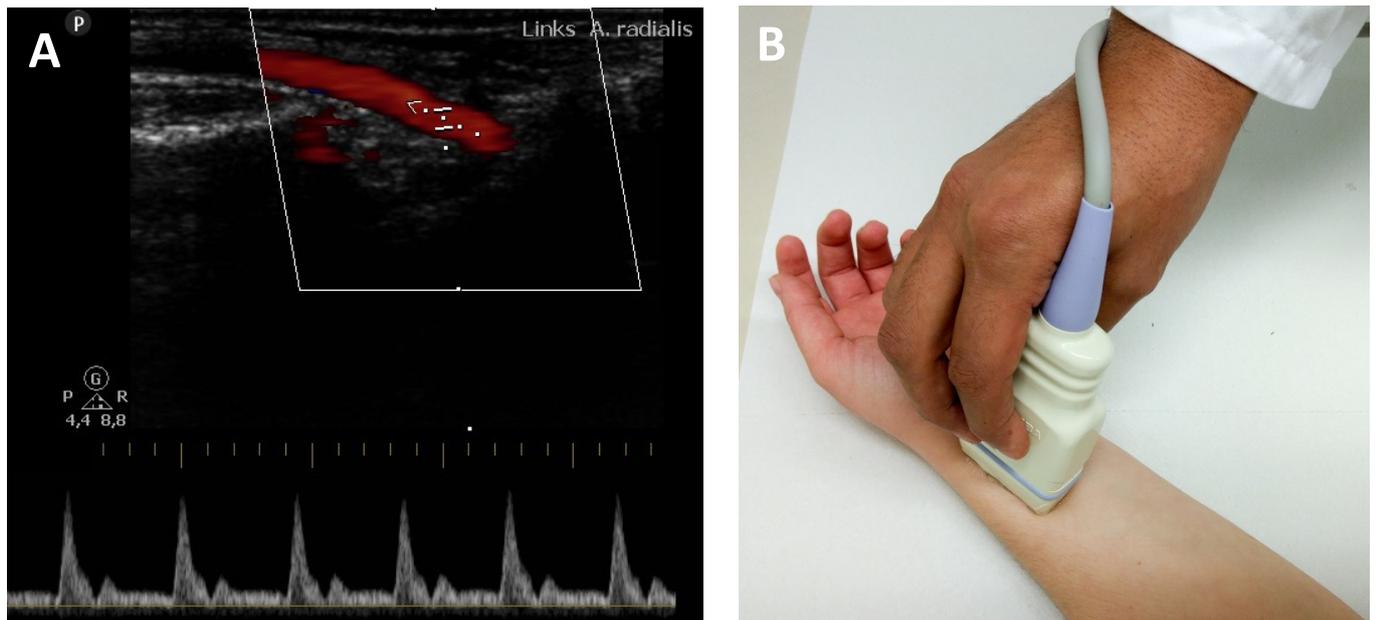


Abbildung 6: Sonografie

- A: Untersuchung der linken Radialarterie von Patientin 3:
 In der oberen Bildhälfte ist die Arterie im Längsschnitt zu sehen (B-Mode). Die rote Fläche zeigt eine mittels farbkodierter Doppler-Sonografie (FKDS) dargestellte Bewegung im untersuchten Gewebe (Blutfluss). In der unteren Bildhälfte ist der mittels Pulsed Wave Doppler Verfahren gemessene Blutfluss in der Arterie dargestellt.
- B: Korrespondierende Positionierung des Ultraschallkopfes bei Untersuchung der Arteria Radialis in sagittaler Schnittführung (exemplarisch)

2.5. Kapillarmikroskopie

2.5.1. Grundlagen

Mithilfe der Mikroskopie können Gegenstände vergrößert dargestellt und vom Betrachter analysiert werden. Verschiedene Methoden können zur vergrößerten Abbildung genutzt werden. Bereits seit dem 17. Jahrhundert wird die Lichtmikroskopie genutzt, bei der Objekte durch optische Linsen betrachtet werden (van Helden 2010). Heute können mithilfe der Digitaltechnik Videokapillaroskope stark vergrößerte, hochauflösende Bilder akquirieren (Anderson et al. 2005). Im Bereich der Nagelfalz verlaufen die Kapillaren, die kleinsten Verzweigungen der Blutgefäße, parallel zur und direkt unter der Hautoberfläche und können direkt beobachtet werden.

2.5.2. Videokapillaroskop

Das verwendete Videokapillaroskop der Firma Optilia ist hierfür direkt an einen Computer mit zugehöriger Software angeschlossen.

Das Gerät kann in Echtzeit Bilder in verschiedenen Vergrößerungen darstellen, den einzelnen untersuchten Fingern zuordnen und zur späteren Analyse abspeichern.

2.5.3. Ablauf der Untersuchung

Zur Durchführung der Untersuchung wurde die Hand des Patienten in Pronationsstellung auf dem Untersuchungstisch gelagert. Nach Aufbringen eines Tropfens Öl auf die zu untersuchende Nagelfalz wurden mithilfe des Videokapillaroskops systematisch die Kapillaren dargestellt und durchmustert.

Repräsentative Bildausschnitte wurden in der Software dem jeweiligen Finger des Patienten zugeordnet und abgespeichert. Die Finger der Patienten wurden, mit Ausnahme der Daumen, nacheinander untersucht und die Bilder ausgewertet (Cutolo et al. 2013). Somit konnte eine systematische, nicht-invasive Analyse der Morphologie der kleinsten Blutgefäße erfolgen.

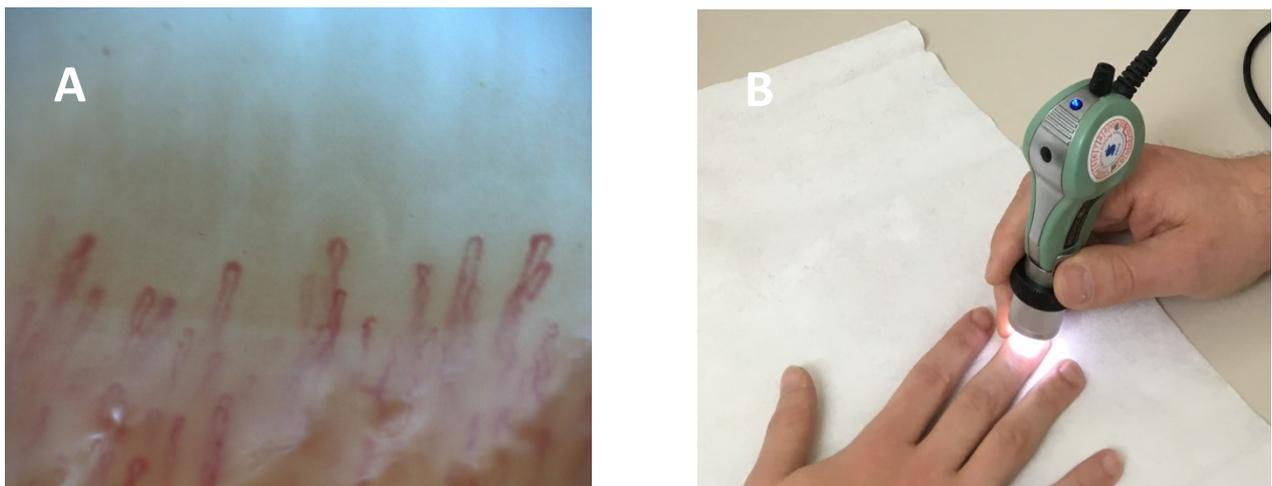


Abbildung 7: Kapillarmikroskopie

- A: Darstellung der Kapillaren einer linken Nagelfalz von Patient 1:**
Die dargestellten Kapillaren weisen deutliche, abnorme Kaliberschwankungen und Unregelmäßigkeiten als Hinweis auf eine SSc auf.
- B: Durchführung der Untersuchung (Beispiel)**

2.6. Röntgendiagnostik

2.6.1. Grundlagen

Die Entdeckung der Röntgenstrahlung wird Wilhelm Conrad Röntgen zugeschrieben (W.C. Röntgen 1895). Die am Ende des 19. Jahrhunderts entdeckten Strahlen werden heute insbesondere zur Erzeugung von Röntgenbildern genutzt. Diese Wellen (Röntgenstrahlen) ähneln dem vom menschlichen Auge wahrnehmbaren Licht, haben jedoch eine deutlich höhere Schwingungsfrequenz und Energie.

Röntgenstrahlen können Materie durchdringen, werden jedoch, je nach Dichte des untersuchten Objekts, teilweise gestreut oder absorbiert. Die das zu untersuchende Objekt durchdringenden Strahlen können zur Bilderzeugung genutzt werden. Sehr dichte Regionen, in denen viele der Strahlen absorbiert wurden, erscheinen auf dem späteren Bild hell. Regionen geringer Dichte, die einen Großteil der Strahlen passieren lassen, erscheinen dunkel.

Die Röntgendiagnostik ist insbesondere zur Beurteilung der Knochenstruktur nützlich und notwendig (Kauffmann et al. 2006).

Neben ihrem Nutzen in der diagnostischen Bildgebung können Röntgenstrahlen auch schädliche Einflüsse auf den menschlichen Organismus haben. Durch ihre hohe Energie können sie bei Absorption oder Streuung im menschlichen Körper zu Ionisationen führen. Hierfür sind in der Röntgendiagnostik in erster Linie der Photoeffekt und die Compton-Streuung verantwortlich. Beide Effekte können dazu führen, dass Elektronen aus den Atomhüllen austreten. Zum einen können durch die entfernten Elektronen chemische Reaktionen ausgelöst werden, zum anderen können die ausgetretenen Elektronen zu Ionisationen in weiteren Atomen führen. Diese physikalischen und chemischen Prozesse können schließlich zu biochemischen und biologischen Veränderungen im menschlichen Körper führen (Krieger 2012). Eine vermehrte Exposition gegenüber Röntgenstrahlen kann somit allgemein zu biologischen Veränderungen des Individuums, aber wahrscheinlich auch zur Entstehung von bösartigen Erkrankungen beitragen (Bundesamt für Strahlenschutz 2015). Insbesondere Schwangere sollten die Exposition gegenüber Röntgenstrahlen vermindern, um eine Schädigung der Leibesfrucht zu vermeiden.

2.6.2. Röntgenuntersuchung

Zur Durchführung einer Röntgenuntersuchung werden zunächst in einer Röntgenröhre Röntgenstrahlen erzeugt. Hierzu werden an einer Kathode Elektronen verdampft und in einem elektrischen Feld mittels einer Hochspannungsanode beschleunigt.

Treffen die Elektronen mit hoher Geschwindigkeit auf die Anode werden sie abgebremst. Beim Bremsvorgang wird die Bewegungsenergie der Elektronen zu circa 99% in Wärme und zu circa 1% in Strahlung umgewandelt. Die entstehende elektromagnetische Strahlung breitet sich von der Anode in alle Richtungen aus. Zur Bilderzeugung befindet sich ein Austrittsfenster an der Röntgenröhre. In allen anderen Richtungen werden die Strahlen abgeschirmt. Die Röntgenstrahlen bewegen sich mit Lichtgeschwindigkeit durch den Raum und treffen auf das zu untersuchende Objekt, welches auf dem Aufnahmetisch aufliegt. Um ein Artefakt-freies Bild zu erhalten, sollte das Objekt nicht bewegt werden. Im Aufnahmetisch befindet sich heutzutage ein digitales Aufnahmesystem, welches direkt mit einem Bildarchivierungssystem verbunden ist.

Die entstehenden Bilder können technisch durch verschiedene Parameter beeinflusst werden. Zum einen kann bereits in der Röntgenröhre die Stromspannung- und -stärke in der Glühkathode und somit die Menge der pro Zeiteinheit verdampften Elektronen variiert werden (Stromstärken-Zeit-Produkt). Zum anderen kann durch Veränderung der Beschleunigungsspannung die Geschwindigkeit der Elektronen und damit auch die Energie und Frequenz der erzeugten Röntgenstrahlen beeinflusst werden. Je höher die Beschleunigungsspannung, desto mehr Energie haben die entstehenden Strahlen und desto höher ist ihre Frequenz. Weitere Variablen sind der Abstand zwischen Anode und Aufnahmeggerät (sog. Fokus-Film-Abstand) und die Größe des Brennflecks der Elektronen auf der Anode (Fokus) (Kauffmann et al. 2006).

Schmitt et al. haben in ihrer Übersichtsarbeit zur bildgebenden Diagnostik Empfehlungen zur optimalen Diagnostik der Lunatumnekrose gegeben. Zur Röntgenuntersuchung wird neben Anforderungen an das Aufnahmesystem ein Film-Fokus-Abstand von 105 cm, eine Größe des Fokus von 0,3 - 0,6 mm, eine Beschleunigungsspannung von 45 - 55 kV und ein Stromstärken-Zeit-Produkt von 4,0 - 6,4 mAs empfohlen (Schmitt und Kalb 2010).

Neben der Technik spielt auch die Lagerung der zu untersuchenden Hand eine wichtige Rolle. Das Radiokarpalgelenk befindet sich in der Mitte der Aufnahme und der Arm in Neutralstellung.

2.6.3. Ablauf der Untersuchung

Nach ausführlicher Aufklärung über die möglichen Risiken einer Röntgenuntersuchung (vgl. Abschnitt 2.4.1.), Ausschluss des Vorliegens einer Schwangerschaft und Einwilligung des Patienten wurden gezielte Aufnahmen der Handgelenke angefertigt. Zunächst wurde eine dorsopalmare Aufnahme angefertigt. Der Arm des Patienten wurde auf Schulterhöhe eleviert, die Hand wurde mit der Handfläche auf dem Aufnahmetisch und die Anode wurde in 105 cm Abstand positioniert. Das Handgelenk wurde in Neutralstellung positioniert, das heißt, nicht in Richtung Elle oder Speiche abgewinkelt. In dieser Position erfolgte die erste Aufnahme. Nun wurde der Arm des Patienten adduziert und die Hand seitlich auf dem Aufnahmetisch positioniert. Die so angefertigte Seitenaufnahme bildete das Handgelenk in 90° Versatz zur dorsopalmaren Aufnahme ab. In beiden Stellungen wurde das Radiokarpalgelenk in der Mitte der Aufnahme positioniert.

Diese Technik wurde für die erneut untersuchten Patienten verwendet. Zur Beurteilung der Handgelenke der anderen Patienten wurden archivierte Röntgenaufnahmen, meist Übersichtsaufnahmen beider Hände, zur weiteren Auswertung herangezogen.

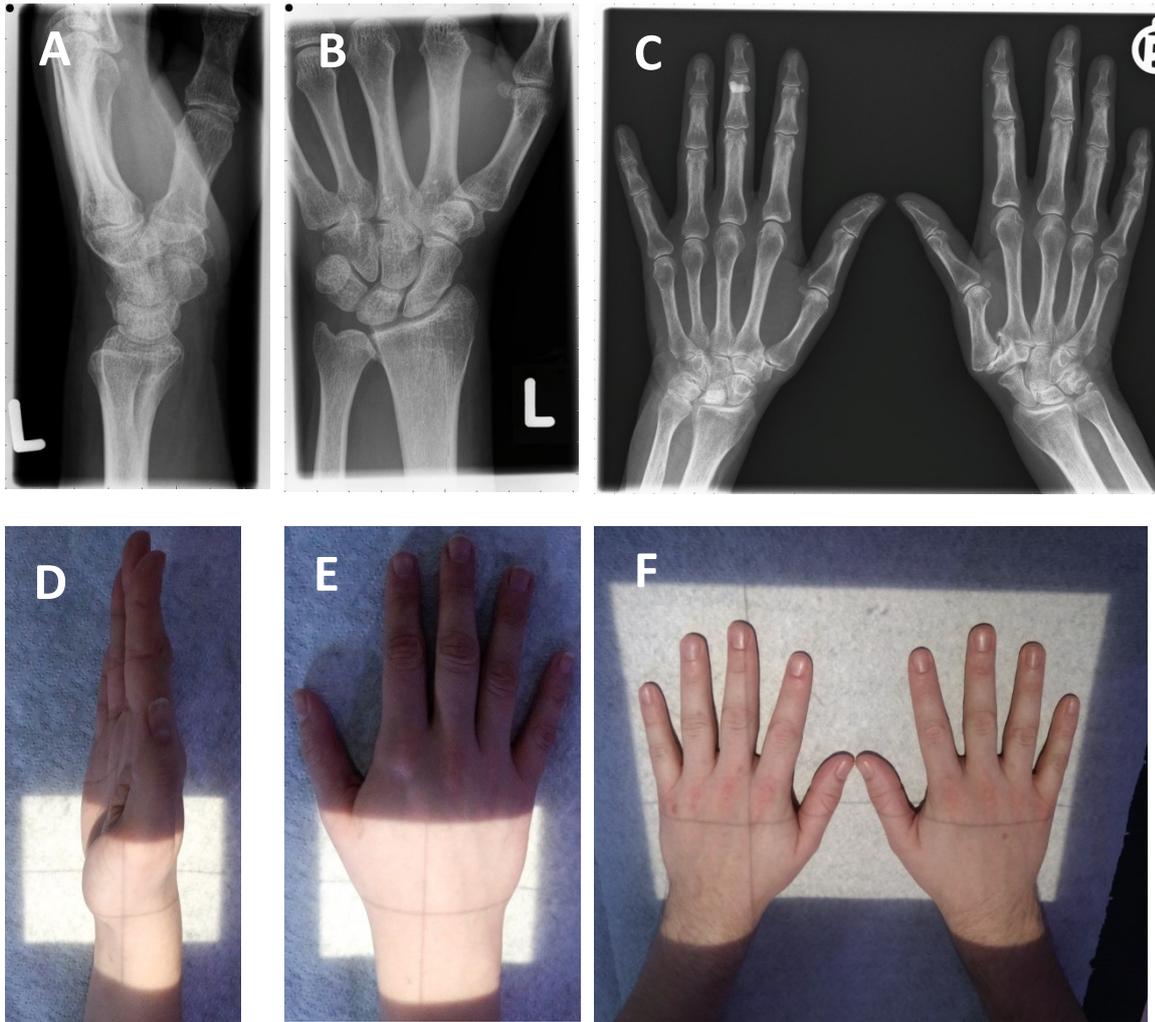


Abbildung 8: Röntgenaufnahme der Hände

A/B: Standardisierte Röntgenaufnahme zur Untersuchung des Os lunatum in zwei Ebenen (Patient 1)

C: Übersichtsaufnahme des Handgelenkes (Patientin 7)

D/E/F Korrespondierende Positionierung der Hand auf dem Röntgendetektor

3. Auswertung

Zunächst wurden alle für den jeweiligen Patienten zur Verfügung stehenden Befunde, Untersuchungen und Berichte über den klinischen Verlauf mit möglichem Bezug zu einer Osteonekrose des Mondbeines zusammengetragen. Insbesondere wurde das Material auf mögliche Faktoren, die eine Osteonekrose im Allgemeinen oder des Mondbeines im Speziellen begünstigen konnten, ausgewertet. Als mögliche Risikofaktoren wurden die Ausprägung des Raynaud-Phänomens, eine langfristige Einnahme von Glukokortikoiden oder Acetylsalicylsäure, eine berufliche Belastung der Handgelenke, Traumata der Handgelenke, eine positive Ulnarvarianz, eine makroskopische Schädigung der Unterarmarterien und eine mikroskopische Schädigung der Kapillaren ausgewertet. Neben Seitigkeit und Ausprägung der Lunatumnekrose wurden auch Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer seit Diagnosestellung und Befallsmuster der SSc, das gleichzeitige Vorliegen von Handgelenksarthritiden, zurückliegende oder derzeitige Therapien mit Immunsuppressiva und das Vorliegen von verschiedenen Autoantikörpern zum Vergleich der klinischen Verläufe in die Auswertung einbezogen. Mögliche Therapieversuche der Osteonekrose wurden dokumentiert. Auch die in der Literatur publizierten Fälle wurden, soweit detaillierte Informationen vorhanden waren, nach den oben genannten Faktoren ausgewertet.

Alle verfügbaren archivierten oder neu angefertigten bildgebenden Untersuchungen der Hände und Unterarme wurden ausgewertet. Die Bildgebung diente zum einen zur Einstufung und Analyse des Ausmaßes einer möglichen Osteonekrose. Zum anderen konnte mittels Sonografie und Kapillarmikroskopie die makro- beziehungsweise mikrovaskuläre Versorgung der Handgelenke beurteilt werden. Neben dem behandelnden Rheumatologen wurde nach Anonymisierung der Daten eine Auswertung durch einen weiteren Rheumatologen und einen Handchirurgen vorgenommen. Die Auswertung der spezifischen Untersuchungsmodalitäten ist im Folgenden beschrieben.

3.1. Auswertung der bildgebenden Untersuchungen der Handgelenke

Die Osteonekrose des Os lunatum läuft in mehreren Stadien ab. In der bildgebenden Diagnostik ist insbesondere das Zusammenspiel aus MRT und Röntgen wichtig, um Rückschlüsse auf die vorliegenden pathoanatomischen Veränderungen und damit die Krankheitsausprägung ziehen zu können.

Zur Einteilung der Lunatumnekrose anhand der Bildgebung hat sich die Graduierung nach Lichtman und Ross etabliert (Lichtman et al. 2010). Diese Klassifikation sieht die Einteilung in vier Stadien vor:

- Stadium I: Insgesamt unauffälliger Befund im Röntgenbild. Eventuell diffuse Signalveränderungen im MRT
- Stadium II: Sklerosierung des Knochens mit Dichteveränderungen im Röntgenbild. Kein Zusammenbruch des Knochens
- Stadium IIIA: Teilweiser Zusammenbruch des Knochens, jedoch ohne Veränderungen im Gefüge des Handgelenks
- Stadium IIIB: Zusammenbruch des Knochens mit Verschiebung des Os lunatum nach proximal und Flexion des Os scaphoideum (Siegelringzeichen)
- Stadium IV: Wie Stadium III, zusätzlich mit begleitender Arthritis des Handgelenks

Im Frühstadium der Lunatumnekrose kommt es zu Veränderungen innerhalb des Knochenmarks. Diese Veränderungen führen zu einer Änderung des Signalverhaltens im MRT, die als Knochenmarködem bezeichnet wird, insbesondere des proximalen Anteils des Os lunatum, zum anderen zu diffusen Veränderungen des Kontrastmittelaufnahmeverhaltens. Knochenmarködeme lassen sich in den fettunterdrückten MRT-Sequenzen als Hyperintensität detektieren. In unseren Untersuchungen wurde hierzu die STIR Sequenz herangezogen (nähere Beschreibung der Sequenzen in Abschnitt 2.3.3). Im gesunden Knochengewebe sind keine sog. Knochenmarködeme sichtbar. Im Frühstadium der Osteonekrose sieht man insbesondere im proximalen Knochen ein sog. Knochenmarködem. Die T1 gewichteten Sequenzen zeigen hier diffuse Signalveränderungen nach Kontrastmittelgabe. Diese Veränderungen entstehen durch eine reaktiv vermehrte, ungeordnete Durchblutung im Rahmen von Umbauvorgängen. Die Umbauvorgänge im Knochen sind in der Regel noch nicht im Röntgenbild sichtbar (Stadium I).

Schreitet die Erkrankung fort, kommt es zu einer Osteosklerose, welche im Röntgenbild als Dichtevermehrung der Spongiosa auffällt. Das vermehrte Knochengewebe führt im MRT zu Signalabsenkungen in T1- und T2-Wichtung. Die klassische Osteonekrose des Os lunatum beginnt an der proximalen Zirkumferenz des Knochens. Die Ausprägung der Nekrose lässt sich gut in der MRT abschätzen. Die Nekrosezone wird nicht mehr

von Blutgefäßen versorgt und präsentiert sich somit hypointens in den Kontrastmittelsequenzen. Die distal gelegene Reparationszone ist jedoch gut durchblutet und imponiert hyperintens nach Kontrastmittelgabe (Stadium II).

Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es aufgrund der voranschreitenden Nekrose zur Fraktur des Mondbeins. In der MRT wird dies durch eine Vergrößerung der hypointensen Zone sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe in der T1-Wichtung deutlich. Diese Zone kann im Verlauf den gesamten Knochen ausfüllen. Zur weiteren Differenzierung des Krankheitsstadiums dient nun vorrangig das Röntgenbild. Insbesondere am proximalen Lunatumpol kommt es zu Einbrüchen der Kortikalis, eine Entrundung des Knochens ist die Folge (Stadium IIIA).

Bricht der Knochen weiter zusammen, kommt es zu einer Gefügestörung in der gesamten Carpalregion. Zunächst kommt es zu einer Proximalisierung des Kopfbeins und einer Rotation des Kahnbeins (Stadium IIIB). Aufgrund der Gefügestörung werden die anatomischen Strukturen unphysiologisch belastet. Neben einer Verschlimmerung der klinischen Symptomatik resultiert eine Arthritis des Handgelenks (Stadium IV) (Schmitt und Kalb 2010).

Neben einer möglichen Osteonekrose des Mondbeines wurden auch andere pathologische Veränderungen der Handgelenke mit beurteilt. Akbayrak et al. fanden hier bei Patienten mit SSc insbesondere Synovitiden, Gelenkergüsse, Knochenmarködeme und knöcherne Erosionen. Im Niederfeld-MRT zeigt sich eine Synovitis durch eine Verbreiterung der Synovia mit erhöhter Aufnahme von Kontrastmittel. Ein Knochenmarködem stellt sich in der STIR-Sequenz als Hyperintensität und in der T1-Sequenz als Hypointensität dar. Eine Knochenerosion imponiert als Defekt der Knochenkontur in zwei Raumebenen mit Kontrastmittelaufnahme in der T1-Sequenz. Ein Gelenkerguss lässt sich insbesondere in der STIR-Sequenz als Hyperintensität im Gelenkspalt darstellen (Akbayrak et al. 2013).

Die Röntgenbilder wurden auch zur Bestimmung einer Ulnavarianz als möglicher Risikofaktor für eine Osteonekrose des Os lunatum herangezogen.

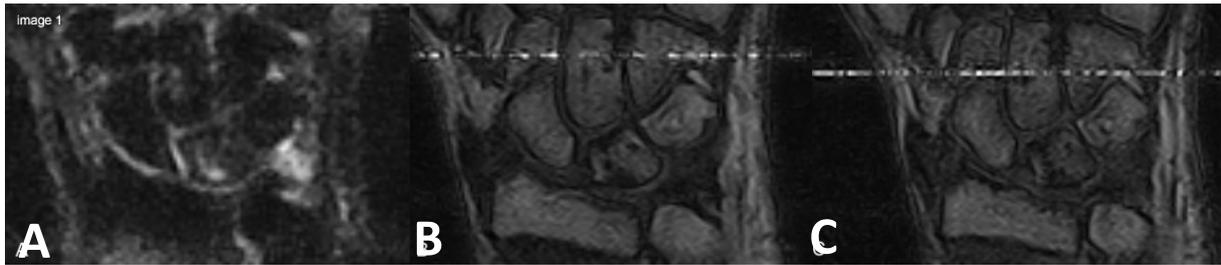


Abbildung 9: Die Osteonekrose des Os lunatum im MRT

- A: STIR Sequenz mit Knochenmarködem des Os lunatum.
- B: Die T1-gewichtete Sequenz zeigt ein hypointenses Areal im proximalen Teil des Os zusammen mit zwei kleineren hypointensen Zonen.
- C: Nach der Applikation von Kontrastmittel tritt in der T1-gewichteten Sequenz eine leichte, inhomogene Signalerhöhung im Bereich des Os lunatum auf.
(Die Bilder zeigen die rechte Hand von Patient 3)

3.2. Auswertung der Sonografien der Unterarmarterien

Zur Evaluation einer möglichen makroangiopathischen Ursache der Lunatumnekrose wurde eine Sonografie der Unterarmarterien durchgeführt. Diese dient zur Beurteilung der makroskopischen arteriellen Blutversorgung der Handgelenke. Konnte ein Gefäß, insbesondere die Ulnararterie, nicht dargestellt werden oder zeigte sich in der Dopplersonografie kein Blutfluss, wurde ein Gefäßverschluss (Okklusion) diagnostiziert.

3.3. Auswertung der Kapillarmikroskopien

Veränderungen in der Architektur der Kapillaren sind ein spezifischer Bestandteil der pathoanatomischen Veränderungen im Rahmen der systemischen Sklerose. Die Darstellung der möglichen Kapillarveränderungen wird genutzt, um zwischen Patienten mit primärem und sekundärem Raynaud-Syndrom zu unterscheiden. Während die Video-Kapillarmikroskopie (VCM) bei gesunden Probanden und bei Patienten mit primärem Raynaud-Syndrom ein dichtes Netz aus Haarnadel-förmigen, schmalen, parallelen Kapillaren zeigt, kommt es im Krankheitsverlauf der SSc zu ineinander übergehenden Veränderungen. Zunächst verbreitern sich die Kapillaren, vermutlich durch beginnende Schäden am Endothel. Diese Verbreiterungen betreffen sowohl den afferenten als auch den efferenten Schenkel der Kapillare. Sobald eine Kapillarschlinge über 50 µm im Durchmesser erreicht, spricht man von Riesenskapillaren (engl. giant capillary). Ein Patient mit Raynaud-Beschwerden und Riesenskapillaren in der VCM erkrankt im Verlauf mit hoher Wahrscheinlichkeit an einer klinisch manifesten SSc.

Zusätzliche Antikörper-Bestimmungen können bei der Differenzierung helfen (Koenig et al. 2008).

Nach dem Auftreten von Riesenskapillaren kommt es durch die Schwächung des Endothels zu mikroskopischen Einblutungen im Kapillarbett. Im weiteren Erkrankungsverlauf entstehen durch den voranschreitenden Verlust einzelner Kapillaren große avaskuläre Areale. Insbesondere die abnehmende Kapillardichte kann mit einer deutlichen Verschlechterung der klinischen Symptomatik der Patienten korrelieren. Schließlich führt die lokale Unterversorgung des Gewebes über die Produktion von vaskulären Wachstumsfaktoren zur Neubildung von Blutgefäßen (Neoangiogenese). Diese Neubildungen von Blutgefäßen äußern sich in der VCM als ungeordnete, heterogene, verzweigte Kapillaren. Diese können in vielen verschiedenen Ausmaßen auftreten. Cutolo et al. empfehlen, alle deutlich von der Norm abweichenden Kapillarformen als Ausdruck der Neoangiogenese zu bewerten (Cutolo et al. 2013).

Diese Veränderungen entstehen bei anderen Kollagenosen nicht oder nur in unspezifischer Form. Daher können drei Stadien der SSc-spezifischen Kapillarmuster differenziert werden. Sind in der VCM wenige Riesenskapillaren und Mikroeinblutungen vorhanden, jedoch keine Verluste von Kapillaren oder Zeichen der Neoangiogenese, spricht man von einem frühen Muster der SSc-Kapillarveränderungen (engl. *SSc early pattern*). Sobald mehr Riesenskapillaren und Einblutungen sowie insbesondere ein beginnender Kapillarverlust und neoangiogenetische Veränderungen auftreten, wird dies als aktives Muster (engl. *SSc active pattern*) bezeichnet. Das Spätstadium (engl. *SSc late pattern*) ist durch große Areale ohne Kapillaren und eine durch Gefäßneubildungen ausgeprägt heterogene Struktur der noch vorhandenen Kapillaren definiert. (Cutolo et al. 2013)

Wir werteten die Kapillarmikroskopien unserer Patienten nach den oben genannten Mustern aus, um eventuelle Assoziationen zwischen einem Voranschreiten der Zerstörung der kleinsten Blutgefäße und einer möglichen angiopathischen Schädigung der Mondbeine aufzuzeigen.

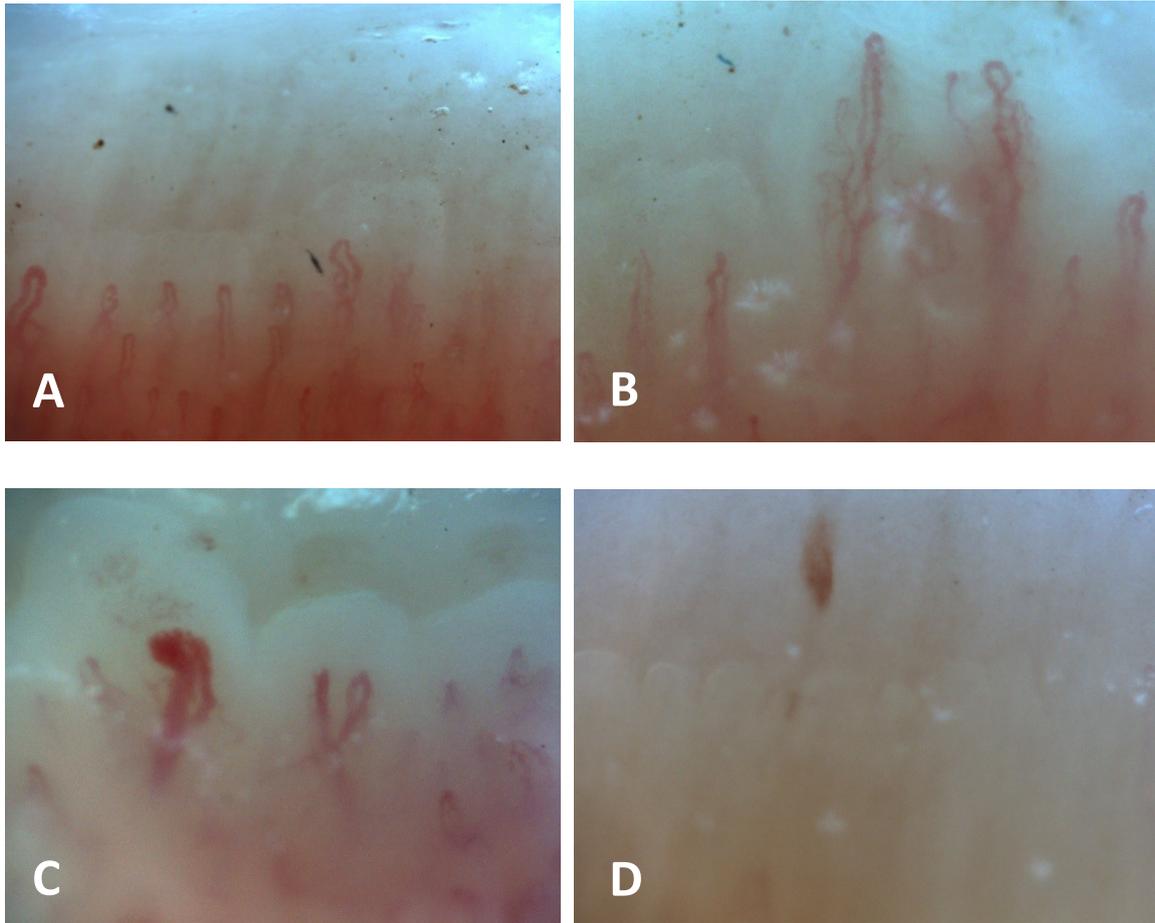


Abbildung 10: Kapillarmikroskopie bei SSc- Patienten

- A: Die gezeigten Kapillaren sind von unterschiedlicher Größe, verlaufen nicht parallel und weisen deutliche Kaliberschwankungen und Windungen auf.
- B: Im Rahmen der krankhaften Gefäßneubildung entstehen große, abnorme Kapillarbüschel.
- C: Links ist eine Megakapillare mit deutlich vergrößertem Durchmesser dargestellt.
- D: In diesem avaskulären Areal sind keine Kapillaren mehr sichtbar, dieses Bild ist typisch für Patienten im Spätstadium der SSc (late pattern), das braune Areal entspricht einer Einblutung ins Gefäßbett.

In Tabelle 4.1 auf Seite 52 sind die Ergebnisse zusammengefasst dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Patienten im Detail

Im folgenden Abschnitt werden die klinischen Verläufe und erhobenen Befunde unserer Patienten zusammengefasst dargestellt. Auch die vorhandenen Informationen der in der Literatur beschriebenen Krankheitsverläufe von Patienten mit systemischer Sklerose und Lunatumnekrose werden beschrieben. Tabelle 3.1 zeigt eine Übersicht der wichtigsten Fakten.

4.1.1. Patient 1: Ein 68jähriger Patient mit dcSSc, Arthritis und unilateraler Nekrose des Mondbeins

Der Patient litt im Rahmen der SSc an schweren Episoden des Raynaud-Phänomens und schnell fortschreitender dermaler Fibrosierung, einer inflammatorischen Myokarditis in der MRT und gastrointestinaler sowie muskuloskelettaler Beteiligung.

Beim erstmaligen Auftreten bilateraler Handgelenkschmerzen wurde eine Niederfeld-MRT der rechten Hand angefertigt, welche eine schwere Handgelenksarthritis zeigte. Desweiteren wurde eine palmare radiale Zyste, ein Impingement des Os triquetrum, eine positive Ulnavarianz und eine deutliche Läsion im proximalen Os lunatum diagnostiziert. Aufgrund der systemischen Erkrankung mit Haut- und Herzbeteiligung wurde der Patient zuvor immunsuppressiv mit Methotrexat und Cyclophosphamid behandelt. Eine bilaterale Polyarthritits der Handgelenke und Füße sprach auf die konventionelle Therapie nicht an und wurde zweimal jährlich mit dem Antikörper Rituximab behandelt. Die klinische Symptomatik mit Handgelenk- und Muskelschmerzen sprach gut auf die Therapie an, und die Schmerzen nahmen jeweils zum Ende der Therapiezyklen hin zu. Bei einem Folgetermin nach drei Jahren bestanden keine Schmerzen im Bereich der Handgelenke, und die klinische Untersuchung und Sonografie zeigten keine Hinweise auf eine fortbestehende Arthritis. Dennoch wurde, aufgrund der vorbeschriebenen Läsion des Os lunatum, eine erneute Niederfeld-MRT des rechten Handgelenks angefertigt. Die vorbekannte Zyste hatte sich vergrößert und im Scaphotrapezotrapezoidalgelenk zeigte sich ein Erguss. Das Os lunatum zeigte weiterhin die vorbestehenden Signalalterationen ohne eindeutiges Fortschreiten der Veränderungen. Die Form der Veränderung war unverändert, jedoch zeigte sich ein deutliches Knochenmarködem. Röntgenaufnahmen des Handgelenks zeigten lediglich minimale Veränderungen der Knochenstruktur des Os lunatum und

eine beginnende Osteoarthrose des ersten Metakarpophalangeal-Gelenks. Dies entsprach einer Osteonekrose des Os lunatum im Stadium 2 nach Lichtman.

Die durchgeführte Video-Kapillarmikroskopie zeigte ein typisches Spätstadium mit Kapillarverlust und Neovaskularisationen, jedoch ohne Riesenkapillaren oder Mikroblutungen. Die Duplexsonografie der Unterarmarterien zeigte bilaterale Verschlüsse der Ulnararterien mit Beginn circa 10 cm proximal der Handgelenke. Ein kompensatorisch erhöhter Blutfluss der Radialarterien zeigte sich nicht.

Als potenzielle Risikofaktoren für eine Osteonekrose konnte neben der SSc eine niedrig dosierte Glukokortikoidtherapie gelten. Weitere Risikofaktoren konnten nicht eruiert werden.

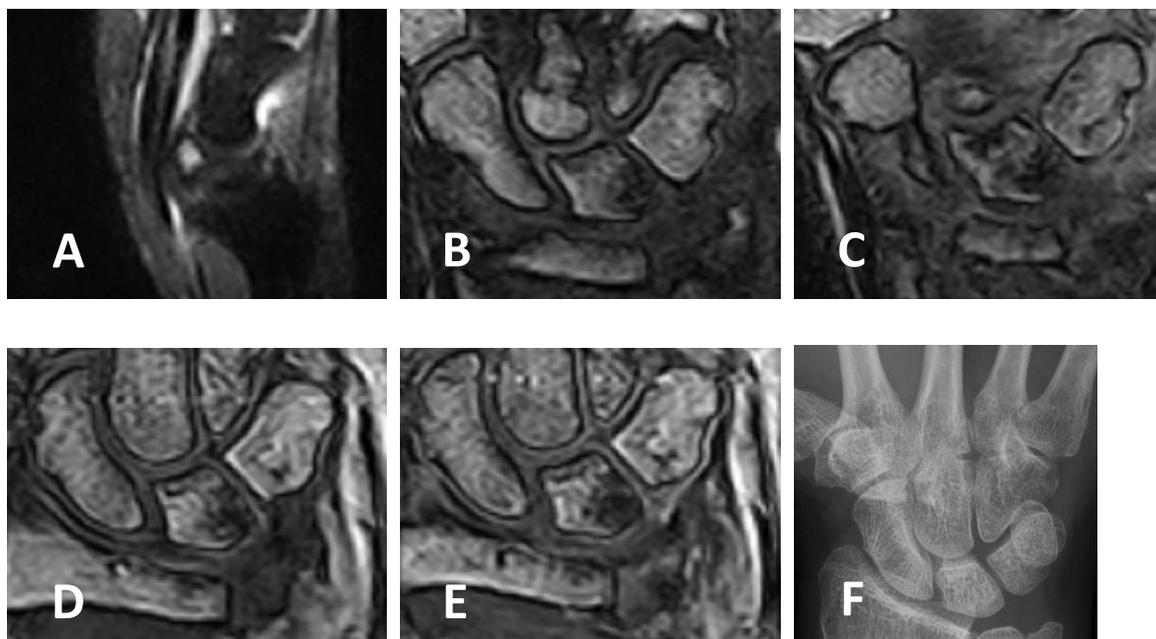


Abbildung 11: MRT Aufnahmen des rechten Handgelenkes von Patient 1

- A-C: Initiale Aufnahmen
A: Knochenmarködem im Bereich des Os lunatum (STIR Sequenz)
B: Signalverlust im Bereich des proximalen Os lunatum in der T1-gewichteten Sequenz
C: Nach Kontrastmittelapplikation zeigen sich mehrere hypointense Areale ohne Aufnahme von Kontrastmittel als Zeichen einer Nekrose
- D-E: MRT Aufnahmen nach 3 Jahren
D: Die T1-gewichtete Sequenz zeigt weiterhin eine Nekrosezone ohne signifikante Vergrößerung
E: Die Läsion am proximalen ulnaren Pol des Os lunatum zeigt weiterhin keine Kontrastmittelaufnahme
F: Die Röntgenaufnahme des rechten Handgelenkes zeigt nur minimale Veränderungen des Os lunatum

4.1.2. Patient 2: Ein 71jähriger Patient mit lcSSc und Auffälligkeiten im rechten Mondbein

Der Patient litt im Rahmen seiner Erkrankung an Sklerodaktylie, schweren RP-Anfällen mit Ulzerationen der Fingerspitzen sowie gastrointestinaler und pulmonaler Beteiligung. Im Rahmen der Prävalenzstudie von Akbayrak et al. wurden beide Hände des Patienten in der Niederfeld-MRT untersucht (Akbayrak et al. 2013). Es bestanden keine klinischen Zeichen einer Handgelenksarthritits. In der MRT zeigten sich im rechten Os lunatum ein Knochenmarködem sowie diffuse Signalveränderungen in der Kontrastmittel-sensitiven Sequenz. Das Stadium nach Lichtman wurde zwischen 1 und 2 eingestuft, da das Röntgenbild keine Veränderungen zeigte, in der MRT jedoch multiple Frakturlinien zu erkennen waren. Das Mondbein der linken Hand zeigte außer einer kleinen zystischen Veränderung keine Auffälligkeiten in der bildgebenden Diagnostik. Der Patient litt insbesondere unter den schweren Raynaud-Anfällen, der Sklerodaktylie mit Gelenkkontrakturen und Fingerulzerationen, die Mondbeinveränderungen hingegen waren ohne klinisches Korrelat. Eine spezifische Therapie der möglichen Lunatumnekrose wurde daher nicht eingeleitet.

Im Rahmen der erneuten Untersuchung nach drei Jahren war die Beweglichkeit beider Handgelenke eingeschränkt. Schmerzen im Bereich der Handgelenke wurde vom Patienten verneint. Eine erneute Niederfeld-MRT der rechten Hand zeigte eine deutliche Progredienz der Signalalterationen im Mondbein. Neben einer Ausdünnung des umgebenden Knorpels wurde ein beginnender Zusammenbruch des Knochens detektiert. Im Röntgenbild waren neben einer beidseitigen Osteoarthritis der Handgelenke ein geringer Einbruch des rechten Mondbeines, jedoch keine Auffälligkeiten im linken Mondbein zu verzeichnen. In der Klassifikation nach Lichtman war rechtsseitig ein Progress in das Stadium IIIA aufgetreten.

Die Kapillarmikroskopie zeigte ein typisches spätes Muster der Kapillarveränderungen mit ausgedehntem Kapillarverlust und ungeordneten Gefäßneubildungen, jedoch nur wenigen Mikroblutungen. In der Sonografie fiel ein beidseitiger Verschluss der Ulnararterien auf. Im Sinne weiterer Risikofaktoren hatte der Patient insgesamt 15 Jahre als Steinmetz gearbeitet und nahm seit seinem ersten SSc-assozierten Krankenhausaufenthalt vor 8 Jahren ein niedrig dosiertes Glukokortikoid ein.

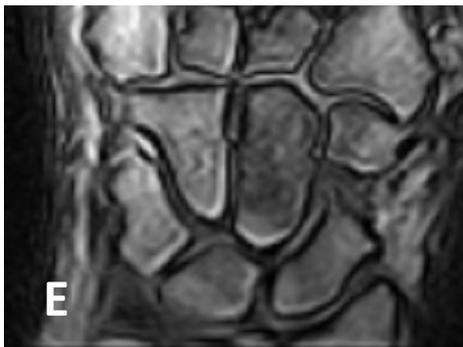
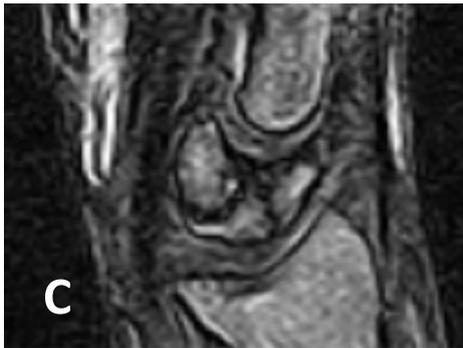
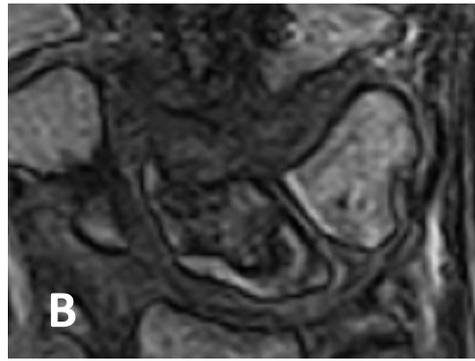
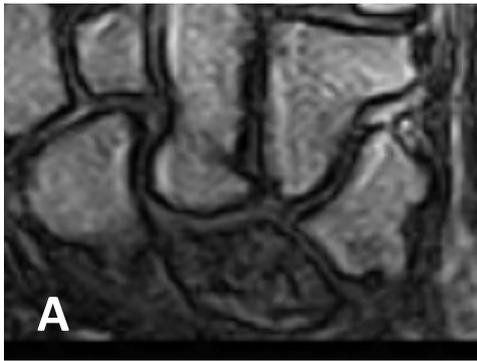


Abbildung 12: Aufnahmen des rechten Handgelenks von Patient 2

- A: Initiale Aufnahmen zeigen eine fast den gesamten Knochen einnehmende Hypointensität des Os lunatum in der T1-gewichteten MRT Sequenz.
- B/C: Drei Jahre später ist die Veränderung fortgeschritten, in der Kontrastmittel-unterstützten Sequenz zeigt sich nur eine leichte, inhomogene Kontrastmittelaufnahme und das saggitale Bild (C) zeigt ausgedehnte hypointense Areale.
- D: Das Röntgenbild zeigt lediglich ein leicht höhengemindertes Os lunatum.
- E: Zum Vergleich: Das Os lunatum des linken Handgelenks zeigt keine Signalveränderungen in der T1-gewichteten Sequenz.

4.1.3. Patientin 3: Eine 50jährige Patientin mit lcSSc und rechtsseitigen Mondbein-Signalveränderungen in der MRT

Die Patientin berichtete erstmals über Handgelenkschmerzen, als sie bereits seit 5 Jahren an schweren RP-Anfällen mit Fingerspitzenulzerationen litt. In angefertigten Niederfeld-MRT-Aufnahmen zeigte sich eine Arthritis beider Handgelenke. Daher wurde eine immunmodulierende Basistherapie mit Methotrexat eingeleitet. Drei Monate später hatten sich die Schmerzen gebessert und eine erneute MRT der Handgelenke zeigte eine Regredienz der Arthritis. Zwei Jahre später wurde aufgrund eines Perikardergusses eine Glukokortikoid-Therapie mit Prednisolon begonnen, obwohl im kardialen MRT keine Zeichen einer Perimyokarditis nachzuweisen waren. Im Rahmen der Wiedervorstellung wurden die Niederfeld-MRT-Aufnahmen der Handgelenke erneut ausgewertet und zeigten ein großes, in der T1-Sequenz hypointenses Areal im proximalen rechten Mondbein mit diffusen Veränderungen in der Kontrastmittelaufnahme. In der Knochenmarködem-sensitiven Sequenz zeigte sich eine ausgedehnte Hyperintensität im Knochenmark. Das linke Mondbein wies außer mehreren kleinen, in der T2-Sequenz hyperintensiven Zysten keine Auffälligkeiten auf. In erneut angefertigten Aufnahmen des rechten Handgelenks waren die zuvor befundenen Signalveränderungen im rechten Mondbein weiterhin nachweisbar, jedoch ohne bildmorphologischen Progress. Im Röntgenbild zeigten sich nur unspezifische Veränderungen der Knochenstruktur des rechten Mondbeines, das linke Mondbein zeigte keine Auffälligkeiten. Nach Lichtman entsprechen die rechtsseitigen Veränderungen einem Stadium II. In der Sonografie zeigte sich ein Verschluss der linken Ulnararterie, kontralateral zum auffälligen Mondbein.

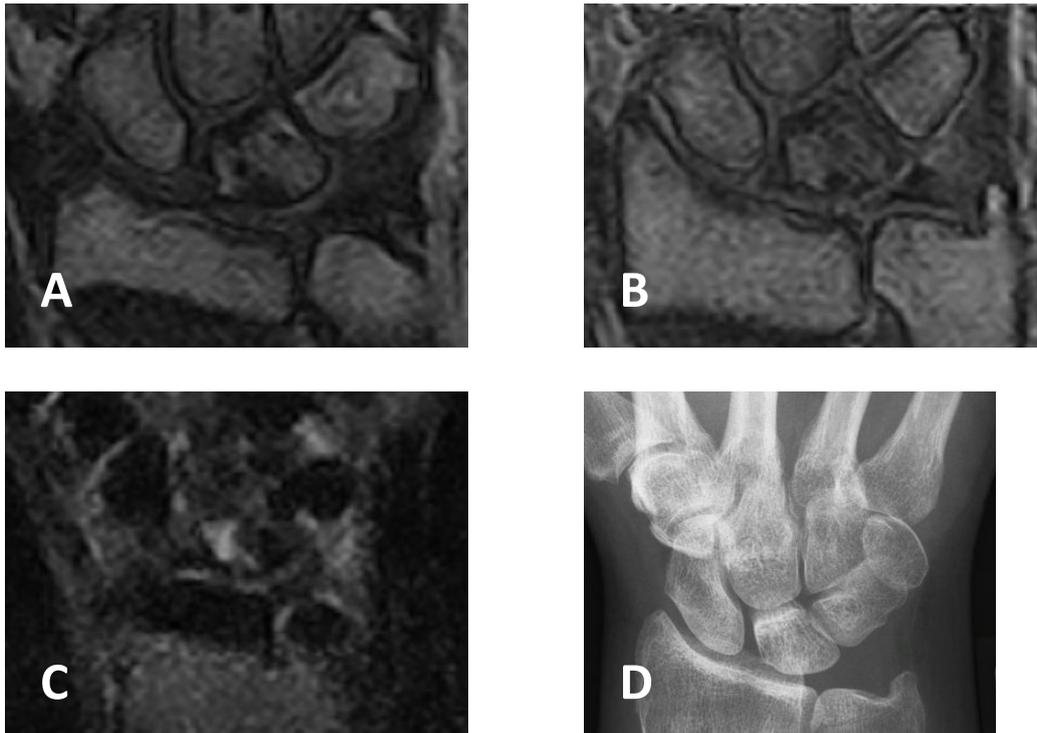


Abbildung 13: Aufnahmen des rechten Handgelenks von Patientin 3

- A/B: T1-gewichtete Sequenz vor (A) und nach (B) Applikation von Kontrastmittel. Es zeigen sich diffuse Signalalterationen
- C: STIR Sequenz mit Hyperintensität als Hinweis auf ein Knochenmarködem im Bereich des Os lunatum
- D: Röntgenaufnahme mit unspezifischen Veränderungen der Knochenstruktur des Os lunatum

4.1.4. Patientin 4: Eine 70jährige Patientin mit lcSSc, starken Gelenkschmerzen und MRT-Auffälligkeiten im rechten Mondbein

Zum Symptomenkomplex der Patientin gehörten schwere RP-Anfälle mit wiederkehrenden Fingerspitzenulzerationen, eine Handgelenksarthritis und eine gastrointestinale Beteiligung. Es bestanden puffy fingers, jedoch ohne Sklerodaktylie oder Sklerodermie. Formell lautete die Diagnose somit systemische Sklerose sine scleroderma (Systemische Sklerose ohne Hautverhärtungen, fraglich eine Vorstufe der SSc (Hachulla und Launay 2011)). Aufgrund der Handgelenkarthritis wurde die Patientin aufeinanderfolgend mit Methotrexat, Leflunomid und Hydroxychloroquin immunmodulierend behandelt. In mehr als 6 Behandlungsjahren stellte sich jedoch keine deutliche Besserung der Arthritis ein.

Niederfeld-MRT-Aufnahmen beider Handgelenke wurden angefertigt und zeigten rechtsseitig neben einer Synovitis und einem Erguss auch eine in der T1-Sequenz hypointense Zone im dorsalen Mondbein. Eine Aufnahme von Kontrastmittel wurde

nicht nachgewiesen. Diese Auffälligkeit wurde als mögliche Nekrose gewertet, es zeigte sich jedoch kein Knochenmarködem. Bei einer erneuten Vorstellung nach 3 Jahren bestand ein leichter Dauerschmerz in beiden Handgelenken. Ein erneutes Niederfeld-MRT zeigte eine Vergrößerung des Defektes im rechten Mondbein. Die Zone reichte nun bis zum ulnaren Rand des Knochens, jedoch weiterhin ohne umgebendes Ödem. Röntgenaufnahmen der Handgelenke zeigten nur leichte Veränderungen der Knochenstruktur des rechten Mondbeines und keine Veränderungen auf der Gegenseite.

Die bereits zuvor bestehende Arthritis wurde insgesamt 6 Jahre mittels niedrig-dosierten Glukokortikoiden therapiert. Über ein Jahr erfolgte die Einnahme der Medikation bei Bedarf, im Anschluss als Dauermedikation über 5 Jahre. Zwischenzeitlich nahm die Patientin selbstständig mehrfach höher dosierte Glukokortikoide ein, um vermehrte Symptome der Erkrankung zu therapieren. Dies bedeutete gleichzeitig einen möglichen Risikofaktor für eine Osteonekrose. In der Videokapillaroskopie zeigte sich ein Frühstadium der Kapillarbeteiligung. Die sonografische Untersuchung der Unterarmarterien ergab keine Hinweise für Verengungen oder Verschlüsse der Gefäße.

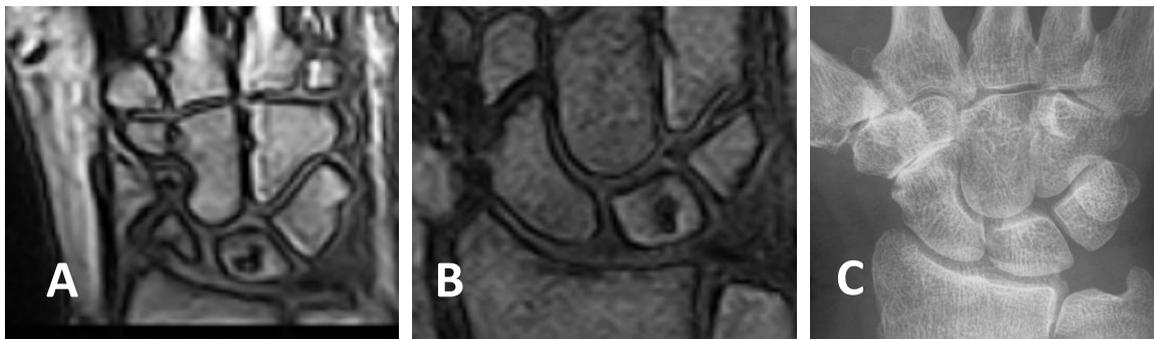


Abbildung 14: Bildgebung des rechten Handgelenks von Patientin 4:

- A: Initiale MRT Aufnahme mit hypointenser Läsion im dorsalen Os lunatum in der T1-gewichteten Sequenz
- B: Progrediente Signalveränderung drei Jahre später
- C: Röntgenaufnahme mit leichten Veränderungen der Knochenstruktur des Os lunatum

4.1.5. Patientin 5: Eine 65jährige Patientin mit dcSSc und Beteiligung innerer Organe, Arthritiden, Veränderungen des rechten Mondbeines sowie Gefügestörungen im rechten Handgelenk

Die Patientin litt seit circa 15 Jahren unter schweren Symptomen der diffusen kutanen systemischen Sklerose, überlappend mit einer mikroskopischen Polyangiitis, einer Autoimmunerkrankung mit Befall der kleinen Blutgefäße. Zum Symptomkomplex der Patientin gehörten Dyspnoe aufgrund einer pulmonalen Hypertonie, einer Lungenfibrose und einer Alveolitis, Nierenfunktionsstörungen bedingt durch eine Glomerulonephritis, schwere RP-Anfälle und eine fortschreitende Hautbeteiligung. Es bestanden eine subjektive allgemeine Muskelschwäche und Schmerzen im Bereich der Handgelenke. Aufgrund einer Synovitis wurde die Patientin mit Leflunomid immunmodulierend behandelt und erhielt ein niedrig dosiertes Glukokortikoid.

Zwei Jahre später wurde eine Niederfeld-MRT der rechten Hand angefertigt. Neben Zeichen einer Synovitis und Erosionen der Handgelenksknochen bestand ein Einbruch des Mondbeines, jedoch ohne Rotation des Kahnbeines. Dies entsprach einem Stadium IIIA nach Lichtman. Aufgrund der persistierenden Synovitis wurde die Glukokortikoid-Therapie fortgeführt.

Dreieinhalb Jahre später wurde eine erneute Niederfeld-MRT angefertigt. Die Veränderungen im rechten Mondbein waren weiterhin nachweisbar, vermehrte Signalveränderungen zeigten sich nicht. Im Röntgenbild zeigte sich neben dem höhengeminderten Mondbein eine Rotation des ipsilateralen Kahnbeins (Siegelringzeichen). Die Veränderungen des carpalen Gefüges zeigten einen Progress zum Stadium IIIB nach Lichtman an. Auch linksseitig zeigte sich nun ein Einbruch des Mondbeins, jedoch ohne Rotation des Kahnbeins, entsprechend einem Lichtman Stadium IIIA. Auf keiner Seite zeigten sich röntgenologische Zeichen einer Arthritis. Der Patientin wurde eine handchirurgische Vorstellung empfohlen, sie nahm den Termin jedoch aus Angst vor einer chirurgischen Intervention nicht wahr.

Weitere eineinhalb Jahre später berichtete die Patientin über persistierende Schmerzen beider Handgelenke. Leider war den zu dieser Zeit behandelnden Ärzten der zuvor gestellte Verdacht auf eine Osteonekrose nicht bekannt. Eine erneute MRT der Hände wurde angefertigt. Eine Arthritis beider Handgelenke und der Metacarpophalangealgelenke wurde diagnostiziert und eine Basistherapie mit

Leflunomid begonnen. Eine erneute Auswertung der Bilder zeigte gleichbleibende Signalveränderungen beider Mondbeine ohne Progress.

Es bleibt unklar, ob die Handgelenkschmerzen durch eine typische SSc-assoziierte Arthritis oder eine Osteonekrose der Mondbeine mit konsekutiver Gefügestörung bedingt waren (dies entspräche einem Lichtman Stadium IV). Die Patientin berichtete über eine Verbesserung der Symptome unter der Leflunomid-Therapie, welche aus diesem Grund fortgeführt wurde.

Die Video-Kapillarmikroskopie zeigte ein typisches Spätstadium. Die Sonografie der Unterarmarterien zeigte beidseits eine leichte Reduktion der Blutflussgeschwindigkeit in den Ulnararterien, jedoch ohne Verschluss. Außer der niedrig dosierten Glukokortikoidtherapie über 15 Jahre bestanden keine spezifischen Risikofaktoren für eine Osteonekrose.

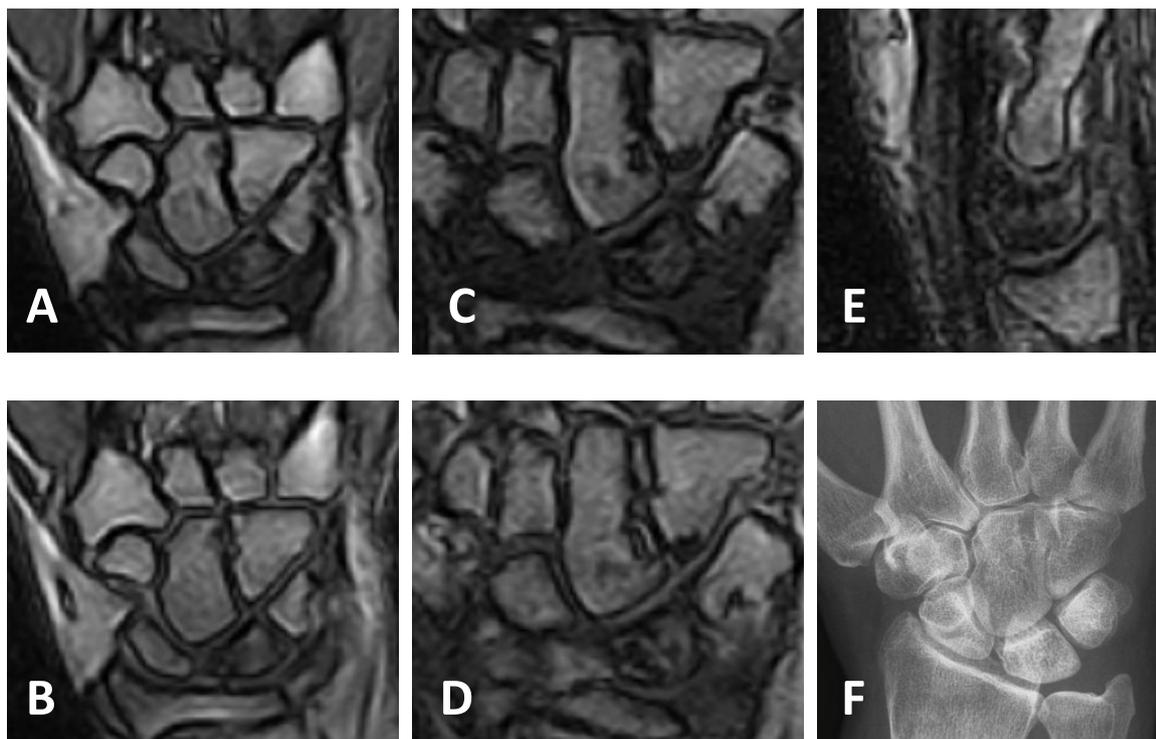


Abbildung 15: Bildgebung des rechten Handgelenks von Patientin 5

- A/B: Initiale T1-gewichtete Aufnahmen vor (A) und nach (B) Applikation von Kontrastmittel. Die im nativen Bild sichtbaren hypointensen Areale zeigen nur eine minimale Kontrastmittelaufnahme als Hinweis auf eine Nekrose.
- C/D/E: Nach drei Jahren bestehen weiterhin ausgeprägte Signalveränderungen. T1-Wichtung vor (C) und nach (D) Kontrastmittelapplikation. Insbesondere im sagittalen (E) Bild imponiert das Os lunatum zum größten Teil hypointens.
- F: Die Röntgenaufnahme zeigt neben der Stauchung des Os lunatum eine Rotation des Os Scaphoideum (Siegelringzeichen) im Rahmen der Gefügestörung im Handgelenk

4.1.6. Patientin 6: Eine 48jährige Patientin mit dcSSc und schweren RP-Anfällen, Lungenbeteiligung und MRT-Signalveränderungen im rechten Mondbein

Die Krankheit bestand bereits seit 20 Jahren, und die Patientin war vor allem durch schwere Anfälle des Raynaud-Phänomens mit wiederkehrenden Fingerspitzenulzerationen, einer pulmonalarteriellen Hypertonie und schweren Lungeninfektionen beeinträchtigt. Aufgrund der Lungeninfektionen wurden mehrmals intensivmedizinische Behandlungen notwendig.

Im Rahmen eines stationären Aufenthaltes zur Optimierung der Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie wurde zu Studienzwecken eine Niederfeld-MRT beider Hände angefertigt. Handgelenkschmerzen bestanden nicht. Das rechte Mondbein zeigte eine großflächige Signalveränderung mit diffusen Veränderungen des Kontrastmittelaufnahmeverhaltens. Auch die Form des Knochens war verändert. Als Besonderheit war auch das Kahnbein mit betroffen. Linksseitig zeigte sich keine Veränderung des Mondbeins, lediglich eine leichte carpale Synovitis wurde befundet. Die Video-Kapillarmikroskopie zeigte keine pathologischen Auffälligkeiten. Ein möglicher Risikofaktor war eine niedrig-dosierte Glukokortikoidtherapie über 3 Jahre in der Krankheitsgeschichte. Aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands stand die Patientin leider nicht für eine erneute Untersuchung zur Verfügung.

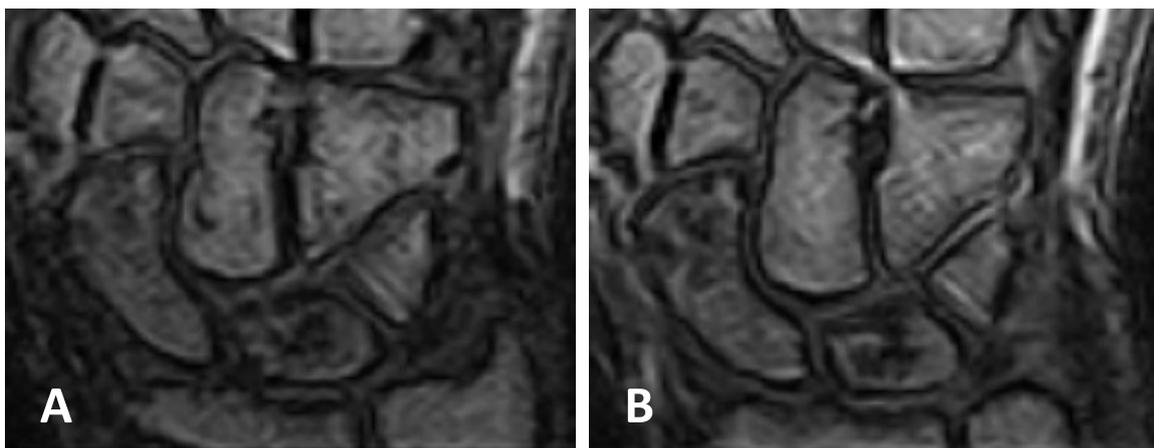


Abbildung 16: MRT Aufnahmen des rechten Handgelenks von Patientin 6

- A: T1-gewichtete Sequenz mit deutlicher hypointenser Zone im zentralen Os lunatum
- B: T1-gewichtete Sequenz mit Kontrastmittel mit inhomogener KM Aufnahme und zentraler Nekrosezone

4.1.7. Patientin 7: Eine 68jährige Patientin mit lcSSc und schweren RP-Anfällen, Arthritis und bilateralen Auffälligkeiten der Mondbeine

Die Patientin litt bereits bei Diagnosestellung der SSc an einer Lungenfibrose, jedoch ohne weitere Organbeteiligung. Nach langer Erkrankungsdauer berichtete sie über Schmerzen im linken Handgelenk und rechten Knöchel. Die Untersuchung des Knöchels zeigte keine Auffälligkeiten, in einer MRT beider Hände wurde neben einer Handgelenksarthritis eine Osteonekrose des linken Mondbeins diagnostiziert. Eine orthopädische Vorstellung wurde der Patientin empfohlen und aufgrund einer möglichen chirurgischen Intervention keine medikamentöse Therapie eingeleitet. Nach zwei Jahren stellte sich die Patientin erneut vor. Sie berichtete über Schmerzen des linken Handgelenkes. Sonografisch wurde in beiden Handgelenken und linken Sprunggelenk eine Arthritis diagnostiziert und eine Basistherapie mit Methotrexat begonnen. Die Handgelenkschmerzen besserten sich, im linken Sprunggelenk persistierten die Beschwerden, und es entstand eine Fußdeformität.

Vier Jahre nach der ersten MRT der Hände wurde eine Niederfeld-MRT beider Handgelenke angefertigt. Neben Gelenkergüssen, Synovitiden und erosiven Veränderungen mehrerer Handgelenksknochen zeigte sich bereits ein Kollaps des linken Mondbeines mit konsekutiver Proximalisierung des Kopfbeines. Es bestand eine carpale Arthritis und somit ein Stadium IV nach Lichtman, wie bereits vier Jahre zuvor. Nun zeigte auch das rechte Mondbein Veränderungen im Signalverhalten. Hier fand sich eine diffuse Gefügestörung des Knochens und nebenbefundlich eine fortgeschrittene Osteoarthritis des ersten Metacarpophalangealgelenkes. Im Röntgenbild bestätigten sich der Kollaps des linken Mondbeins und komplexe Gefügestörungen des Handgelenkes. Rechtsseitig zeigte sich eine Höhenminderung des Mondbeins. Spezifische Risikofaktoren für eine Osteonekrose ließen sich aus der Krankheitsgeschichte nicht eruieren. Die Patientin stand nicht für eine erneute Untersuchung zur Verfügung.

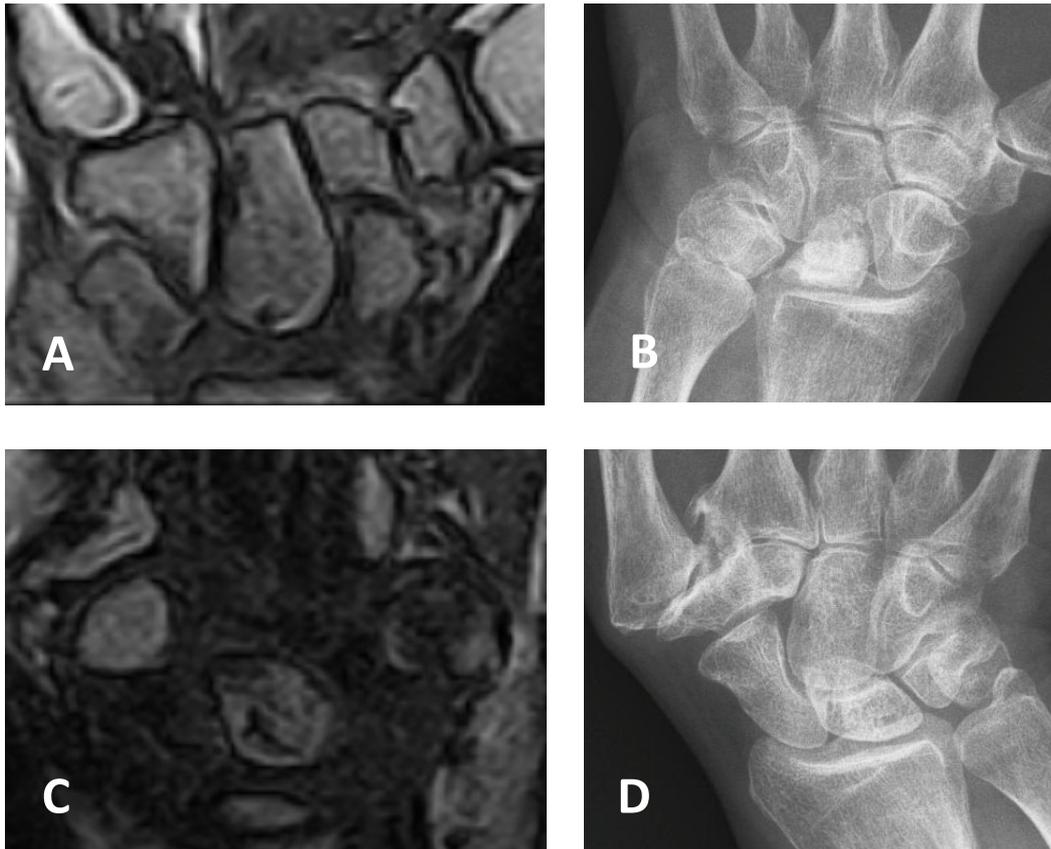


Abbildung 17: Bildgebung der linken (A+B) und rechten (C+D) Hand von Patientin 7

- A/B: In der T1-gewichteten Sequenz (A) ist kein Signal im Bereich des Os lunatum abgrenzbar. In der Röntgenaufnahme (B) zeigt sich ein kompletter Zusammenbruch des Os lunatum mit Siegelringzeichen des Os Scaphoideum und konsekutiver Arthrose des Handgelenks
- C/D: Auf der Gegenseite sind nur leichte Signalveränderungen in der T1-gewichteten Sequenz (C) sichtbar. Die Röntgenaufnahme (D) zeigt ein leicht impaktiertes Os lunatum.

4.1.8. Patientin 8: Eine 63jährige lcSSc-Patientin mit bilateralen Auffälligkeiten der Mondbeine

Zwei Jahre nach Erstdiagnose der lcSSc berichtete die Patientin über Schmerzen und Schwellungen beider Handgelenke. Von beiden Handgelenken wurden MRT-Aufnahmen angefertigt. Die Diagnose einer bilateralen Mondbeinnekrose wurde gestellt (Lichtman Stadium I beidseits). Seitens eines Orthopäden wurde eine operative Intervention empfohlen. Aufgrund persönlicher Umstände wurde die Operation nicht durchgeführt.

Fünf Jahre später stellte sich die Patientin erneut in der rheumatologischen Ambulanz zur Einholung einer Zweitmeinung vor. Sie berichtete über weiterhin bestehende Schmerzen beider Handgelenke, weshalb eine orthopädische Operation geplant sei. Aufgrund eines Herzschrittmachers konnte keine erneute MRT-Untersuchung

durchgeführt werden. Eine Computertomografie der Hände zeigte keine voranschreitende Zerstörung der Mondbeine, jedoch eine Osteoarthrose des triquetrolunären Gelenks. Die geplante Operation wurde nicht durchgeführt.

Es konnten keine potenziellen Risikofaktoren für eine Osteonekrose evaluiert werden. Die Video-Kapillarmikroskopie zeigte einen unspezifischen Befund mit mikrovaskulären Veränderungen ohne typisches SSc-Muster. Die Duplexsonografie der Unterarmarterien zeigte keine Auffälligkeiten.

4.1.9. Patientin 9: Eine 49jährige Patientin mit dcSSc und Veränderungen des linken Mondbeines

Die Patientin litt im Rahmen ihrer Grunderkrankung neben der Hautbeteiligung insbesondere an schweren RP-Anfällen und wiederkehrenden Ulzerationen der Fingerspitzen. Zwei Jahre nach Stellung der Diagnose wurde aufgrund von leichten Schmerzen des rechten Handgelenks eine Niederfeld-MRT der Region angefertigt. Es zeigte sich eine Zyste des Kopfbeines und kleine Erosionen von Mond-, Kahn- und Dreiecksbein ohne Zeichen einer Synovitis. Daher wurde keine spezifische Therapie eingeleitet. Ein Jahr später wurden zu Studienzwecken MRT-Aufnahmen beider Handgelenke angefertigt. Die Bilder zeigten ein Knochenmarködem des linken Mondbeins, einer möglichen frühen Osteonekrose entsprechend. Auch wurden mehrere erosive Veränderungen der Handgelenksknochen und eine aktive Synovitis befundet. Aufgrund der weiter bestehenden Handgelenkschmerzen ohne Gelenkerguss wurde ein Therapieversuch mit Glukokortikoiden begonnen. Allerdings zeigte sich keine Besserung der Symptomatik, so dass weiterhin keine DMARD-Therapie indiziert war. Leider waren die MRT-Aufnahmen und die Patientin nicht für eine erneute Auswertung bzw. Vorstellung verfügbar. Risikofaktoren für eine Osteonekrose konnten nicht eruiert werden.

4.2. Zuvor publizierte Fallberichte

Die Literaturrecherche zu früheren Fällen einer Osteonekrose des Mondbeins bei Patienten mit systemischer Sklerose ergab vier im Zeitraum von 1987 bis 1999 veröffentlichte Fallbeschreibungen (Agus 1987; Ribbans 1988; Matsumoto et al. 1999; Rennie et al. 1999). Die Artikel beschrieben insgesamt sechs Patienten.

Der Artikel von Agus (1) stellt eine Patientin mit systemischer Sklerose vor, die an schweren RP-Anfällen litt. Im Verlauf wurden der Patientin mehrere Finger und Zehen aufgrund von Ulzerationen amputiert. Außer der schweren Vaskulopathie bestanden Schwellungen mehrerer Gelenke als Zeichen einer systemischen Arthritis. Beide Handgelenke werden als schmerzhaft, geschwollen und bewegungseingeschränkt beschrieben. Ein Technetium-Knochenszintigramm zeigte keine Aufnahme des Radioisotops im Bereich des Os lunatum, jedoch eine Mehranreicherung im Bereich des restlichen Handgelenks. Dies spricht für einen verminderten Stoffwechsel im Bereich des Mondbeines und eine möglicherweise arthritische Umsatzsteigerung im Bereich der umgebenden Knochen. Röntgenbilder der Hände zeigten eine bilaterale Osteonekrose der Mondbeine. Neben einer lokalen Pflege der Fußulzerationen wurde eine Therapie mit Cyclophosphamid initiiert. Die Symptomatik besserte sich langsam. Eine Behandlung mit Glukokortikoiden wurde nicht berichtet und soweit beurteilbar bestanden auch keine weiteren Risikofaktoren für eine Osteonekrose.

Ribbans (Ribbans 1988) berichtete 1988 über zwei Patienten mit einer Osteonekrose des Os lunatum. Einer der beiden Fallberichte beschreibt den Krankheitsverlauf einer Patientin mit SSc und einer 25jährigen Krankheitsgeschichte. Die Symptome umfassten eine Calcinosis cutis, eine Sklerodermie und Raynaud-Anfälle. Die rechte Hand war in ihrer Beweglichkeit stark eingeschränkt und schmerzhaft. Ein Röntgenbild zeigte ein sklerosiertes, fragmentiertes und kollabiertes Mondbein. Dies entspricht einem Stadium IV nach Lichtman. Neben einer physiotherapeutischen Beübung wurde das Gelenk geschient. Nach fünf Monaten hatte sich der Schmerz gebessert, die Einschränkung der Beweglichkeit bestand weiterhin. Zuvor hatte die Patientin eine sog. Colles-Fraktur, eine Form der distalen Speichenfraktur, der kontralateralen linken Hand erlitten. Risikofaktoren für eine Osteonekrose waren nicht zu eruieren.

Elf Jahre später wurde 1999 von Rennie et al. (Rennie et al. 1999) der Fall eines Mannes mit bilateraler Mondbeinnekrose, schweren RP-Anfällen und Sklerodermie

beschreiben. Zunächst war der rechte Knochen affektiert, zwei Jahre später folgte der linke. Der Patient wurde konservativ mittels einer Gelenkschienung behandelt. Nachdem keine Besserung eintrat, wurde beidseits operativ interveniert: Linksseitig wurde eine Handgelenkversteifung (engl. *fusion of the wrist*) und rechtsseitig eine Osteotomie des Radius durchgeführt. Hierdurch konnte eine Minderung der Schmerzen erreicht werden. Als Risikofaktor für eine Mondbeinnekrose bestand beidseits eine negative Ulnavarianz.

Im selben Jahr veröffentlichten Matsumoto et al. (Matsumoto et al. 1999) eine Fallserie von drei Patienten. Bei allen bestand eine limitierte kutane SSc mit schweren RP-Anfällen, und ein Patient war von digitalen Ulzerationen betroffen. Bei Diagnosestellung bestanden bei allen Patienten Schmerzen und Bewegungseinschränkungen der betroffenen Handgelenke. Ein Patient war zuvor über 18 Monate mit Glukokortikoiden behandelt worden, ein anderer Patient hatte vor Einsetzen der Handgelenkschmerzen ein leichtes Trauma der Hand erlitten. Bei einem der Patienten bestand eine bilaterale Osteonekrose.

Klinisches Charakteristikum	Aktuelle Kohorte									Deskriptive Statistik (jetzige Kohorte)	Agus (1987)	Ribbans (1988)	Rennie (1999)	Matsumoto (1999)			Deskriptive Statistik (Frühere Fälle)
	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6	Fall 7	Fall 8	Fall 9					Fall 10	Fall 11	Fall 12	
Alter	68	71	50	70	65	48	68	63	49	Mittelwert 61 (48 - 71)	62	71	37	49	30	46	Mittelwert 49 (30 - 71)
Geschlecht¹	M	M	W	W	W	W	W	W	W	2 M, 7 W	W	W	M	W	W	M	2M, 4F
SSc Subtyp²	dcSSc	lcSSc	lcSSC	lcSSc	dcSSc	dcSSc	lcSSC	lcSSC	dcSSc	4 dcSSc 5 lcSSc	Unbekannt	Unbekannt	lcSSc	lcSSc	lcSSc	lcSSc	4 lcSSC 2 Unbekannt
Autoantikörper³	ANA (cyt/gran)	ACA	ANA (hom/nuc); Scl-70	Scl-70	ANA (nuc/hom); Scl-70; p-ANCA	ANA (gran)	ANA (nuc/gran); Scl-70	ACA	-		ANA (spe)	n.a.	ACA	ANA; Scl-70	ANA, Scl-70	ANA, U170Kda	
Krankheitsdauer	6 Jahre	9 Jahre	4 Jahre	12 Jahre	20 Jahre	21 Jahre	11 Jahre	7 Jahre	6 Jahre	10,7 (4 - 21)	unbekannt	25 Jahre	6 Jahre	5 Jahre	2 Jahre	20 Jahre	11.6 (2 - 25)
Organbeteiligung⁴	GI, Herz, Lunge	CREST, GI, Herz	GI	CREST, Lunge	Niere, Lunge	GI, Niere, Lunge	GI, Lunge	-	GI		GI, Lunge	n.a.	GI	GI, Lunge	Lunge	GI	
Raynaud-Phänomen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9 (100%)	+	+	+	+	+	+	6 (100%)
Fingerulzera	-	+	+	+	+	+	+	-	+	7 (78%)	+	n.a.	+	n.a.	n.a.	+	3 (50%)
Kapillarmikroskopie	Unspez. Vaskulopathie	Late SSc pattern	Active SSc pattern	Early SSc pattern	Late SSc pattern	n.a.	Late SSc pattern	Unspez. Vaskulopathie	Late SSc pattern		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
Ulnararterienverschluss	bilateral	bilateral	left	-	-	n.a.	n.a.	-	n.a.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
Mondbeinnekrose	Rechts	Rechts	Rechts	Rechts	Bilateral	Rechts (IIIA)	Bilateral	Bilateral	Links	5 Rechts, 3 Bilateral, 1 Links	Bilateral	Rechts	Bilateral	Bilateral	Links	Links	1 Rechts, 3 Bilateral, 2 Links
Lichtman Stadium	II	IIIA	II	II	Links IIA, Rechts IIIB	IIIA	Links IIIA, Rechts IV	Links I, Rechts I	Ca. II		Rechts ca. IIA, Links IIIB	Ca. IV	Ca. IIIB bilateral	Ca. IIIA bilateral	Unbekannt	Unbekannt	
Begleitende Arthritis	+	-	+	+	+	+	+	-	-	6 (67%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
DMARDs⁵	CYC, RTX	-	MTX	HCQ, MTX, LEF	HCQ, LEF	-	MTX	-	-		CYC	-	-	-	CYC	-	
Mögliche Risikofaktoren für Osteonekrose⁶	CS	CS, Steinmetz, ASS	-	CS	CS	CS	ASS	ASS	CS (Puls-therapie)	6 CS (67%)	-	Colles-Fraktur des linken Radius	Bilaterale negative Ulnarvarianz, Maschinist	-	CS	-	1 CS (17%)
Behandlung der Osteonekrose⁷	KST	KST	KST	KST	KST	KST	KST	KON	KST		CYC	KON: Schiene, Physio-therapie	Zuerst KON; Später: OP	OP	OP	KON: Schiene	
Legende	+ = ja; - = nein, n.a. = keine Daten verfügbar. 1: M = männlich, W = weiblich. 2: lcSSC = limitierte kutane Verlaufsform der systemischen Sklerose; dcSSC = diffuse kutane Verlaufsform der systemischen Sklerose; 3: ANA = Antinukleäre Antikörper, cyt= cytoplasmatisches Fluoreszenzmuster, gran = granuläres Fluoreszenzmuster, nuc = nukleäres Fluoreszenzmuster, hom = homogenes Fluoreszenzmuster; p-ANCA= Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster; ACA = Anti-Zentromer Antikörper; Scl-70 = Anti-Scl-70 Antikörper. 4: GI = gastrointestinale Beteiligung. 5: DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drug; CYC = Cyclophosphamid, HCQ = Hydroxychloroquin, MTX = Methotrexat, LEF = Leflunomid, RXT = Rituximab. 6: ASS = Acetylsalicylsäure CS = Kortikosteroide. 7: KST = Keine spezifische Therapie, KON = konservativ, OP = operativ/chirurgisch																

Tabelle 4.1: Überblick der Charakteristika von 15 Patienten mit systemischer Sklerose und Osteonekrose des Mondbeins (Frerix et al. 2016)

5. Diskussion

Sowohl die LM als auch die SSc stellen seltene Krankheitsbilder dar. Eine Koinzidenz erscheint im Hinblick auf die auffällige Häufung der Veränderungen in der MRT-Studie unserer Arbeitsgruppe unwahrscheinlich (Akbarak et al. 2013). Bei ca. einem Drittel der SSc-Patienten wurden ödematöse Veränderungen der Mondbeine detektiert. Diese Häufung lässt eine sekundäre LM im Rahmen der SSc vermuten. Vor der Diskussion möglicher Kausalitäten ist zu klären, ob die Auffälligkeiten der Mondbeine mit der „klassischen“ Mondbeinnekrose vergleichbar sind oder ob es sich um zufällige Knochenveränderungen im Rahmen der SSc handelt.

5.1. Diagnostische Unsicherheit

Der Verdacht auf das Vorliegen einer Lunatumnekrose kann anhand der klinischen Präsentation gestellt werden. Im Zusammentreffen mit der SSc ist die klinische Untersuchung jedoch selbst bei der Stellung einer Verdachtsdiagnose nicht zielführend, da beide Erkrankungen zu unspezifischen Handgelenkbeschwerden mit Bewegungseinschränkungen führen können. Auch in späten Stadien können beide Erkrankungen zu Arthritiden führen und sind klinisch nicht sicher trennbar. Die Diagnose einer Mondbeinnekrose kann somit nur anhand radiologischer Kriterien bestätigt werden (vgl. Abschnitt 3.1).

Typischerweise beginnt die Nekrose im Bereich der proximalen Zirkumferenz des Knochens. Das dortige Gewebe entspricht einer vaskulären Terminalzone und ist von einer Ischämie am ehesten betroffen (Schmitt und Kalb 2010). Bei unseren Patienten war ein klar schichtweiser Aufbau mit proximalem Beginn der Osteonekrose nicht zu erkennen, typisch waren eher grobschollige, diffuse Störungen der Kontrastmittelaufnahme in Verbindung mit einem sog. Knochenmarködem. Bei einem Patienten war MR-tomografisch von einer Nekrose mit Betonung der Knochenmitte auszugehen (Patient 2). Auch ist das verwendete Niederfeld-MRT in Bildqualität und Ortsauflösung einem Großgerät unterlegen. Diese Unsicherheit der MRT-Bildgebung betrifft jedoch nur die Patienten mit frühen Stadien der Osteonekrose (Patienten 1, 3, 4, 8, 9). Bei vier von neun Patienten (5 von 12 untersuchten Händen) unserer Kohorte lagen eindeutige Zeichen der Osteonekrose vor (z.B. Stauchung des Knochens, Siegelringzeichen durch Rotation des Kahnbeins), die den in der Literatur beschriebenen späten Krankheitsstadien entsprechen. Auch im den zuvor publizierten

Fallserien entsprachen mindestens 6 von 9 Fällen (66,7%) eindeutigen, späten Stadien nach der Lichtman Klassifikation. Auf das von Akbayrak et al. zuvor untersuchte Patientenkollektiv bezogen zeigten sich in 30% der untersuchten SSc-Patienten Auffälligkeiten im Bereich eines oder beider Mondbeine (8 von 26 Patienten). Zur weiterführenden Untersuchung wären CT-Aufnahmen aller Patienten wünschenswert, von einer nicht zwingend indizierten Belastung mit Röntgenstrahlung wurde jedoch aus ethischen Gründen abgesehen. Es ist trotz des kleinen Patientenkollektivs von einer Häufung der LM bei SSc auszugehen.

5.2. Ätiologische Faktoren der Osteonekrose

Es existieren verschiedene Theorien zur Entstehung einer LM (vgl. Abschnitt 1.1.2). In Übereinstimmung mit der derzeitigen Forschung erscheint eine traumatische Genese in unserem und dem historischen Patientenkollektiv unwahrscheinlich. Lediglich ein Patient war im Laufe seines Lebens als Steinmetz über 15 Jahre wiederkehrenden Traumata der Handgelenke ausgesetzt. Auch in den zuvor publizierten Fallberichten wurde nur von einem Patienten mit möglichem Trauma berichtet (Rennie et al. 1999). Ein weiterer Patient erlitt eine Fraktur des kontralateralen Handgelenks (Ribbans 1988), wodurch eine traumatische Überlastung der später von der LM betroffenen Hand denkbar wäre.

In der Vergangenheit wurde eine negative Ulnavarianz wiederholt als Risikofaktor für die Entstehung der LM diskutiert. Eine solche kam nur bei einem der in der Literatur beschriebenen Patienten vor, in diesem Fall jedoch bilateral (Rennie et al. 1999). In unserem Kollektiv war keine eindeutig verkürzte Ulna zu detektieren.

Die langfristige Einnahme von Glukokortikoiden gilt als möglicher pathogenetischer Faktor für die LM. Fünf unserer Patienten erhielten eine Langzeit-Therapie mit niedrig dosierten Glukokortikoiden (Fälle 1, 2, 4, 5, 6), eine Patientin (Fall 9) erhielt zeitweise eine hoch dosierte Stoßtherapie. Im historischen Kollektiv ist in nur einem von 6 Fällen die Einnahme von Glukokortikoiden dokumentiert. In Zusammenschau mit der aktuellen Forschung scheinen Glukokortikoide als alleiniger auslösender Faktor unwahrscheinlich, können jedoch als möglicher Risikofaktor gesehen werden (Stahl et al. 2013a).

Eine Vaskulopathie mit konsekutiver Unterversorgung des Os lunatum und folgender Nekrose des Knochens scheint, auch im Zuge aktueller Forschung, einen wichtigen

ätiologischen Faktor darzustellen. Bei Patienten mit SSc treten häufig makrovaskuläre Schäden auf, insbesondere Verschlüsse der Ulnararterien (Frerix et al. 2012). In unserem Patientenkollektiv lagen bei drei von fünf erneut untersuchten Patienten Verschlüsse der Ulnararterien vor, in zwei Fällen bilateral. Aus dem Verteilungsmuster lässt sich jedoch keine eindeutige Assoziation zu den Befunden der Mondbeine ableiten (vgl. Tabelle 3.1). Auch die ausgeprägte makrovaskuläre Anastomosierung im Bereich der Handwurzel lässt eine Unterversorgung des Mondbeins aufgrund einer Okklusion eines der großen zuführenden Gefäße als unwahrscheinlich erscheinen. Eine Störung auf mikrovaskulärer Ebene scheint wahrscheinlicher.

Die auffälligste (mikro-)vaskuläre Gemeinsamkeit der beschriebenen Patienten ist das häufig und stark auftretende Raynaud-Phänomen. Im Rahmen der RP-Anfälle tritt eine direkt beobachtbare Minderdurchblutung der Finger und teilweise der gesamten Hand auf. Möglicherweise sind auch die proximal gelegenen, das Handgelenk und insbesondere das Mondbein versorgenden Blutgefäße von vermindertem Blutfluss betroffen und führen so zu bleibenden Schäden. Im klinischen Alltag berichten Patienten teils von Handgelenkschmerzen, die im Zusammenhang mit RP-Anfällen auftreten. Auch ist das Gefäßsystem im Rahmen der SSc generell geschädigt. Bei allen aktuell untersuchten Patienten liegen kapillarmikroskopische Schädigungen der Gefäße vor. Statistisch sind bei über 95% der SSc-Patienten Veränderungen der Kapillaren zu beobachten (Cutolo 2006) und aktuelle Forschungsergebnisse zeigen auch eine häufige Schädigung der makroskopisch sichtbaren Blutgefäße (Frerix et al. 2012; Rosato et al. 2011; T Chikui et al. 1999; Taylor et al. 2002).

Aufgrund der prinzipiellen Häufigkeit der vaskulären Beteiligung und einer fehlenden Kontrollgruppe kann keine sichere Schlussfolgerung hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dieser Angiopathie und dem Auftreten einer Lunatummalazie gezogen werden. Stahl et al. stellen in ihrer Übersichtsarbeit zur allgemeinen Genese der LM ebenfalls fest, dass bisher keine Daten existieren, die sichere Risikofaktoren für eine Infarzierung des Os lunatum belegen können. Die Autoren diskutieren, ob eine Minderdurchblutung ggf. durch die LM bedingt wird und nicht umgekehrt die LM durch eine Minderdurchblutung entsteht (Stahl et al. 2012). Dem gegenüber würde der als typisch proximal beginnend beschriebene Zerfall des Os lunatum für eine dort beginnende Unterversorgung des Gewebes durch verminderten Blutfluss im terminalen Gefäßbett sprechen. Allerdings scheint diese Beobachtung nicht zwingend bei allen

Patienten zu bestehen, wie auch in unserem Kollektiv die Veränderungen der Mondbeine in Frühstadien teilweise unspezifisch wirkten.

In der Literatur existieren konträr mehrere Berichte einer Assoziation der LM mit anderen Vaskulopathien (Taniguchi et al. 2002; Mok et al. 1997; Kahn und Sherry 1994), so dass eine Minderdurchblutung und konsekutive Unterversorgung des Mondbeins speziell bei Patienten mit systemischer Sklerose eine LM begünstigen könnte.

Die vorliegende Fallsammlung konnte eine auffällige Häufung der Koinzidenz der beiden seltenen Krankheitsbilder aufzeigen und so diese Hypothese eines Zusammenhangs erhärten, kann jedoch letztlich nicht als ausreichende Evidenz für eine Kausalität angesehen werden. Um verlässliche Daten zur Inzidenz und möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer LM im Rahmen einer SSc zu erhalten, wäre eine prospektive longitudinale Kohortenstudie notwendig. Da anhand von Röntgenaufnahmen prinzipiell nur Spätstadien detektierbar und diese nativradiologisch teilweise nur schwierig zu erkennen sind, wäre zudem ein regelmäßiges Screening mittels MRT-Untersuchungen notwendig, um verlässliche Daten zu erhalten.

5.3. Therapie

Zur Behandlung der Mondbeinnekrose ist weiterhin kein kausaler Therapieansatz verfügbar. Es existieren jedoch, je nach Krankheitsstadium, verschiedene Interventionen die einen Progress der Erkrankung verhindern sollen. Keiner der Patienten des aktuellen Kollektivs wurde chirurgisch bezüglich einer Osteonekrose behandelt. Fünf der Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie (Fall 1: Rituximab, Fälle 3, 4, 7: Methotrexat und Fälle 4, 5: Leflunomid). Es trat teilweise eine Besserung der Arthritis ein, die Verlaufsuntersuchungen zeigten jedoch keine eindeutige Pro- oder Regredienz der Lunatummalazie. Bezüglich der im mehrjährigen Intervall stabilen Krankheitsausprägung ist zu bemerken, dass auch für die „klassische“ LM bei älteren Patienten langfristig stagnierende Verläufe beobachtet wurden (Towfigh et al. 2011). Im historischen Kollektiv wurde teilweise eine Schmerzreduktion durch chirurgische Interventionen (insbesondere Gelenkversteifungen) erreicht. Operative Verfahren sind bei SSc-Patienten möglicherweise mit einem schlechteren Ergebnis als bei sonst gesunden Patienten mit Mondbeinnekrose verbunden, da Vaskulopathie und Sklerodermie den OP-Verlauf und die Wundheilung negativ beeinflussen könnten.

Zur Behandlung einer LM bei SSc-Patienten kann keine sichere Empfehlung abgegeben werden. Die bei der Behandlung der SSc-Arthritis häufig eingesetzten immunmodulierenden Basistherapeutika scheinen keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu nehmen. Es ist empfehlenswert, eine langfristige Therapie mit Glukokortikoiden regelmäßig zu hinterfragen, um eine mögliche Begünstigung einer Osteonekrose zu vermeiden. Auch sollte das RP optimal therapiert werden. Gegebenenfalls ist so durch eine Verbesserung der Durchblutung auch eine Risikoreduktion für eine Knochennekrose zu erreichen. Bei späteren Krankheitsstadien und deutlich symptomatischen Patienten kann eine operative Therapie erwogen werden.

Mit der Entwicklung immunmodulierender Therapien können hoffentlich zukünftig die Pathomechanismen der SSc früh inhibiert werden (Chakravarty et al. 2015; Gordon et al. 2015; Guo et al. 2015; Barsotti et al. 2016). Hierin läge auch ein möglicher kurativer Therapieansatz einer vaskulär bedingten Knochennekrose.

6. Schlussfolgerungen

Eine Osteonekrose des Mondbeins ist eine häufige und bisher wenig erkannte Manifestation einer systemischen Sklerose. Berichtet ein Patient mit SSc über Handgelenksbeschwerden, sollte daher nicht nur eine Arthritis als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Die Symptome könnten auch auf eine Knochennekrose mit konsekutiven Architekturstörungen des Handgelenks zurückzuführen sein.

Es ist daher empfehlenswert, den klinischen Verlauf der Patienten engmaschig zu überwachen. Insbesondere wenn schmerzhafte Handgelenksbeschwerden nicht auf einen Therapieversuch mit Glukokortikoiden oder Basistherapeutika ansprechen, sollte die Diagnose einer Arthritis überprüft werden und der Ausschluss einer anderen Ursache erfolgen. Eine Röntgenaufnahme der Region kann eventuell weiterführende Informationen liefern, eine Knochennekrose wird hier jedoch erst in späten Stadien sichtbar. Im Zweifelsfall ist eine MRT der Handgelenke und falls dies nicht möglich ist wenigstens eine Knochen-CT dieser Region als zielführende Untersuchung sinnvoll.

Auch sollte eine langfristige Therapie mit Glukokortikoiden regelmäßig hinterfragt werden, um eine mögliche Begünstigung einer Osteonekrose zu vermeiden. Generell ist der längerfristige Einsatz von Glukokortikoiden bei systemischer Sklerose auch aufgrund des erhöhten Risikos für eine renale Krise zu meiden. Die optimale Behandlung des Raynaud-Phänomens ist ebenfalls anzustreben, um den Leidensdruck der Patienten zu lindern und langfristig durch eine Verbesserung der Durchblutung, nicht nur das Auftreten von kutanen Nekrosen und Ulzera, sondern möglicherweise auch die Entwicklung einer LM zu verhindern.

Zur Behandlung einer LM bei SSc-Patienten kann keine sichere Empfehlung abgegeben werden. Insbesondere bei symptomatischen Patienten ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit empfehlenswert, um den Patienten vor einer irreversiblen Handgelenksarthrose zu bewahren.

7. Zusammenfassung in englischer Sprache

This study shows a link between two rare diseases. Systemic sclerosis (SSc) is a chronic incurable disease with vascular alterations as one of its leading manifestations. These alterations pose a potential link to an osteonecrosis of the lunate bone (OL), a so far under-recognized manifestation of systemic sclerosis. OL is a disease of unknown origin which ultimately leads to a collapse of the affected bone, consecutive arthrosis and wrist pain. Several risk factors for this disease have been determined, but the exact pathogenesis remains unclear. This newly recognized manifestation of SSc should be considered as a differential diagnosis for wrist pain in patients with SSc, a symptom which is usually attributed to arthritis.

For patients reporting pain in that region it is mandatory to observe the clinical course at close intervals. An arthritis-directed therapy with steroids or disease modifying drugs should lead to a significant clinical benefit. Otherwise it is recommended to rule out an osteonecrosis by performing further diagnostics. X-ray scans can show late-stage OL but cannot detect early manifestations of the disease. If in doubt magnetic resonance imaging (MRI) of the wrist should be performed to reliably rule out OL.

A possible link between SSc and OL is the long-term use of systemic steroids. The long-term use of steroids for SSc patients should be omitted if possible to limit the possible risk for OL and other side effects. Raynaud's phenomenon (RP) is a common symptom of SSc which is linked to reduced perfusion and possibly promotes OL. An optimal treatment of RP is mandatory to reduce the risk for ulcerations and necrosis of the fingertips but it might as well reduce the risk for OL.

A reliable treatment paradigm for OL in patients with SSc can hardly be established due to the wide spread course of the disease. However, an interdisciplinary approach is recommended to achieve the best possible benefit for the individual patient.

8. Literaturverzeichnis

- Agus, B. (1987): Bilateral aseptic necrosis of the lunate in systemic sclerosis. In: *Clin. Exp. Rheumatol.* 5 (2), S. 155–157.
- Akbayrak, Elif; Dinser, Robert; Müller-Ladner, Ulf; Tarner, Ingo H. (2013): Low-field magnetic resonance imaging study on carpal arthritis in systemic sclerosis - low-grade erosive arthritis of carpal bones is an unexpected and frequent disease manifestation. In: *Arthritis Res. Ther.* 15 (1), S. R2.
- Anderson, Marina E.; Allen, P. Danny; Moore, Tonia; Hillier, Val; Taylor, Christopher J.; Herrick, Ariane L. (2005): Computerized nailfold video capillaroscopy--a new tool for assessment of Raynaud's phenomenon. In: *The Journal of rheumatology* 32 (5), S. 841–848.
- Avouac, J.; Guerini, H.; Wipff, J.; Assous, N.; Chevrot, A.; Kahan, A.; Allanore, Y. (2006): Radiological hand involvement in systemic sclerosis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 65 (8), S. 1088–1092.
- Barnes, Jammie; Mayes, Maureen D. (2012): Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. In: *Curr Opin Rheumatol* 24 (2), S. 165–170.
- Barsotti, S.; Stagnaro, C.; d'Ascanio, A.; Della Rossa, A. (2016): One year in review 2016: systemic sclerosis. In: *Clinical and experimental rheumatology* 34 Suppl 100 (5), S. 3–13.
- Bonzar, M.; Firrell, J. C.; Hainer, M.; Mah, E. T.; McCabe, S. J. (1998): Kienböck disease and negative ulnar variance. In: *J Bone Joint Surg Am* 80 (8), S. 1154–1157.
- Bundesamt für Strahlenschutz (2015): Röntgendiagnostik – schädlich oder nützlich? Hg. v. Bundesamt für Strahlenschutz.
- Chakravarty, Eliza F.; Martyanov, Viktor; Fiorentino, David; Wood, Tammara A.; Haddon, David James; Jarrell, Justin Ansel et al. (2015): Gene expression changes reflect clinical response in a placebo-controlled randomized trial of abatacept in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. In: *Arthritis Research & Therapy* 17 (1), S. 159.
- Clements, P.; Lachenbruch, P.; Siebold, J.; White, B.; Weiner, S.; Martin, R. et al. (1995): Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. In: *The Journal of rheumatology* 22 (7), S. 1281–1285.
- Cutolo, M. (2006): Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? In: *Rheumatology* 45 (Supplement 4), S. iv43-iv46.
- Cutolo, Maurizio; Sulli, Alberto; Smith, Vanessa (2010): Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. In: *Nat Rev Rheumatol* 6 (10), S. 578–587.
- Cutolo, Maurizio; Sulli, Alberto; Smith, Vanessa (2013): How to perform and interpret capillaroscopy. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol* 27 (2), S. 237–248.
- Denton, Christopher P.; Hughes, Michael; Gak, Nataliya; Vila, Josephine; Buch, Maya H.; Chakravarty, Kuntal et al. (2016): BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. In: *Rheumatology* 55 (10), S. 1906–1910.
- D'Hoore, K.; Smet, L. de; Verellen, K.; Vral, J.; Fabry, G. (1994): Negative ulnar variance is not a risk factor for Kienbock's disease. In: *J Hand Surg Am* 19 (2), S. 229–231.

- Dubey, P. P.; Chauhan, Navneet Kumar; Siddiqui, M. S.; Verma, Anoop K. (2011): Study of vascular supply of lunate and consideration applied to Kienbock disease. In: *Hand Surg* 16 (1), S. 9–13.
- Frerix, Marc; Kroger, Kai; Szalay, Gabor; Muller-Ladner, Ulf; Tarner, Ingo Helmut (2016): Is osteonecrosis of the lunate bone an underestimated feature of systemic sclerosis? A case series of nine patients and review of literature. In: *Seminars in arthritis and rheumatism* 45 (4), S. 446–454.
- Frerix, Marc; Stegbauer, Johannes; Dragun, Duska; Kreuter, Alexander; Weiner, Stefan M. (2012): Ulnar artery occlusion is predictive of digital ulcers in SSc: a duplex sonography study. In: *Rheumatology (Oxford)* 51 (4), S. 735–742.
- Fukushima, W.; Yamamoto, T.; Takahashi, S.; Sakaguchi, M.; Kubo, T.; Iwamoto, Y.; Hirota, Y. (2013): The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan. In: *The bone & joint journal* 95-B (3), S. 320–325.
- Gelberman, R. H.; Bauman, T. D.; Menon, J.; Akeson, W. H. (1980): The vascularity of the lunate bone and Kienböck's disease. In: *J Hand Surg Am* 5 (3), S. 272–278.
- Gelberman, R. H.; Gross, M. S. (1986): The vascularity of the wrist. Identification of arterial patterns at risk. In: *Clinical orthopaedics and related research* (202), S. 40–49.
- Gelberman, R. H.; Salamon, P. B.; Jurist, J. M.; Posch, J. L. (1975): Ulnar variance in Kienbock's disease. In: *J Bone Joint Surg Am* 57 (5), S. 674–676.
- Gelberman, Richard H.; Panagis, James S.; Taleisnik, Julio; Baumgaertner, Michael (1983): The arterial anatomy of the human carpus. Part I. The extraosseous vascularity. In: *The Journal of Hand Surgery* 8 (4), S. 367–375.
- Golay, S. K.; Rust, P.; Ring, D. (2016): The Radiological Prevalence of Incidental Kienbock Disease. In: *The archives of bone and joint surgery* 4 (3), S. 220–223.
- Gordon, J. K.; Martyanov, V.; Magro, C.; Wildman, H. F.; Wood, T. A.; Huang, W. T. et al. (2015): Nilotinib (Tasigna™) in the treatment of early diffuse systemic sclerosis: an open-label, pilot clinical trial. In: *Arthritis Research & Therapy* 17 (1).
- Guo, Xiang; Higgs, Brandon W.; Bay-Jensen, Anne C.; Karsdal, Morten A.; Yao, Yihong; Roskos, Lorin K.; White, Wendy I. (2015): Suppression of T Cell Activation and Collagen Accumulation by an Anti-IFNAR1 mAb, Anifrolumab, in Adult Patients with Systemic Sclerosis. In: *Journal of Investigative Dermatology* 135 (10), S. 2402–2409.
- Hachulla, E.; Launay, D. (2011): Diagnosis and classification of systemic sclerosis. In: *Clinical reviews in allergy & immunology* 40 (2), S. 78–83.
- Hulten O (1928): Über anatomische Variationen der Handgelenkknochen. Ein Beitrag zur Kenntnis der Genese zwei verschiedener Mondbeinveränderungen. In: *Acta Radiol.* (9), S. 155–168.
- Hunzelmann, Nicolas; Moinzadeh, Pia; Genth, Ekkehard; Krieg, Thomas; Lehmacher, Walter; Melchers, Inga et al. (2009): High frequency of corticosteroid and immunosuppressive therapy in patients with systemic sclerosis despite limited evidence for efficacy. In: *Arthritis Research & Therapy* 11 (2), R30.

- Irisarri, C. (2010): Aetiologie der Lunatumnekrose. In: *Handchir Mikrochir Plast Chir* 42 (3), S. 157–161.
- Kahn, S. J.; Sherry, D. D. (1994): Kienbock's Disease Avascular Necrosis of the Carpal Lunate Bone in a 7-Year-Old Girl With Dermatomyositis. In: *Clinical Pediatrics* 33 (12), S. 752–754.
- Kauffmann, Günter W.; Moser, Ernst; Sauer, Rolf (2006): Radiologie. Mit 115 Tabellen ; Fragen und Antworten. München: Elsevier Urban & Fischer
- Keith, Prue P A; Nuttall, David; Trail, Ian (2004): Long-term outcome of nonsurgically managed Kienbock's disease. In: *J Hand Surg Am* 29 (1), S. 63–67.
- Kienböck R. (1910-1911): Über traumatische Malazie des Mondbeins und ihre Folgezustände. Entartungsformen und kompressionsfrakturen.
- Koenig, Martial; Joyal, France; Fritzler, Marvin J.; Roussin, André; Abrahamowicz, Michal; Boire, Gilles et al. (2008): Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. In: *Arthritis & Rheumatology* 58 (12), S. 3902–3912.
- Kowal-Bielecka, O.; Landewe, R.; Avouac, J.; Chwiesko, S.; Miniati, I.; Czirjak, L. et al. (2009): EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 68 (5), S. 620–628.
- Kowal-Bielecka, Otylia; Bielecki, Marek; Kowal, Krzysztof (2013): Recent advances in the diagnosis and treatment of systemic sclerosis. In: *Pol Arch Med Wewn* 123 (1-2), S. 51–58.
- Kowal-Bielecka, Otylia; Franssen, Jaap; Avouac, Jerome; Becker, Mike; Kulak, Agnieszka; Allanore, Yannick et al. (2017): Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*, annrheumdis-2016-209909.
- Krieger, Hanno (2012): Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes. 4. Aufl. 2012. überarb. u. erw. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag.
- Lamas, C.; Carrera, A.; Proubasta, I.; Llusà, M.; Majo, J.; Mir, X. (2007): The anatomy and vascularity of the lunate: considerations applied to Kienbock's disease. In: *Chir Main* 26 (1), S. 13–20.
- Lauterbur, P. C. (1973): Image Formation by Induced Local Interactions. Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. In: *Nature* 242 (5394), S. 190–191.
- Lee (1963): the intraosseous arterial pattern of the carpal lunate bone and its.
- LeRoy, E. C.; Black, C.; Fleischmajer, R.; Jablonska, S.; Krieg, T.; Medsger, T. A., JR et al. (1988): Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. In: *The Journal of rheumatology* 15 (2), S. 202–205.
- Lichtman, D. M.; Lesley, N. E.; Simmons, S. P. (2010): The classification and treatment of Kienbock's disease: the state of the art and a look at the future. In: *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 35 (7), S. 549–554.
- Lluch, Alex; Garcia-Elias, Marc (2011): Etiology of Kienböck disease. In: *Tech Hand Up Extrem Surg* 15 (1), S. 33–37.

Lutz, Harald (2007): Ultraschallfibel Innere Medizin. 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Mansfield, P. (1977): Multi-planar image formation using NMR spin echoes. In: *Journal of Physics C Solid State Physics* 10, L55-L58.

Matsumoto, A. K.; Moore, R.; Alli, P.; Wigley, F. M. (1999): Three cases of osteonecrosis of the lunate bone of the wrist in scleroderma. In: *Clin. Exp. Rheumatol.* 17 (6), S. 730–732.

Mok, C. C.; Lau, C. S.; Cheng, P. W.; Ip, W. Y. (1997): Bilateral Kienbock's disease in SLE. In: *Scand. J. Rheumatol.* 26 (6), S. 485–487.

Peste JL (1843): Discussion. In: *Bull Soc Anat* (18:169–170).

Philips Produktinformation (2011): Sparq Quick Guide.

Rennie, C.; Britton, J.; Prouse, P. (1999): Bilateral Avascular Necrosis of the Lunate in a Patient with Severe Raynaud's Phenomenon and Scleroderma. In: *J Clin Rheumatol* 5 (3), S. 165–168.

Ribbans, W. J. (1988): Kienböck's disease: two unusual cases. In: *J Hand Surg Br* 13 (4), S. 463–465.

Rosato, Edoardo; Gigante, Antonietta; Barbano, Biagio; Cianci, Rosario; Molinaro, Ilenia; Pisarri, Simonetta; Salsano, Felice (2011): In systemic sclerosis macrovascular damage of hands digital arteries correlates with microvascular damage. In: *Microvascular research* 82 (3), S. 410–415.

Sakaguchi, Motonobu; Tanaka, Takashi; Fukushima, Wakaba; Kubo, Toshikazu; Hirota, Yoshio (2010): Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. In: *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 15 (2), S. 185–191.

Schmeiser, Tim; Pons-Kühnemann, Jörn; Özden, Filiz; Müller-Ladner, Ulf; Dinser, Robert (2012): Arthritis in patients with systemic sclerosis. In: *Eur. J. Intern. Med.* 23 (1), S. 9.

Schmeiser, Tim Peter (2011): Metaanalyse und systematischer Review zur Arthritis bei Patienten mit systemischer Sklerodermie. 1. Aufl. Giessen: VVB Laufersweiler (Edition scientifique).

Schmitt, R.; Kalb, K. (2010): Bildgebende Diagnostik der Lunatumnekrose. In: *Handchir Mikrochir Plast Chir* 42 (3), S. 162–170.

Sinnathurai, P.; Schrieber, L. (2013): Treatment of Raynaud phenomenon in systemic sclerosis. In: *Intern Med J* 43 (5), S. 476–483.

Stahl, Stéphane; Hentschel, Pascal J H; Lotter, Oliver; Meisner, Christoph; Manoli, Theodora; Schaller, Hans-Eberhard; Stahl, Adelana Santos (2013a): Prospective case-control study on the etiopathology of Kienbock's disease. In: *Plast Reconstr Surg.*

Stahl, Stéphane; Stahl, Adelana Santos; Meisner, Christoph; Hentschel, Pascal J. H.; Valina, Stephan; Luz, Oliver et al. (2013b): Critical Analysis of Causality between Negative Ulnar Variance and Kienböck Disease. In: *Plastic and Reconstructive Surgery* 132 (4), S. 899–909.

Stahl, Stéphane; Stahl, Adelana Santos; Meisner, Christoph; Rahmanian-Schwarz, Afshin; Schaller, Hans-Eberhard; Lotter, Oliver (2012): A systematic review of the etiopathogenesis of Kienböck's disease and a critical appraisal of its recognition as an occupational disease related to hand-arm vibration. In: *BMC Musculoskelet Disord* 13 (1), S. 225.

- Stähl, Folke (1947): On lunatomalacia. Kienböck's disease ; a clinical and roentgenological study, especially on its pathogenesis and the late results of immobilization treatment. Lund: Ohlson (Acta chirurgica Scandinavica : Supplementum, 126).
- T Chikui; M Izumi; K Eguchi; Y Kawabe (1999); and T Nakamura: Doppler spectral waveform analysis of arteries of the hand in patients with Raynaud's phenomenon as compared with healthy subjects.
- Taniguchi, Y.; Tamaki, T.; Yoshida, M. (2002): Kienbock's disease in systemic lupus erythematosus. In: *Hand surgery : an international journal devoted to hand and upper limb surgery and related research : journal of the Asia-Pacific Federation of Societies for Surgery of the Hand* 7 (2), S. 197–200.
- Taylor, Marian H.; McFadden, John A.; Bolster, Marcy B.; Silver, Richard M. (2002): Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). In: *J Rheumatol* 29 (1), S. 102–106.
- Tian, Lei; Wen, Qi; Dang, Xiaoqian; You, Wulin; Fan, Lihong; Wang, Kunzheng (2014): Immune response associated with Toll-like receptor 4 signaling pathway leads to steroid-induced femoral head osteonecrosis. In: *BMC Musculoskelet Disord* 15 (1), S. 18.
- Towfigh, Hossein; Hierner, Robert; Langer, Martin; Friedel, Reinhard (2011): Handchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg (SpringerLink : Bücher).
- van den Hoogen, Frank; Khanna, Dinesh; Fransen, Jaap; Johnson, Sindhu R.; Baron, Murray; Tyndall, Alan et al. (2013): 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. In: *Arthritis and rheumatism* 65 (11), S. 2737–2747.
- van Helden, Albert (Hg.) (2010): The origins of the telescope ; [proceedings of a symposium held in Middelburg in September 2008]. Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen; Symposium. Amsterdam: KNAW Press (History of science and scholarship in the Netherlands, 12).
- W.C. Röntgen (1895): Ueber eine neue Art von Strahlen. (Vorläufige Mitteilung.). In: *Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft, Würzburg*, 1895.
- Watson, H. K.; Guidera, P. M. (1997): Aetiology of Kienbock's disease. In: *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)* 22 (1), S. 5–7.

9. Anhang

9.1. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

9.2 Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Robert Kienböck; Mit freundlicher Genehmigung von: Josephinum, Sammlungen und Geschichte der Medizin, MedUni Wien/ Josephinum, Collections and History of Medicine, MedUni Vienna	2
Abbildung 2: Anatomische Übersicht der Hand im Röntgenbild	3
Abbildung 3: Röntgenbild einer Handwurzel	7
Abbildung 4: Raynaud Phänomen der Hände; Quelle: Voelter-Mahlknecht S, Rossbach B, Schleithoff C, et al (2012) Sirtuin1 single nucleotide polymorphism (A2191G) is a diagnostic marker for vibration-induced white finger disease. Clinical epigenetics 4:18., Veröffentlicht unter Creative Commons Lizenz	11
Abbildung 5 Esaote C-Scan, mit freundlicher Genehmigung der Firma Esaote	19
Abbildung 6: Sonografie	25
Abbildung 7: Kapillarmikroskopie	26
Abbildung 8: Röntgenaufnahme der Hände	30
Abbildung 9: Die Osteonekrose des Os lunatum im MRT	34
Abbildung 10: Kapillarmikroskopie bei SSc- Patienten	36
Abbildung 11: Aufnahmen des rechten Handgelenks von Patient 1	38
Abbildung 12: Aufnahmen des rechten Handgelenks von Patient 2	40
Abbildung 13: Aufnahmen des rechten Handgelenks von Patientin 3	42
Abbildung 14: Bildgebung des rechten Handgelenks von Patientin 4	43
Abbildung 15: Bildgebung des rechten Handgelenks von Patientin 5	45
Abbildung 16: MRT Aufnahmen des rechten Handgelenks von Patientin 6	46
Abbildung 17: Bildgebung der linken und rechten Hand von Patientin 7	48

9.3 Publikation der Ergebnisse

9.3.1 Aus der Promotion resultierte Publikation:

Frerix M, Kröger K, Szalay G, Müller-Ladner U, Tarner IH. Is osteonecrosis of the lunate bone an underestimated feature of systemic sclerosis? A case series of nine patients and review of literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Februar 2016;45(4):446–54.

(Geteilte Erstautorenschaft Frerix, Kröger)

9.3.2 Beitrag Posterpräsentation auf dem 42. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) vom 17. – 20.09.2014:



KERCKHOFF- KLINIK
BAD NAUHEIM

JUSTUS-LIEBIG-
UNIVERSITÄT
GIESSEN



Is osteonecrosis of the lunate bone a feature of systemic sclerosis? A case series of nine patients and review of the literature

Kai Kröger¹, Ingo H. Tarner¹, Gabor Szalay², Ulf Müller-Ladner¹, Marc Frerix¹

1) Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Justus-Liebig-University Gießen, Kerckhoff-Clinic, Bad Nauheim
2) Department of Trauma Surgery, University Hospital of Gießen-Marburg, Gießen, Germany

INTRODUCTION

Osteonecrosis of the lunate bone (OLB) is a very rare disease of unknown cause. In a recent low-field MRI study of systemic sclerosis (SSc) patients an unexpected high frequency of pathologic bone marrow edema (18%) of the lunate bone was observed. These lesions seemed to be different from arthritis and resemble early stages of lunate osteonecrosis. This coincidence of two rare diseases raised the question, whether OLB is a manifestation secondary to SSc, possibly as a consequence of SSc related vasculopathy.

PATIENTS and METHODS

9 SSc patients (5 limited and 4 diffuse SSc) with magnetic resonance imaging proven OLB were identified from our cohort. Results of clinical examination, plain hand radiographs, duplex sonography of the distal upper extremity arteries and nailfold videocapillaroscopy were reviewed. In addition, 6 SSc patients with OLB were identified by a review of the literature (1-4).

RESULTS 1- Characteristics of SSc patients with MRI proven osteonecrosis of the lunate bone

Cohort	#	Sex	Age	SSc subtype	Disease duration	MRI results of osteonecrosis of lunate bone (OLB) and carpal arthritis	Potential risk factors for osteonecrosis	Vasculopathy (RP / ulcers)	Nailfold video-capillaroscopy pattern	Ulnar artery occlusion
Case series from our cohort	1	m	68	dcSSc	6 years	Right OLB (Lichtman stage II) and arthritis	low dose CS	RP	unspecific vasculopathy	bilateral
	2	m	71	lcSSc	9 years	Right OLB (Lichtman stage IIIA)	low dose CS, stone mason	RP + DU	late SSc pattern	bilateral
	3	f	50	lcSSc	4 years	Right OLB (Lichtman stage II) and arthritis	none known	RP + DU	active SSc-pattern	left
	4	f	70	lcSSc	12 years	Right OLB (Lichtman stage II) and arthritis	low dose CS	RP + DU	early SSc-pattern	none
	5	f	65	dcSSc	20 years	Bilateral OLB . Lichtman stage: left IIIA, right IIIB. Concomitant bilateral arthritis	low dose CS	RP + DU	late SSc-pattern	none
	6	f	48	dcSSc	21 years	Right OLB (Lichtman stage IIIA) and arthritis	low dose CS	RP + DU	not available	not available
	7	f	68	lcSSc	11 years	Bilateral OLB . Lichtman stage: left IV, right IIIA. Concomitant bilateral arthritis	none known	RP + DU	late SSc-pattern	not available
	8	f	63	lcSSc	7 years	Bilateral OLB . Lichtman stage: left I, right I	none known	RP	unspecific vasculopathy	none
	9	f	49	dcSSc	6 years	Left OLB , approximated Lichtman stage II	CS (pulse-therapy)	RP + DU	late SSc-pattern	not available
Cases in the literature	10 ¹	f	62	unknown	unknown	Bilateral OLB . Lichtman stage: right approximated IIIA, left approximated IIIB	none known	RP + DU	not available	not available
	11 ²	f	71	unknown	25 years	Right OLB , Lichtman stage approximated IV	(left Colles' fracture)	RP	not available	not available
	12 ³	m	37	lcSSc	6 years	Bilateral OLB , Lichtman stages: approximated IIIB left and right	bilateral short ulna, machinist	RP + DU	not available	not available
	13 ⁴	f	49	lcSSc	5 years	Bilateral OLB , Lichtman stages: approximated IIIA left and right	none known	RP	not available	not available
	14 ⁴	f	30	lcSSc	2 years	Left OLB , Lichtman stage unknown	low dose CS	RP	not available	not available
15 ⁴	m	46	lcSSc	20 years	Left OLB , Lichtman stage unknown	none known	RP + DU	not available	not available	

Legend: RP = Raynauds phenomenon, DU = digital ulcers, CS = corticosteroids, lcSSc/dcSSc = limited cutaneous/diffuse cutaneous systemic sclerosis

In the previous literature, OLB was reported only in lcSSc patients. However, our cohort revealed that also dcSSc patients can be affected. Only one of our nine SSc patients was diagnosed by conventional radiography and another patient retrospectively had minor changes of the lunate bone. Thus 7 patients had early non-radiographic stages. Overall, OLB seems to occur in early as well as late stages of SSc disease and does not appear to be related to known potential risk factors for osteonecrosis, although 7 of 15 SSc patients (46.7%) received corticosteroids, one patient previously worked as a stone mason and another as a machinist. Interestingly, all affected SSc patients had a severe vasculopathy, including DU in 10 of 15 SSc patients (66.7%). Concomitant arthritis was present in 6 patients (40%). Follow-up MR imaging was available for 5 patients of our cohort, (mean 3.2 years between MRI studies), all showed at least constant signal alterations and two patients had a progressive destruction of the lunate bone. An example is given below.

RESULTS 2 – MR imaging of lunate bone osteonecrosis (example taken from case 3)

Example of OLB in a 50-year-old woman with a diagnosis of lcSSc since 4 years, Raynaud's phenomenon since 9 years and recurrent digital ulcers.

MRI of the hands in 2011 revealed bilateral carpal arthritis and unilateral OLB of the right hand, Lichtman stage II. Methotrexate therapy was started because of concomitant carpal arthritis which diminished during therapy. A short course of CS was given two years later because of pericardial effusion. Follow-up MRI in 2013 still showed similar diffuse signal alterations of the lunate bone without significant progression of the disease. Conventional hand radiography showed only minor changes of the lunate bone.



SUMMARY

Osteonecrosis of the lunate bone appears to be a previously under-recognized feature of SSc. It is recommended to differentiate it from erosive arthritis by MRI, and not to initiate immunosuppressive drugs in case of isolated lunate osteonecrosis.

REFERENCES

- 1) Agus B: Bilateral aseptic necrosis of the lunate in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1987, 5:155-157.
- 2) Ribbens WJ: Kienböck's disease: two unusual cases. *J Hand Surg Br* 1988, 13:463-465.
- 3) Rennie C, Britton J, Prouse P: Bilateral Avascular Necrosis of the Lunate in a Patient with Severe Raynaud's Phenomenon and Scleroderma. *J Clin Rheumatol* 1999, 5:165-168.
- 4) Matsumoto AK, Moore R, Alli P, Wigley FM: Three cases of osteonecrosis of the lunate bone of the wrist in scleroderma. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1999, 17:730-732.

Contact: Dr. M. Frerix, E-mail: m.frerix@kerckhoff-klinik.de

9.4 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie die gewährte wissenschaftliche Unterstützung danken. Besonderer Dank gilt Dr. Marc Frerix, der mich mit dem Thema vertraut machte und in die nötigen Untersuchungstechniken einwies sowie Dr. med. Ingo Tarner für die sorgfältige Korrektur dieser Dissertation. Weiterhin möchte ich Prof. Dr. Gabor Szalay für seine Expertise und sein Engagement bei der Publikation der Ergebnisse danken. Natürlich danke ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim für die freundliche Arbeitsatmosphäre sowie die stets gewährte Hilfsbereitschaft.

Des Weiteren danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Sieglinde und Manfred Kröger für die fortwährende Unterstützung. Auch meiner Frau Julia möchte ich herzlich für all ihre Hilfe danken. Abschließend gilt ein besonderer Dank meiner wunderbaren Tochter Ida Karla dafür, dass sie mir abends nach dem Spielen einige ruhige Stunden zur Verschriftlichung dieser Arbeit erlaubte.