

Redaktion
G. Geißlinger, Frankfurt/M.
U. Weber, Berlin

Das therapeutische Prinzip

S. Gratz¹ · D. Göbel² · W. Becker¹ · ¹ Abteilung für Nuklearmedizin, Georg-August-Universität, Göttingen · ² Abteilung für Orthopädie, Georg August Universität, Göttingen

Radiosynoviorthese bei entzündlichen Gelenkerkrankungen

Zusammenfassung

Die lokale Applikation von β -emittierenden Strahlen wird seit über 40 Jahren erfolgreich zur Therapie entzündlicher Gelenkveränderungen angewandt. Bevorzugt kommt die Radiosynoviorthese (RSO) zur Therapie rheumatoider Gelenkveränderungen zum Einsatz. Die Wahl des Radionuklids erfolgt nach empirischen Kriterien. Die Beurteilung des Therapieerfolgs basiert insbesondere auf der Besserung der Bewegungseinschränkung des Gelenks. Bildgebende Verfahren, wie z. B. die MRT, haben sich als unzuverlässig in der Beurteilung des Therapieerfolgs erwiesen. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die Auswahl der zur Verfügung stehenden Radionuklide zu geben, durch dosimetrisch berechnete Daten Aufschlüsse über die zu erwartenden Therapieerfolge zu zeigen und die 3-Phasen-Skelettszintigraphie als zuverlässige und insbesondere reproduzierbare Methode zur Beurteilung des Therapieerfolgs vorzustellen.

Schlüsselwörter

Radiosynoviorthese · Dosimetrie · Therapieerfolg

Begriff der Radiosynoviorthese

Der Begriff der Radiosynoviorthese (RSO) wurde 1968 von Delbarre et al. [2] geprägt. Darunter versteht man die Wiederherstellung (Orthese) der Synovialis durch Radionuklide. Durch lokale Applikation radioaktiver Substanzen werden entzündliche Synovialprozesse gehemmt. Die Methode versteht sich als Alternative zur chirurgischen Synovektomie. Im angloamerikanischen Sprachgebrauch wird die Methode als „radiosynovectomy“ oder „radiation synovectomy“ bezeichnet.

In den Anfangsstadien 1963 kam zur Radiosynoviorthese insbesondere im Bereich der Kniegelenke das Radionuklid Gold 198 in kolloidaler Form zur Anwendung. Wegen der unerwünschten Strahlenbelastung durch die γ -Strahlung, aber auch wegen des Transports über die Lymphknoten und in die Leber wurde es später wieder verlassen.

Heute kommen β -emittierende (β -Emitter) Radionuklide zur Anwendung, die keine oder nur eine sehr geringe γ -Strahlung im Bereich von 137 KeV bei Rhenium¹⁸⁶-Sulfid und 80 KeV bei Erbium¹⁶⁹-Zitrat besitzen. In Europa und insbesondere in Deutschland wird die Radiosynoviorthese bei einer Vielzahl unterschiedlicher entzündlicher Gelenkerkrankungen wie z. B. bei Hämophilie, Chondromatose, Sakroileitis, M. Bechterew, Arthritis psoriatica oder pigmentierte villonoduläre Synovitis eingesetzt, wobei die Methode haupt-

sächlich bei der rheumatoiden Arthritis Anwendung findet.

Wie später noch genauer ausgeführt eignet sich die RSO besonders gut zur Therapie der Frühformen entzündlicher Gelenkerkrankungen, da entzündliche Prozesse in diesem Stadium auf die Synovia begrenzt sind. Bei Spätformen ist die Destruktion der Knochen-Knorpel-Struktur zu weit fortgeschritten: Der Destruktionsprozess der knöchernen Strukturen kann mittels Strahlentherapie (interne wie externe Radiatio) gestoppt werden (was eine lokale Schmerzlinderung mit sich bringt). Regenerative, insbesondere die physiologische Struktur wiederherstellende Prozesse können damit jedoch nicht initiiert werden.

Zur Vermeidung einer paraartikulären Radionuklidinstillation empfiehlt es sich, diese an allen größeren Gelenken (Schulter, Ellenbogen und Hüfte) unter radiologischer Bildwandlerkontrolle durchzuführen. Bei guten anatomischen Kenntnissen ist jedoch ggf. eine korrekte intraartikuläre Radionuklidapplikation auch ohne Bildwandler möglich.

Dr. S. Gratz
Abteilung Nuklearmedizin,
Georg-August-Universität,
Robert-Koch-Straße 40, D-37 075 Göttingen
e-mail: sgratz@med.uni-goettingen.de

Radiosynoviorthese für arthritis

Summary

The use of β -(beta) emitting radionuclides for radiosynoviorthesis (RSO) has been a well established therapy for inflamed joints for more than 40 years. Radionuclides are often applied to patients with rheumatoid arthritis as local therapy. The choice of the radionuclide is empirical. The evaluation of the therapeutic success is mainly based on the improvement of the joint motion. MRI and other radiological examinations have not been proved to be reliable for diagnosis of the therapeutic success. The aims of this manuscript are to familiarize physicians with the different radionuclides, to explain the therapeutic success which can be expected due to dosimetric data, and to present the three phase bone scintigraphy as a valuable instrument for the evaluation of the therapeutic success.

Key words

Radiosynoviorthese · Dosimetry · Success of therapy

Radiopharmaka

Zur Radiosynoviorthese werden nur Isotope verwendet, die unter Aussendung von β -Energie zerfallen. Bei diesen β -Strahlern handelt es sich um β -(Beta minus) Korpuskularstrahler, die nach Einfang eines Neutrons im Gewebe kurzstreckige (nur wenige Millimeter) monoenergetische β -Elektronen mit kontinuierlicher Energieverteilung emittieren und somit z. B. zur Ablation entzündlicher Veränderungen im Weichteilgewebe führen.

Ein für die Radiosynoviorthese ideales Radiopharmakon sollte folgende Eigenschaften besitzen (nach [3]):

- ▶ Die β -Energie muß das entzündlich geschwollene Synovialgewebe penetrieren und abladieren. Der unter der Synovia befindliche Gelenkknorpel und die darüber liegende Haut dürfen jedoch nicht geschädigt werden.
- ▶ Das Radionuklid muss an Partikeln haften, die ausreichend klein sind, um phagozytiert zu werden, jedoch zu groß, um das Gelenk zu verlassen, bevor sie phagozytiert werden. Die geeignete Partikelgröße liegt zwischen 2–5 μm [17].
- ▶ Die Partikel sollten biologisch abbaubar sein, da sonst eine Gewebegranulation induziert werden kann.

Für die Radiosynoviorthese stehen deshalb verschiedene Radionuklide zur Verfügung, wobei die Auswahl des eingesetzten Nuklids vor allem von der Größe der zu behandelnden Gelenke abhängt. Es empfiehlt sich, bei kleinen Gelenken Radionuklide mit kurzer Reichweite, entsprechend bei größeren Gelenken Radionuklide mit größerer Reichweite einzusetzen.

Rhenium¹⁸⁶-Sulfid

Rhenium¹⁸⁶-Sulfid ist ein Radionuklid mit einer mittleren β -Energie von 1,07 MeV. Es hat eine dosimetrisch/bildgebend günstige γ -Komponente von 137 KeV. Rhenium¹⁸⁶-Sulfid zerfällt unter Emission von Betastrahlung zu Osmium-186 und durch Elektroneneinfang zu Wolfram-186. Als einziges derzeit verwendetes Radionuklid weist es zudem einen günstigen γ -Photopeak von 137 KeV auf, was eine szintigraphische Darstellung erlaubt. Die Reichweite der

β -Strahlung liegt bei 3,7 mm und die Halbwertszeit des Radionuklids bei 3,7 Tagen. Zur Chelatbildung wird Sulfat als geeignetes Kolloid verwendet.

Die intraartikulär applizierte Aktivität beträgt 74 MBq Rhenium¹⁸⁶-Sulfid am Hand-, Ellenbogengelenk und oberen bzw. unteren Sprunggelenk. 111 MBq Rhenium¹⁸⁶-Sulfid kommt an den größeren Gelenken wie Schulter und Hüfte zur Anwendung. Die beschriebenen Eigenschaften eignen Rhenium¹⁸⁶-Sulfid zur Therapie mittelgroßer bis großer Gelenke wie Schulter, Ellenbogen, Hand, Hüfte, und des oberen (OSG) und unteren Sprunggelenks (USG).

Yttrium⁹⁰-Zitrat

Bei Yttrium⁹⁰-Zitrat handelt es sich um ein Radionuklid mit sehr hoher β -emittierender Energie von 2,26 MeV und einer maximalen Reichweite von 11 mm im Weichteilgewebe. Die Halbwertszeit beträgt 2,7 Tage. Yttrium⁹⁰ zerfällt in über 99 % unter Emission von β -Teilchen zu stabilem Zirkonium⁹⁰, das keine therapeutische oder toxische Aktivität entwickelt. Yttrium⁹⁰-Zitrat hat eine kleine Partikelgröße und verteilt sich homogen in der Synovialflüssigkeit. Dies garantiert eine maximale therapeutische Strahlendosis auf die Synovia. Trotzdem sind die Partikel immer noch groß genug, den lymphogenen Abtransport aus dem Gelenkspalt gering ausfallen zu lassen.

Aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften wird Yttrium⁹⁰-Zitrat ausschließlich am Kniegelenk angewendet. Hier wird mit einer Aktivität von 185 MBq Yttrium⁹⁰ therapiert.

Erbium¹⁶⁹-Zitrat

Erbium¹⁶⁹-Zitrat ist ein sogenannter niederenergetischer beta-emittierender Strahler mit einer maximalen Emissionsaktivität von 340 KeV bei sehr kurzer Distanz im Weichteilgewebe (1 mm). Erbium¹⁶⁹ zerfällt unter Emission von β -Teilchen zu stabilem Thulium-169. Die γ -Strahlung von 80 KeV ist vernachlässigbar, wird aber für die posttherapeutische Verteilungsszintigraphie ausgenutzt. Die Halbwertszeit beträgt 9,5 Tage und ist damit doppelt so lange wie die der anderen Radionuklide. Diese Eigenschaften lassen Erbium¹⁶⁹-

Tabelle 1

Übersicht über die verwendeten Radionuklide mit den jeweiligen physikalischen Eigenschaften, der maximalen Reichweite der Strahlen in mm, physikalischer Halbwertszeit (HWZ) in Tagen und Energien für γ - oder β -Strahler

Radionuklid	γ -Komponente	β -Komponente	Maximale Reichweite [mm]	Physikalische HWZ [Tage]
Re ¹⁸⁶ -Sulfid	137 KeV	1,07 MeV	3,7	3,7
Er ¹⁶⁹ -Zitrat	80 KeV	380 KeV	1	9,5
Y ⁹⁰ -Zitrat	–	2,26 MeV	11	2,7

Zitrat als das geeignete Radionuklid zur Therapie kleiner Gelenke wie z. B. des Metakarpophalangealgelenks (MCP), des proximalen Interphalangealgelenks (PIP), des distalen Interphalangealgelenks (DIP) und des Metatarsophalangealgelenks (MTP) erscheinen. Die Gelenkaktivität beträgt 37 MBq Erbium¹⁶⁹-Zitrat.

Ein kurzer tabellarischer Überblick faßt die physikalischen Eigenschaften zusammen (Tabelle 1).

Therapeutische Erfolge

Autoradiographische Studien [10, 21] haben gezeigt, dass Yttrium⁹⁰-Zitrat in kolloidaler Form nach der Phagozytose zunächst in den oberflächlichen, dann aber rasch auch in den etwas tieferen Schichten der Synovialis zu finden ist. Der Knorpel zeigt keine Aufnahme des Radionuklids.

Der Wirkmechanismus der intraartikulären Injektion von Radionukliden muss ähnlich gesehen werden wie bei externer Strahlenbehandlung [11]: initiale Hyperämie, erhöhte Kapillardurchlässigkeit, gesteigerte Leukozytenmigration und -untergang sowie anschließende Aktivierung der zellulären und humoralen Abwehrreaktionen mit darauffolgender Reduktion der Kapillardurchblutung.

Intraartikulär injiziertes Yttrium⁹⁰-Zitrat bewirkt einen Rückgang der lokalen Hyperämie mit Rückbildung der entzündlich infiltrierten Synovialzotten und sofortiger Inaktivierung entzündlicher Zellen. Konsekutiv bildet sich Granulationsgewebe mit Fibrosierung der Synovialis unter Erhaltung der Knorpelkontinuität. Histologisch imponiert die Synovialis noch über einen längeren Zeitraum als geschwollen [23]. Erste Sklerosierungs- bzw. Fibrosierungsvor-

gänge des Synovialzottenstromas treten etwa nach 2–3 Monaten auf. Ferner kommt es zu einer Verminderung der Filtration und Resorption der Synovialflüssigkeit [16]. Immunzytologisch ließ sich nachweisen, dass sich nach „Gelenkverödung mittels radioaktiver Isotope rheumatoider Arthritis“ [13] die mononukleäre Infiltration in der Synovialis vollständig zurückbildet.

Aktivitätsdosierung

Alle Radionuklide werden zur Vermeidung eines schnellen Abtransportes aus dem Gelenkinnenraum an Kolloide gekoppelt. Die Dosierung richtet sich nach der Größe des Gelenks und beruht auf empirischen Schätzwerten. Generell gilt, dass mehrere Gelenke gleichzeitig behandelt werden können, eine Gesamtaktivität von 400 MBq pro Sitzung

und eine Jahresaktivität von 750 MBq jedoch nicht überschritten werden darf [1]. Tabelle 2 zeigt einen Überblick über bewährte und international empfohlene gelenkgrößenbezogene Aktivitätsdosierungen.

Kriterien zur Durchführung einer RSO

Klinische Kriterien

Bevor Patienten einer Radiosynoviothese zugeführt werden können, muss die Diagnose gesichert sein. Eine verstärkte Aufmerksamkeit gilt hierbei dem Gelenkstatus. Erst wenn vorausgegangene systemische Therapieansätze keinen ausreichenden Erfolg gezeigt haben, sollte die RSO gezielt an einzelnen Gelenken eingesetzt werden. Zuvor empfiehlt es sich, die Entzündungsaktivität des betroffenen Gelenkes zu untersuchen. Laborchemische Entzündungsparameter wie z. B. Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP oder aber α -2 bzw. γ -Globuline können, müssen jedoch nicht zwingend erhöht sein. Der Nachweis von Rheumafaktoren ist nicht obligat.

Tabelle 2

Geeignete Radionuklide und empfohlene gelenkbezogene Aktivitätsdosierungen

Gelenk	Yttrium ⁹⁰ Zitrat [MBq]	Rhenium ¹⁸⁶ Sulfid [MBq]	Erbium ¹⁶⁹ Zitrat [MBq]
Schultergelenk	–	74	–
Ellenbogengelenk	–	55,5–74	–
Handgelenk	–	55,5–74	–
Daumensattelgelenk	–	–	30
MCP	–	–	22
PIP	–	–	18,5
DIP	–	–	15
Hüftgelenk	–	185	–
Kniegelenk	185	–	–
OSG	–	74	–
USG	–	37	–
Kuneonavikolargelenk	–	–	37
Tarsometatarsalgelenk	–	–	22
MTP I	–	–	30
MTP (andere)	–	–	22

Diagnostische Kriterien

Gelenkzintigraphie zur Beurteilung der Entzündungsaktivität

Dreiphasenskelettzintigraphie. Bei der Skelettzintigraphie handelt es sich um eine nuklearmedizinische Untersuchungsmethode, die in der sogenannten Dreiphasentechnik durchgeführt werden kann. Nach i.v.-Applikation von 370 MBq ^{99m}Tc -MDP werden in einer einzigen Untersuchung beurteilt:

- ▶ 1. Phase: arterielle/venöse Durchblutung: Radionuklidangiographie
- ▶ 2. Phase: Frühphase oder Blutpoolphase: Weichteilszintigraphie
- ▶ 3. Phase: Spätphase: Skelettzintigraphie

Planare Einzelaufnahmen der Gelenke werden an einer hochauflösenden γ -Kamera durchgeführt. Verwendet wird eine 256×256 -Matrix und ein niederenergetischer Kollimator, für die einzelnen Aufnahmen sind 300.000 cts vorgegeben. Das verwendete Radiopharmazeutikum ist Technetium-MDP (Technetium-99m-MDP). Hierbei handelt es sich um einen Technetium markierten Phosphatkomplex, der mittels Chemisorption für eine Anhaftung des Methylendiphosphonatkomplexes am Kalziumapatit sorgt. Das so angekoppelte Radionuklid hat eine Halbwertszeit von 6 h und macht die Verteilung an den Stellen vermehrten ossären Umbaus sichtbar. Da die Reaktionsgeschwindigkeit der Chemisorption jedoch direkt mit der Blutversorgung des zu untersuchenden Areals korreliert, kann die Frühphase der Szintigraphie als Weichteilszintigraphie verwendet werden. Werden die Gelenkaufnahmen 10 min nach Injektion des Radiopharmakons durchgeführt, hat noch keine Reaktion zwischen dem Methylendiphosphonatkomplex (MDP) und dem Knochenkalziumapatit stattgefunden. Die Bilder spiegeln somit die Verteilung im Blutpool bzw. in den Weichteilen wieder. Bei einer Entzündung der Gelenkschleimhaut (Synovialitis) mit der damit verbundenen Hyperämie zeigt sich demnach eine erhöhte Aktivitätskonzentration. Dies ist beweisend für das Vorhandensein einer Arthritis.

Pertechnetatzintigraphie. Zur Durchführung der reinen Pertechnetatzintigraphie ist eine einmalige i.v.-Applikation von 185 MBq Technetium-99m-Pertechnetate ausreichend. Mit ihr kann das Ausmaß der Entzündungsaktivität an der Synovia bestimmt werden. Aufnahmen werden nach 10–15 min p.i. durchgeführt [18].

Mit Hilfe der ROI (region of interest)-Technik wird semiquantitativ der Anteil der Arthrose (normaler Blutpool) bzw. der Arthritis (gesteigerter Blutpool) abgeschätzt. Die Dreiphasenszintigraphie dokumentiert somit auf reproduzierbare Weise den arthrotischen/arthritischen Zustand eines Gelenks.

Vorteile der Dreiphasenskelettzintigraphie sind somit:

- ▶ Frühnachweis eines polyartikulären Befallsmusters,
- ▶ Frühnachweis der Arthritis,
- ▶ bessere Sensitivität gegenüber radiologischen Methoden (bei geringerer Spezifität),
- ▶ Möglichkeit der semiquantitativen Verlaufsbeurteilung bzw. Beurteilung des therapeutischen Ansprechverhaltens nach Radiosynoviorthese.

Arthrosonographie zur Beurteilung der Synoviaschwellung

Die Sonographie der Gelenke ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Untersuchung vor der Radiosynoviorthese [4]. Benötigt wird ein 7,5-MHz-Schallkopf, für adipöse Kniegelenke und für Hüftgelenke ist ein zusätzlicher 5-MHz-Schallkopf empfehlenswert. Verwandt wird ein „Real-time-linear-Schallkopf“.

Beurteilung der Schmerzsymptomatik und Synoviaschwellung

Bei allen Patienten empfiehlt sich vor Durchführung einer RSO (und bis zu 1 Jahr danach) ein genaues „Follow up“ in Abständen von 3 Monaten. Als einfach in der Anwendung hat sich hierbei die semiquantitative Skalierung von 0–4 modifiziert nach dem Score von Ritchie erwiesen [19]:

- ▶ Grad 0 = kein Schmerz und auch keine Synoviaschwellung,

- ▶ Grad 1 = leichter Schmerz und leichte Synoviaschwellung,
- ▶ Grad 2 = mittlerer Schmerz mit einer mittleren Synoviaschwellung,
- ▶ Grad 3 = intensiver Schmerz mit einer deutlichen Synoviaschwellung,
- ▶ Grad 4 = sehr starker Schmerz, Bewegungseinschränkung, massive Synoviaschwellung.

Radionuklidapplikation und Dosimetrie

Die intraartikuläre Radionuklidapplikation sollte an größeren Gelenken wie Schulter, Ellenbogen und Hüfte zur Lokalisationssicherung mittels radiologischer Bildwandlerkontrolle erfolgen. Baker-Zysten im Kniegelenk und größere Flüssigkeitsansammlungen müssen vollständig entleert werden. Bei guter anatomischer Kenntnis kann in kleinere Gelenke nach genauer Ertastung des Gelenkspalts direkt injiziert werden. Zur Vermeidung eines lymphogenen Radionuklidabflusses sollte das Gelenk über einen Zeitraum von 72 h p.i. mit einer Schiene ruhiggestellt werden. Die stationäre Aufnahme wäre zur Ruhigstellung ideal, ist jedoch nicht obligat.

Für dosimetrische Berechnungen werden planare Aufnahmen in Ganzkörperpertheknik mit einer Zweikopfgammakamera durchgeführt. Verwendet wird ein niederenergetischer, hochauflösender Kollimator bei Erbium 169 -Zitrat oder ein hochenergetischer All-purpose-Kollimator für Yttrium 90 -Zitrat und Rhenium 186 -Sulfid. Ganzkörperaufnahmen erfolgen in anteriorer und posteriorer Sicht nach 4, 24, 48 und 72 h nach Radionuklidinstillation. Zur Quantifizierung der beiden reinen β -Strahler (Yttrium und Erbium) wird die im Gewebe entstehende Röntgenbremsstrahlung mit der Kamera quantitativ erfasst. Bei Rhenium 186 -Zitrat kann auf Grund der günstigen γ -Strahlen eine Quantifizierung durch Messung dieser erfolgen.

Daran schließen sich dosimetrische Berechnungen an, die durch ein PC-Softwareprogramm [5, 20, 22] durchgeführt werden.

Tabelle 3

Reduktion der Entzündungsaktivität der therapierten Gelenke (in %) der Ausgangsaktivität (gemessen mit der ROI-Technik)

Weichteil-Uptake	Mittlere und große Gelenke MW ± SA [%]	Kleine Fingergelenke MW ± SA [%]
1. Monat p. i.	40,75 ± 25,3	40,75 ± 22,3
2. Monat p. i.	48 ± 33,0	48 ± 25,6
5. Monat p. i.	48 ± 13,5	63,25 ± 45,4

Tabelle 4

Synoviaschwellung (sonographischer Messungen) vor und nach Radiosynoviorthese in Bezug auf die einzelnen Radionuklide

	Schwellung davor MW ± SA [mm]	3 Monate p. i. MW ± SA [mm]	6 Monate p. i. MW ± SA [mm]	Kompletter Rückgang MW ± SA [mm]
Rh ¹⁸⁶ -Sulfid	3,68 ± 2,67	2,8 ± 2,1	1,75 ± 1,12	1,93 ± 1,24
Er ¹⁶⁹ -Zitrat	2,36 ± 1,95	1,83 ± 1,31	0,6 ± 0,41	1,76 ± 1,19
Y ⁹⁰ -Zitrat	6,8 ± 4,79	5,13 ± 3,51	2,42 ± 1,94	4,38 ± 3,74

Tabelle 5

Auswertung nach Ritchie-Score-Index in Bezug auf Schmerz, Bewegungseinschränkung und Synovialschwellung

Ritchie	Zuvor MW ± SA	1 Monat p. i. MW ± SA	3 Monate p. i. MW ± SA	5 Monate p. i. MW ± SA
Er ¹⁶⁹ -Zitrat	3,0 ± 1,0	0,6 ± 0,3	–	–
Y ⁹⁰ -Zitrat	3,0 ± 1,0	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2
Rh ¹⁸⁶ -Sulfid	2,5 ± 1,2	1,05 ± 0,8	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,1

Ergebnisse

Rückgang der Entzündungsaktivität nach RSO

In der Literatur gibt es bisher nur sehr wenige und ungenaue Daten über das Ansprechverhalten entzündlicher Weichteilveränderungen auf die Radiosynoviorthese. Studien [7] haben gezeigt, dass vor Radiosynoviorthese der Uptake in der Weichteilphase der Skelettzintigraphie (Entzündungsaktivität der Synovitis) bei Patienten mit aktiver chronischer Polyarthritiden im Vergleich zu gesunden Gelenken deutlich höher ist. Entsprechend weist die RSO in der Frühform der chronischen Polyarthritiden quantifizierbar bessere Resultate in Bezug auf den Rückgang der lokalen Ent-

zündung auf als in schon weiter fortgeschrittenen Stadien. Unterschiede des therapeutischen Ansprechverhaltens größerer und kleinerer Gelenke nach RSO bestehen in den ersten beiden Monaten nach RSO nicht, da bei allen Gelenken der Entzündungs- und Weichteilschwellungsrückgang vergleichbar ist. Darüber hinaus kann jedoch nur bei den kleinen Fingergelenken in den ersten 5 Monaten mit einer vollständigen Rückbildung der Entzündung gerechnet werden, wohingegen bei größeren Gelenken der Entzündungsrückgang in diesem Zeitraum langsamer voranschreitet (Tabelle 3).

Rückgang der Synoviaschwellung

In einem direkten Vergleich zwischen Weichteilszintigraphie und Sonographie korreliert der Rückgang der Entzündungsaktivität und der Rückgang der Synoviaschwellung [7] zeitlich in den ersten 6 Monaten nicht. Nach Therapie kleiner Fingergelenke mit Erbium¹⁶⁹-Zitrat, größerer Gelenke mit Rhenium¹⁸⁶-Sulfid und Kniegelenke mit Yttrium⁹⁰-Zitrat tritt unabhängig von der Gelenkgröße ein Rückgang der Synovialschwellung von 50 % oder mehr erst nach 6 Monaten ein (Tabelle 4) [5, 7], wohingegen der Rückgang der Entzündungsaktivität deutlich früher einsetzt (Tabelle 7 in Gratz et al. [7]).

Korrelierende Werte bezüglich des Rückganges der Synovialschwellung und Entzündungsaktivität finden sich mit beiden Untersuchungsmethoden erst 6 Monate nach Radiosynoviorthese. Es fällt auf, dass der Grad der Entzündungsaktivität weichteilszintigraphisch im 1. Monat schon um 40 % zurückgeht, wohingegen sich dies sonographisch zu diesem Zeitpunkt nicht dokumentieren lässt. Der Rückgang der Synoviaschwellung ist um 4–5 Monate zeitlich versetzt. Nach 5–6 Monaten kommen jedoch beide Untersuchungsmethoden zum gleichen Ergebnis.

Die radiologische Beurteilung der Gelenke gestaltet sich problematisch, da ein messbarer Rückgang der Synoviaschwellung strahlentechnisch nur sehr eingeschränkt quantifizierbar ist. Besser beurteilbar sind erosive Gelenkprozesse, da nach Radiosynoviorthese keine Reparationsvorgänge an der Knochen-Knorpel-Grenze [7] stattfinden.

Unter Zuhilfenahme des modifizierten Ritchie-Scores [19] zeigen die kleinen Fingergelenke wiederum die besten Ergebnisse in Bezug auf den Rückgang der Schmerzsymptomatik, der synovialen Entzündungsaktivität und der Gelenkfunktionseinschränkungen (Tabelle 5). Die Unterteilung 0–4 auf der Werteskala ist im Ritchie-Score vorgegeben.

Dosimetrie

Unter Anwendung der beschriebenen Messmethode können dosimetrische Daten der Tabelle 6 entnommen werden. Aufgeführt sind die zu erwartenden mittleren absorbierten Strahlendo-

sen für die therapierten Gelenke und Organe bzw. Lymphknoten, ausgedrückt in Gray (Gy).

Bei Ruhigstellung des Gelenks kann szintigraphisch das Verweilen des Radionuklids im Gelenkinnenraum bis zu 72 h nach Radionuklidapplikation dokumentiert werden (Abb. 1). Wenn eine Ruhigstellung des Gelenks nicht möglich ist, findet ein teilweiser Abfluss des Radionuklids über die drainierenden Lymphgefäße statt. Das Radionuklid wird anschließend im Retikulo-Endothelialen-System sowohl in den Lymphgefäße als auch in Leber und Milz aufgenommen. Szintigraphisch stellen sich bei ausgeprägten Radionuklidabströmungen ganze Lymphknotenketten dar (Abb. 2): Die Strahlendosis einzelner Lymphknoten liegt im Mittel bei $14,67 \pm 11,2$ Gy.

Die effektive mittlere Äquivalenzdosis bei Patienten mit obligater Gelenkruhigstellung ist mit $6,45 \pm 3,43$ cSv/mCi deutlich niedriger als bei Patienten mit bewegungsinduziertem Radionuklidabfluss und einer mittleren Äquivalenzdosis von $8,31 \pm 3,2$ cSv/mCi.

Durch den Abfluss des Radionuklids aus dem Gelenk reduziert sich die strahlenabsorbierte Dosis auf die entzündlich geschwollene Synoviaoberfläche erheblich. Maximal entzündungshemmende Wirkungen auf die Synoviaoberfläche werden bei Dosen von 120 Gy [8, 9] erzielt. Nach einmaliger aktiver Benutzung des Gelenks muss mit einem Radionuklid-Abfluss von 40 % und mehr gerechnet werden [7]. Bei einem 40%-Abstrom z. B. aus dem OSG reduziert

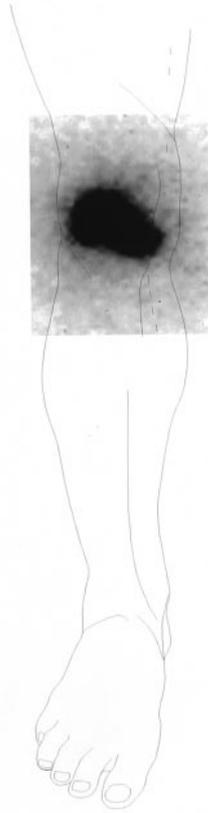


Abb. 1 ▲ Radionuklidverteilungsszintigraphie nach intraartikulärer Instillation von 185 MBq Yttrium⁹⁰-Zitrat in das Kniegelenk. Nach korrekter Applikation verteilt sich das Radionuklid homogen auf die Oberfläche der Synovialzotten im gesamten Kniegelenk. Um die Radionuklidverteilung zu fördern, wird das Gelenk passiv vom Untersucher 2- bis 3mal sehr langsam durchbewegt. Bei posttherapeutischer Gelenkruhigstellung kann mit einem Verbleiben des Radionuklids im Gelenkinnenraum bis zu 72 h p. i. und länger gerechnet werden

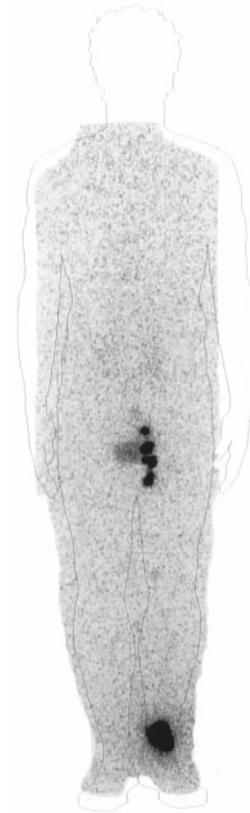


Abb. 2 ▲ Nach Applikation von 74 MBq Rhenium¹⁸⁶-Sulfid in das linke OSG einmalige Mobilisation der Patientin. Das Verteilungsszintigramm 3 h p. i. zeigt eine perlschnurartige Anordnung von 4 Lymphknoten in Höhe des linken Leistenkanals sowie einen weiteren fünften, etwas kleineren Lymphknoten in Höhe des linken Kniegelenks. Aufgrund des deutlichen Radionuklidabstroms aus dem Gelenkinnenraum über die Lymphbahnen und gleichzeitiger Ausscheidung über die Harnblase war die gelenkabsorbierte Strahlendosis mit 65 Gy deutlich erniedrigt und der Rückgang der Entzündungsaktivität erreichte 5 Monate p. i. lediglich 30 %

Tabelle 6

Mittlere absorbierte Strahlendosen für die therapierten Gelenke, Organe und Lymphknoten

Organ	Rh ¹⁸⁶ -Sulfid	Er ¹⁶⁹ -Zitrat	Y ⁹⁰ -Zitrat
Ganzkörper	5,3 ± 2,73 cGy	0,411 cGy	15,5 cGy
Leber	10,0 ± 8,05 cGy		26,5 cGy
Milz	20,3 ± 22,87 cGy		11,9 cGy
Nieren	9,38 ± 11,35 cGy		67 cGy
Schulter	120,52 ± 32,23 Gy		
Hand	130 ± 12,56 Gy		
Ellenbogen	83,55 ± 38,71 Gy		
Sprunggelenke	84,12 ± 30,69 Gy		
Kleine Fingergelenke		132,23 ± 34,25 Gy	
Knie			130,1 Gy
Reg. Lymphknoten 3 h p. i. nach Bewegung	14,67 ± 11,2 Gy	2,3 Gy	

sich die strahlenabsorbierte Dosis auf ca. 65 Gy. Durch die reduzierte strahlenabsorbierte Dosis auf die Synoviaoberfläche reduziert sich in den ersten 6 Monaten die Entzündung nur um 30 % (an Stelle von 50 % bei Ruhigstellung), die Schwellung der Synovia nur um 1,1 mm (an Stelle von 1,9 mm bei Ruhigstellung) bei entsprechend eingeschränkter Besserung der Schmerzsymptomatik bzw. der Bewegungseinschränkung.

Nebenwirkungen der RSO

Gelegentlich kann ein Rückfluss des Radionuklids durch den Einstichkanal auftreten [15]. Hier und bei paraartikulärer Injektion mit Paravasatbildung im

Weichteilgewebe kann es zu Strahlennekrosen der Haut oder des Stichkanals kommen.

Bei korrekter Applikation des Radionuklids in den Gelenkinnenraum werden bei etwa 2% der Patienten [13] leicht erhöhte Temperaturen und allgemeines Unwohlsein beschrieben. Wenige Stunden nach der Injektion muss bei 2% der Patienten mit Reizergüssen gerechnet werden, die jedoch auch ohne Behandlung innerhalb von 2–3 Tagen abklingen [1]. Durch gleichzeitige Instillation eines Kortikoids in den Gelenkinnenraum [4, 6, 7] kann ein Anschwellen der Synovia p.i. erfolgreich unterbunden werden. Von den Patienten wird lediglich über ein leichtes Ziehen und kurzzeitiges Brennen berichtet, weitere Angaben über Unwohlsein oder Herz-Kreislauf-Beschwerden werden nicht gemacht. Blutbildveränderungen nach durchgeführter Radiosynoviorthese wurden nicht beschrieben. Auch andere systemische Nebenwirkungen wurden bislang nicht veröffentlicht.

Das genetische Strahlenrisiko unter Zugrundelegung der Daten der UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) liegt im Bereich einiger 10^{er} Potenzen unter einem Promille [12, 14]. Die Daten weisen darauf hin, dass die RSO damit auch bei Patienten unter 40 Jahren angewandt werden kann.

Fazit für die Praxis

Die RSO stellt eine lokale, einfach handhabbare Therapie entzündlicher Gelenkerkrankungen dar. Entzündliche Prozesse der Synovia können durch lokale Applikation von Radionukliden frühzeitig therapiert werden.

Bei weiter fortgeschrittenen Entzündungen (mit beginnender Gelenkdestruktion) hat sich die RSO als Schmerztherapie bewährt. Radiologisch finden sich Hinweise auf das Sistieren destruktiver Gelenkprozesse unter Radiosynoviorthese, jedoch nicht auf die Induktion reparativer Vorgänge im 1. Jahr nach Strahlenapplikation.

Die Weichteilszintigraphie als prätherapeutische Maßnahme zur Abklärung der Aktivität entzündlicher Gelenkerkrankungen (z. B. der Frühform der rheumatoiden Polyarthrit) ermöglicht eine bessere Beurteilung des therapeutischen Ansprechverhaltens.

Literatur

- Bandilla K (1981) **Radiosynoviorthese. Die radiochemische Synovektomie in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis.** Therapiewoche 31: 5053–5056
- Delbarre F, Cayla J, Menkes C (1968) **La synoviorthese par les radio-isotopes.** Press Med 76: 1045
- Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF (1993) **Radiation synovectomy revisited.** Eur J Nucl Med 20: 1113–1127
- Göbel D, Gratz S, von Rothkirch T, Becker W (1997) **Chronische Polyarthrit und Radiosynoviorthese: eine prospektive, kontrollierte Studie der Injektionstherapie mit Erbium-¹⁶⁹ und Rhenium-¹⁸⁶.** Z Rheumatol 56: 207–213
- Dunn RM, Juweid ME, Behr TM, Siegel JA, Sharkey RM, Goldenberg DM (1995) **An automated internal dosimetry scheme for radiolabeled antibodies.** Med Phys 22: 1549–1550
- Guaydier-Souquieres C, Beguin J, Ollivier D, Loyau G (1989) **Knee arthroscopy after injection yttrium or osmic acid injection.** Arthroscopy 5: 70–75
- Gratz S, Göbel D, Behr TM, Herrmann A, Becker W (1999) **Correlation between the radiation dose, synovial thickness and the efficacy of radiosynoviorthesis.** J Rheumatol 26: 1242–1249
- Johnson LS, Yanch JC (1993) **Calculation of beta dosimetry in radiation synovectomy using Monte Carlo simulation (EGS4).** Med Phys 20: 747–754
- Johnson LS, Yanch JC, Shortkroff S, Barnes CL, Spitzer AI (1995) **Sledge Beta particle dosimetry in radiation synovectomy.** Eur J Nucl Med 22: 977–988
- Kaiser H, Fischer K (1985) **Techniken der Injektion.** Selecta
- Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR et al. (1998) **Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89.** Blood 15 92: 1898–1909
- Lueders C, Feinendegen LE (1993) **Die Radiosynoviorthese.** Strahlenther Onkol 169: 383–386
- Menkes, CJ (1979 a) **Gelenkverödung mittels radioaktiver Isotope bei rheumatoider Arthritis.** Therapiewoche 29: 498–501
- Moedder G (1995) **Die Radiosynoviorthese.** CIS Diagnostika GmbH
- Müller-Brand (1990) **Grundlagen der Radiosynoviorthese.** Schweiz Med Wochenschr 120/18: 676–679
- Müller W, Fridric R, Pavelka K (1974) **Die Synoviorthese mit Yttrium-90.** Dtsch Med Wochenschr 99: 996–1000
- Noble J, Jones AG, Davis MA, Sledge CB, Kramer RI, Livini E (1983) **Leakage of radioactive particle systems from a synovial joint studied with a gamma camera: its application to radiation synovectomy.** J Bone Joint Surg Am 65: 381–389
- Pickardt PJ, Shapiro B (1996) **Three phase skeletal scintigraphy in gouty arthritis. An example of potential diagnostic pitfalls in radiopharmaceutical imaging of the extremities for infection.** Clin Nucl Med 21: 33–39
- Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakas TG, Grieson P, Buchanan WW (1968) **Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis.** Q J Med 37: 393–406
- Stabin M (1996) **MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine.** J Nucl Med 37: 538–546
- Webb FWS, Lowe J, Bluestone R (1969) **Uptake of colloidal radioactive Yttrium by synovial membrane.** Ann Rheum Dis 28: 300
- Wu RK, Siegel JA (1984) **Absolute quantitation of radioactivity using the buildup factor.** Med Phys 11: 189–192
- Yates DB (1973) **Arthroscopy of the knee after the injection of 90 Y.** Ann Rheum Dis 32 [Suppl]:48