

Aus dem Institut für Diagnostische und  
Interventionelle Radiologie der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Knorpelqualität der Fingergelenke bei  
früher rheumatoider Arthritis:  
delayed Gd(DTPA)<sup>2-</sup> enhanced MRI of the cartilage  
(dGEMRIC) im frühen therapienaiven Zustand und  
im Verlauf unter Therapie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christoph Nowak

(2014)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: PD. Dr. med. Falk Miese

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Tim Lögters

*„Was man nicht erklären kann,  
sieht man als Rheumatismus an!“*

*Wilhelm Busch*

Gewidmet meinen Eltern und Brüdern

Daten, die Rahmen dieser Arbeit erhoben worden sind, wurden veröffentlicht:

**Miese, F., Buchbender, C., Scherer, A., Wittsack, H. J., Specker, C., Schneider, M., Antoch, G., Ostendorf, B.,** (2012): Molecular Imaging of Cartilage Damage of Finger Joints in Early Rheumatoid Arthritis With Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Arthritis Rheum*, (64), 394-399

**Miese, F.R., Buchbender, C., Nowak, C., Ostendorf, B., Sewerin, Ph., Schneider, M., Wittsack, H.-J., Antoch, G., Scherer, A.,** (2012): Knorpelschäden bei früher, Therapie-naiver rheumatoider Arthritis: Biochemisches MRT des Gelenkknorpels am Finger. Deutscher Röntgenkongress, Hamburg, Deutschland

**Miese F.R.,** (2012): Cartilage Damage in Early Rheumatoid Arthritis: Biochemical MRI of Finger Cartilage with the dGEMRIC method (Delayed Gd(DTPA)<sup>2-</sup> Enhanced MRI of Cartilage), ECR 2012, Wien, Österreich

**Schleich, C., Ostendorf, B., Buchbender, C., Nowak, C., Sewerin, P., Schneider, M., Antoch, G., Scherer, A., Miese, F.R.,** (2013): Monitoring of initial methotrexate therapy effect on cartilage composition in early rheumatoid arthritis with biochemical MRI of finger cartilage, ECR 2013, Wien, Österreich

**Miese, F.R., MD; Ostendorf, B.; Wittsack, H.J., PhD; Schleich, Ch.; Nowak, Ch.; Antoch, G.,** (2013): The Effect of Initial Methotrexate Therapy on Cartilage Composition in Early Rheumatoid Arthritis: Follow-up with Biochemical MRI of Finger Cartilage, RSNA-Congress 2013, Chicago, USA

**Miese, F.R., Schleich, C., Buchbender, C., Nowak, C., Kröpil, P., Sewerin, Ph., Lanzman, R., Schneider, M., Wittsack, H.-J., Antoch, G., Scherer, A., Ostendorf, B.,** (2014): Biochemical Cartilage MRI and RAMRIS Synovitis Subscore in Rheumatoid Arthritis: Correlation of Cartilage Damage and Inflammatory Activity, ECR 2014, Wien, Österreich

Thema: Knorpelqualität der Fingergelenke bei früher rheumatoider Arthritis: delayed Gd(DTPA)<sup>2-</sup> enhanced MRI of the cartilage (dGEMRIC) im frühen therapienaiven Zustand und im Verlauf unter Therapie

Einleitung: Der bei rheumatoider Arthritis (RA) auftretende Knorpelschaden führt zu einem irreversiblen Funktionsverlust des betroffenen Gelenks (4). Delayed Gd(DTPA)<sup>2-</sup> enhanced MRI of the cartilage (dGEMRIC) wurde zur Untersuchung des Knorpelschadens bei Patienten mit manifester rheumatoider Arthritis (RA) in den Metacarpophalangealgelenken (MCP) II und III erfolgreich angewandt (76). Das erste Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob ein Knorpelschaden bereits im frühen therapienaiven Zustand der RA in den MCP II und III mittels dGEMRIC nachweisbar ist. Im Anschluss an die erste Messung wurde eine antirheumatische Therapie begonnen. Die Entzündungsaktivität gilt als eine Ursache einer vermehrten Knorpeldestruktion bei manifester RA (41). Das zweite Ziel der Arbeit war zu prüfen, ob eine Knorpelprotektion unter Therapie nachweisbar ist. Dazu wurden sechs Monate nach Therapiebeginn die Gelenke erneut gemessen.

Methoden: Es wurden 28 Patienten mit früher therapienaiver RA untersucht (22 Frauen und 6 Männer; Altersdurchschnitt 54 Jahre, SD=14 Jahre). Das gesunde Kontrollkollektiv bestand aus 13 Probanden (10 Frauen und 3 Männer; Altersdurchschnitt 51 Jahre, SD=12 Jahre). An insgesamt 79 MCP Gelenken des Zeige- und Mittelfingers (28 MCP II und 27 MCP III der RA-Patienten; 13 MCP II und 11 MCP III der Probanden) wurden Messungen der Knorpeldicke und der dGEMRIC-Indices durchgeführt. Die MRT Bilder wurden hinsichtlich der RA MRI Scoring (RAMRIS) Kriterien auf Ödeme, Erosionen und Synovialitis ausgewertet. Bei 15 RA Patienten wurden die Untersuchungen nach 6 Monaten wiederholt (14 Frauen und 1 Mann; Altersdurchschnitt 49 Jahre, SD=14 Jahre).

Ergebnisse: Der dGEMRIC-Index der MCP II und III der RA Patienten im therapienaiven Zustand war mit 401 ms (SD=130 ms) signifikant niedriger als der Wert der Kontrollgruppe (506 ms; SD=86 ms; p=0,001). Unter Therapie zeigte sich mit einem dGEMRIC-Index der MCP II und III von 436 ms (SD=123 ms) keine signifikante Veränderung gegenüber den therapienaiven dGEMRIC-Werten von 411 ms (SD=133 ms; p=0,307). Gelenke, die eine moderate oder schwere Synovialitis (RAMRIS-Grad 2 oder 3) unter Therapie aufwiesen, hatten mit dGEMRIC-Indices des MCP II von 342 ms (SD=67 ms) und des MCP III von 380 ms (SD=70 ms) signifikant niedrigere Werte als die Gelenke ohne oder mit einer milden Synovialitis (RAMRIS-Grad 0 und 1) im MCP II mit 492 ms (SD=156 ms) und im MCP III mit 538 ms (SD=129 ms).

Zusammenfassung: Knorpelschäden sind bereits im frühen therapienaiven Zustand der RA vorhanden und mit dGEMRIC nachweisbar. Unter antirheumatischer Therapie ist kein weiterer Fortschritt der Knorpeldestruktion mittels dGEMRIC feststellbar, was auf eine Knorpelprotektion durch die Behandlung hinweist. Von einer moderaten oder schweren Synovialitis betroffene Gelenke weisen signifikant niedrigere dGEMRIC-Indices auf, was die Synovialitis als ein wesentlicher Faktor der Knorpelschädigung nahe legt.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>ACPA</b>	(Auto-)Antikörper gegen citrullinierte Proteine
<b>BSG</b>	Blutsenkungsgeschwindigkeit
<b>CCP</b>	zyklisch citrulliniertes Peptid
<b>CEST</b>	Chemical exchange-dependant saturation transfer
<b>COMP</b>	cartilage oligomeric matrix protein
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>DAS 28</b>	Disease Activity Score 28
<b>dGEMRIC</b>	Delayed Gadolinium-enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage
<b>DGRh</b>	deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
<b>DMARDs</b>	disease-modifying antirheumatic drugs
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>F2T1</b>	Fast-2-Angle-T1
<b>GAG</b>	Glykosaminoglykane
<b>Gd-DTPA<sup>2-</sup></b>	Gadolinium Diethylentriaminpentaessigsäure
<b>HLA</b>	Human leukocytes antigen
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IL</b>	Interleukin
<b>IR</b>	Inversion Recovery
<b>MCH</b>	Major Histocompatiblity Complex
<b>MCP</b>	Metacarpophalangeal (Gelenk)
<b>MRT</b>	Magnet Resonanz Tomographie
<b>MTX</b>	Methotrexat
<b>NSAIDs</b>	non steroidal anti inflammatory drugs = Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente
<b>PIP</b>	Proximales Interphalangealgelenk
<b>RA</b>	Rheumatoide Arthritis
<b>RAMRIS</b>	Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring System
<b>RF</b>	Rheumafaktor
<b>ROI</b>	Region of interest
<b>SNR</b>	Signal-to-Noise Ratio
<b>SPGR</b>	Spoiled-Gradienten-Echo(-Sequenz)
<b>TE</b>	Echozeit
<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>TR</b>	Repetitionszeit

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Rheumatoide Arthritis- eine Volkskrankheit .....	1
1.2	Pathogenese der rheumatoiden Arthritis .....	1
1.2.1	Genetische Ursachen – HLA Molekül und shared epitop .....	1
1.2.2	T-Zell-Migration .....	3
1.2.3	T-Zell-Typen, Cytokine und ihre Wirkung.....	4
1.3	Histologische Veränderungen im Rahmen der rheumatoiden Arthritis.....	5
1.4	Klinische Zeichen der rheumatoiden Arthritis.....	6
1.4.1	Schmerzen in peripheren Gelenken als Leitsymptom .....	6
1.4.2	Die Hände im Fokus der Erkrankung .....	7
1.5	Diagnostik der rheumatoiden Arthritis .....	8
1.5.1	ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien.....	8
1.5.2	Rheumafaktor.....	9
1.5.3	Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) und Anti-CCP- Antikörper .....	10
1.5.4	Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein.....	10
1.6	Radiologische Untersuchungen der rheumatoiden Arthritis.....	10
1.6.1	Die Bedeutung nicht invasiver Verfahren zur Darstellung der Knorpelqualität .....	11
1.6.2	Aufbau des Knorpels - Glykosaminoglykane als Marker der Knorpeldestruktion .....	12
1.6.3	MRT Verfahren zur Messung der Knorpelzusammensetzung.....	13
1.6.4	Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC) .....	13
1.6.5	Das RA MRI Scoring System (RAMRIS).....	14

1.7	Therapie der rheumatoiden Arthritis.....	15
1.7.1	Die medikamentöse Therapie in der Übersicht.....	15
1.7.2	Biologika.....	15
1.7.3	Nicht-biologische DMARDs .....	16
1.7.4	Kombinierte medikamentöse Therapie .....	16
1.8	Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis .....	17
1.8.1	Inzidenz, Prävalenz und erwartete Lebenszeit.....	17
1.8.2	Alter und Geschlecht.....	17
1.8.3	Rauchen.....	18
1.8.4	Alkohol .....	18
1.8.5	Infektionen .....	18
1.9	Sozioökonomische Aspekte der Erkrankung .....	18
1.9.1	Der Einfluss sozialer Faktoren.....	18
1.9.2	Arbeitsunfähigkeit und indirekte Kosten.....	19
2	Fragestellungen und Ziele der Arbeit.....	20
3	Materialien und Methoden .....	21
3.1	MRT-System und Wahl der Sequenzen.....	21
3.1.1	Funktionsweise der Magnetresonanztomographie.....	21
3.1.2	Repetitions- und Echozeit .....	22
3.1.3	Flip-Winkel und Fast-2-Angle-T1-Bildgebung .....	22
3.1.4	Spoiled Gradienten Echo Sequenz im Vergleich zu Look-Locker und Inversion Recovery Sequenz .....	23
3.1.5	Einstellungen des MRT.....	24
3.1.6	MRT-System und Spulen.....	24
3.2	Gadolinium als Kontrastmittel.....	24
3.3	Lagerung der zu untersuchenden Person und Positionierung der Spulen.....	25
3.4	Weitere Verarbeitung und Auswertung der Bilder .....	26

3.4.1	Bewegungskorrektur .....	26
3.4.2	Berechnung der dGEMRIC- Indices.....	26
3.4.3	Region of interest.....	26
3.5	RAMRIS .....	27
3.5.1	Entwicklung des RA MRI Scoring Systems.....	27
3.5.2	Für RAMRIS benötigte MRT Sequenzen.....	28
3.5.3	Definition bedeutender RA Gelenkpathologien zur Erhebung des RAMRIS Wertes .....	28
3.5.4	Auswertung der Gelenkpathologien und Erhebung des RAMRIS Wertes..	29
3.6	Laborwerte zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der RA.....	31
3.6.1	Empfohlene Laborwerte nach DGRh-Leitlinie.....	31
3.7	Disease Activity Score 28 (DAS 28) .....	31
3.8	Eigenschaften des Patientenkollektives und der Kontrollgruppe .....	32
3.8.1	Einschlusskriterien.....	32
3.8.2	Überprüfung der Einschlusskriterien mittels konventionellem Röntgen.....	33
3.8.3	Studienpopulation und Kontrollgruppe.....	33
3.9	Methoden der statistischen Auswertung .....	33
3.9.1	Mann-Whitney-U-Test.....	34
3.9.2	Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben .....	34
3.9.3	Korrelationskoeffizient nach Pearson .....	35
3.9.4	Korrelationskoeffizient nach Spearman.....	35
4	Ergebnisse .....	36
4.1	Vergleich der Kontrollgruppe mit der frühen RA-Patientengruppe .....	36
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	36
4.1.2	Anzahl der gemessenen Gelenke .....	36
4.1.3	Knorpeldicke.....	37
4.1.4	Anzahl der gemessenen Pixel .....	38

4.1.5	dGEMRIC-Werte der einzelnen Knorpelareale.....	38
4.1.6	dGEMRIC <sub>gesamt</sub> -Werte der MCP II und III und der gesamten Messung .....	40
4.2	Vergleich der Untersuchungsergebnisse der therapienaiven Messung und der ersten Verlaufskontrolle .....	45
4.2.1	Eigenschaften der Patientengruppe der Verlaufskontrolle .....	45
4.2.2	Knorpeldicke im Verlauf .....	45
4.2.3	Anzahl der gemessenen Pixel im Verlauf.....	46
4.2.4	dGEMRIC-Werte der einzelnen Knorpelareale im Verlauf .....	47
4.2.5	Vergleich der dGEMRIC <sub>gesamt</sub> -Werte des MCP II und III und der gesamten Messung im Verlauf.....	48
4.3	Vergleich der Messungen der zweiten Verlaufskontrolle mit den vorhergehenden Messungen.....	53
4.3.1	Patientenkollektiv der zweiten Verlaufsmessung .....	53
4.3.2	Vergleich der Knorpeldicke im zweiten Verlauf.....	53
4.3.3	dGEMRIC-Indices einzelner Knorpelareale im zweiten Verlauf.....	53
4.3.4	Vergleich der dGEMRIC <sub>gesamt</sub> -Werte des MCP II und III und der gesamten Messung im zweiten Verlauf .....	54
4.4	Vergleich der klinischen und serologischen Werte mit den frühen dGEMRIC-Indices und im Verlauf.....	59
4.4.1	C-reaktives Protein.....	59
4.4.2	DAS28 (CRP) .....	60
4.5	Vergleich der RAMRIS Auswertungen mit den dGEMRIC Messungen .....	61
4.5.1	RAMRIS und dGEMRIC Untersuchungen im therapienaiven Zustand.....	61
4.5.2	RAMRIS-Werte im Verlauf.....	64
4.5.3	Zusammenhang der dGEMRIC-Indices und des RAMRIS-Wertes für Synovialitis im MCP II und III.....	65
4.5.4	RAMRIS-Einzelkriterien des MCP II und III im Verlauf.....	69

5	Diskussion.....	72
5.1	dGEMRIC im Vergleich zu anderen MRT-Verfahren .....	72
5.1.1	T2 Relaxometrie.....	72
5.1.2	T2* .....	73
5.1.3	T1rho.....	73
5.1.4	Natrium .....	74
5.1.5	gagCEST .....	75
5.1.6	Vorteile der dGEMRIC gegenüber anderen MRT-Verfahren .....	76
5.2	Erniedrigte dGEMRIC-Werte ohne messbaren Knorpelverlust .....	77
5.3	dGEMRIC-Indices im Zusammenhang klinischer und laborchemischer Studien .....	78
5.3.1	Erniedrigte dGEMRIC-Werte im Kontext der Synovialitis und knorpelspezifischer Biomarker .....	78
5.3.2	Synovialitis im Zusammenhang mit erniedrigten dGEMRIC-Werten .....	80
5.4	Faktoren der erhöhten Kontrastmittelanreicherung .....	81
5.5	Die Fast-2-Angel-T1-Bildgebung mittels SPGR im Vergleich zur Inversion Recovery und Look-Locker .....	83
5.6	Limitationen der Studie.....	84
6	Schlussfolgerung.....	86
7	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	88
8	Danksagung.....	98
9	Eidesstattliche Versicherung.....	99

# 1 Einleitung

## 1.1 Rheumatoide Arthritis- eine Volkskrankheit

Rheumatoide Arthritis (RA) zählt zu den systemisch entzündlichen Erkrankungen und betrifft zumeist Diathrosen. Mit einer Prävalenz von etwa 1% gilt die Rheumatoide Arthritis nicht nur als Volkskrankheit sondern auch als häufigste entzündliche Gelenkerkrankung (100). Nach Ausbruch der Erkrankung, die unabhängig vom sozioökonomischen Status ist, kommt es ohne Behandlung innerhalb weniger Monate meist zu Deformation und Funktionsverlust der betroffenen Gelenke (97). Entsprechend groß sind die gesellschaftlichen Belastungen in Bezug auf Behinderung, Verlust der Produktivität und letztlich Kosten (56). Neue Untersuchungen zeigen, dass ein durch die RA bedingter Knorpelschaden zu einem Funktionsverlust des betroffenen Gelenkes und entsprechenden Behinderungen führt (4). Dies rückt den Aspekt der Knorpeldestruktion mit in den Fokus der diagnostischen und therapeutischen Erforschung der RA(4). Unter Berücksichtigung, dass die Gelenkveränderungen zudem irreversibel sind (4; 56), gewinnen sensible frühdiagnostische Verfahren zunehmend an Bedeutung.

Die genauen Ursachen der rheumatoiden Arthritis sind bislang nicht geklärt. Allerdings haben sich besondere Eigenschaften aus Populationen mit rheumatoider Arthritis als mögliche Krankheitsursachen heraus kristallisiert, die zusammenwirkend bei gegebener genetischer Prädisposition einen Krankheitsausbruch ermöglichen (siehe auch 1.8 Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis S.17) (2; 59; 93).

## 1.2 Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

### 1.2.1 Genetische Ursachen – HLA Molekül und shared epitop

Studien an Zwillingen und Familien zeigten, dass genetische Faktoren das Auftreten der Erkrankung wesentlich mit beeinflussen. So haben eineiige Zwillinge ein erhöhtes Krankheitsvorkommen gegenüber zweieiigen Zwillingen. Während bei eineiigen Zwillingen die genetische Übereinstimmung bezüglich der Krankheit bei 12-15% lag, war es bei zweieiigen Zwillingen etwa 4% (1; 96). In Hinblick auf die Erbllichkeit zeigten Studien, dass über 60% der Prädisposition für rheumatoide Arthritis in der Population auf genetische Faktoren zurückzuführen ist (63). Als wesentlicher genetischer Prädispositi-

onsfaktor gilt hierbei ein Epitop in der dritten hypervariablen Region der HLA-DR  $\beta$ -Kette (6; 56).

Der „*Major Histocompatibility Complex*“ (MHC) ist ein genetisch polymorpher Locus. Im Menschen kodiert der MHC Locus die Proteine der Zelloberfläche und ist durch seine Funktion unter der Bezeichnung „*Human leukocytes antigen*“ (HLA) bekannt. Die HLA Moleküle werden in Klasse I und II unterteilt, abhängig von ihrem Aufbau. Des Weiteren gibt es drei Klasse I Antigene (HLA-A, HLA-B und HLA-C) und entsprechend drei Klasse II Antigene, von denen (neben HLA-DP und HLA-DQ) das HLA-DR von wesentlicher Relevanz für die rheumatoide Arthritis ist. Hinzu kommt, dass für jeden Locus eines von vielen Allelen vererbt werden kann (HLA-DP1, HLA-DP2 usw.). Diese Antigene bestimmen daher nicht nur den Gewebetyp, sondern bilden auf Grund ihrer großen Variabilität eine molekulare Identität jeder Person (97).

Bei der klassischen rheumatoiden Arthritis zeigte sich, dass 70% der weißen RA-Patienten, im Vergleich zu 28% der Patienten mit einer nicht-rheumatoiden Arthritis, das HLA-DR4 trugen. Das Vorkommen des HLA-DR4 in dieser Population ist mit einem 3,5-fach erhöhten relativen Risiko für rheumatoide Arthritis assoziiert (101). Weitere DNA basierte Gewebetypisierungstechniken ließen spezifische mit rheumatoiden Arthritis assoziierte Allele identifizieren. All diese Allele beinhalteten eine spezifische Sequenz im DRB1 Gen, die wiederum eine besondere Aminosäuresequenz kodieren. Auf Grund ihres gehäuften gemeinsamen Vorkommens wird diese Aminosäuresequenz als „*shared epitop*“ bezeichnet. So kommt das *shared epitop* vor allem in der  $\beta$ 1-Kette des HLA-DR4 aber auch in  $\beta$ 1-Ketten, die von anderen DR Genen kodiert werden, vor (35).

Theorien, die den Zusammenhang das *shared epitop* mit der Pathogenese der RA beschreiben, fokussieren sich auf die Funktion des HLA Moleküls. Das HLA Molekül bindet spezifisch Peptide und präsentiert diese CD4+ T-Lymphozyten. Die Lymphozyten erkennen diesen HLA-Peptid-Komplex mittels ihres T-Zell Rezeptors und werden aktiviert. Hierbei bestimmen die Aminosäureketten innerhalb des HLA-II Moleküls, welche Peptide mit einer hohen Affinität gebunden werden. Moleküle, die das *shared epitop* besitzen, binden hier andere Peptidstrukturen als diejenigen, die dieses Epitop nicht besitzen (32; 52). Aus dieser Annahme ergeben sich vier Modelle zur Pathogenese der RA (6):

- Ein Modell nimmt an, dass bestimmte pathogene Peptide nur von *shared epitop* positiven Molekülen den T-Zellen präsentiert werden können.
- In einem zweiten Modell beeinflusst die veränderte Bindungsstruktur die spezifische positive T-Zell Selektion im Thymus, was so zu einem veränderten T-Zell Repertoire führt, indem sich dann auch pathogene, autoreaktive T-Zellen befinden.
- Im dritten Modell wird das HLA Molekül weiter umgewandelt, sodass das *shared epitop* selbst zum entsprechenden Antigen wird, das durch andere HLA Moleküle gebunden wird.
- Im vierten Modell wird angenommen, dass die T-Zelle direkt das *shared epitop* erkennt, da dieses wesentlich dominanter ist, als das gebundene Peptid.

Die Theorie der „*Molekularen Mimikry*“ spielt in mehreren Modellen eine Rolle. Hierbei bindet das *shared epitop* ein körpereigenes Peptid (Auto-Antigen), das ein körperfremdes Antigen imitiert und so zu einer Aktivierung und Proliferation der T-Zellen führt. Zusammenfassend geht aus den Theorien und Modellen die gemeinsame Annahme hervor, dass eine T-Zell Aktivierung weitere entzündlichen Prozesse einleitet, die das Erkrankungsbild der rheumatoiden Arthritis prägen (6; 97).

### 1.2.2 T-Zell-Migration

Diathrosen, wie die metacarpophalangealen (MCP) Gelenke, bestehen jeweils aus zwei knorpeligen Gelenkflächen, einer Gelenkhöhle und einer Gelenkkapsel. Die Gelenkkapsel besteht aus zwei Schichten. Zum einen aus der außen gelegenen Membrana fibrosa aus straffen Bindegewebe, die mit dem Periost verwachsen ist und das Gelenk stabilisiert, und der innen gelegenen Membrana synovialis. Letztere bildet in den Gelenkraum hineinragende Falten und Zotten und besteht aus der inneren synovialen Intima und der äußeren subintimalen Schicht. Die synoviale Intima besteht aus 1-4 Schichten Synoviozyten. Diese Deckzellen werden gemäß ihrer Funktion in makrophagenähnliche Zellen (A-Zellen), die phagozytieren, und fibroblastenähnliche Zellen (B-Zellen), die die Synovialflüssigkeit bilden, unterteilt (117).

Das subintimale Gewebe ist reich vaskularisiert und ermöglicht so eine T-Zell-Migration in das Synovialgewebe. Hierbei kommt es zunächst zu einer Adhäsion der T-Lymphozyten an das Endothel der Blutgefäße, was zu einem Entlangrollen an der Ge-

fäßoberfläche führt. Die dadurch verlangsamten Lymphozyten können das Endothel durchdringen und liegen anschließend extravasal im subintimalen Gewebe vor. Nach ihrer Ankunft kommt es zu einer Interaktion mit den makrophagenähnlichen A-Synoviazysten. Diese präsentieren auf ihrer Zelloberfläche mittels des oben genannten HLA-II Moleküls Antigene fremder Herkunft. Kommt es dazu, dass ein migrierter T-Lymphozyt einen passenden T-Zell-Rezeptor aufweist, so bindet dieser. Es resultiert eine Aktivierung sowohl des T-Lymphozyten als auch der antigenpräsentierenden Zelle. Eine Vielzahl von Proteinmediatoren (Cytokine) wird ausgeschüttet, die die Entzündung initiieren, indem sie weitere Immunzellen anlocken, anliegende Zellen aktivieren und die Produktion der Gelenkflüssigkeit erhöhen. Schmerz und Schwellung resultieren als klinisches Bild (56; 92; 97).

### 1.2.3 T-Zell-Typen, Cytokine und ihre Wirkung

Die cytokinproduzierenden T-Zellen sind die T-Helferzellen. Diese werden in zwei Gruppen unterteilt. Die TH1-Zellen (T1-Helferzellen) produzieren proinflammatorische Moleküle (wie IL-2, Interferon (IFN)- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ ) und sind für die T-Zell vermittelte Immunreaktion verantwortlich. TH2 Zellen produzieren hingegen Cytokine, die zu einer B-Zell Differenzierung und Aktivierung führen, aber auch die TH1 vermittelte Immunreaktion herunterregulieren. Die Immunhistopathologie des synovialen Gewebes im frühen Stadium der RA weist eine zellvermittelte Immunreaktion auf, sodass hier die TH1-Zelle und ihre Cytokine im Vordergrund stehen. Im Verlauf der Erkrankung tragen die Cytokine der Typ A-Synoviazysten und Makrophagen, insbesondere IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und IL-8, wesentlich zur Destruktion des Knorpels, des subchondralen Knochengewebes und Synovialgewebes bei (97). Neutrophile Granulozyten, die das größte Zellvorkommen in Gelenken mit rheumatoider Arthritis repräsentieren, werden durch IL-8 angelockt (97).

Auch das von aktivierten T-Lymphozyten, aber auch Makrophagen und Synoviazysten, produzierte Interleukin-6 trägt wesentlich zum Krankheitsverlauf bei. Interleukin-6 verursacht eine B-Zell Differenzierung und Reifung zu antikörperproduzierenden Zellen. Diese aktivierten B-Zellen bilden autoreaktive Antikörper meist vom IgM-Typ (=IgM-anti-Fc-IgG-Autoantikörper), die Immunkomplexe im Blutserum und Synovialgewebe bilden und Rheumafaktor genannt werden. Diese sind mitverantwortlich für extraartikuläre Manifestationen, wie die Rheumavaskulitis, und verstärken die synoviale Entzündung.

dungsreaktion sowie die Knorpelzerstörung (86). Da IL-6 die B-Zellen stimuliert den Rheumafaktor zu produzieren, korrelieren erhöhte Rheumafaktorwerte mit erhöhten IL-6 Werten. Darüber hinaus fördert IL-6 die Knochenresorption und ist möglicherweise mitverantwortlich für die periartikuläre Osteoporose, die für die frühe RA charakteristisch ist (97). Auch die Stimulierung der Hepatozyten zur Produktion von Akut-Phase-Proteinen ist auf IL-6 zurückzuführen. Daher korreliert der IL-6 Wert im Serum auch mit dem Wert des C-reaktiven Proteins, das ein Indikator für die momentane Krankheitsaktivität bei RA ist (44).

Ein weiteres häufig gefundenes Cytokin ist das Interleukin-1 $\beta$ , das vor allem von Makrophagen produziert wird. IL-1 $\beta$  konnte bei RA sowohl in der Gelenkflüssigkeit (45), als auch in den Typ-A Synoviazellen nachgewiesen werden (27). Der Effekt des IL-1 $\beta$  auf nicht lymphoide Zellen ist die Aktivierung von Metalloproteinasen. Diese spalten vor allem im Bereich der Hyaluronsäure-Bindungsregion des Proteoglykans Aggrecan, wodurch es zu einem Verlust dieser Proteoglykane samt ihrer gebundenen Glykosaminoglykane kommt (siehe auch 1.6.2 Aufbau des Knorpels - Glykosaminoglykane als Marker der Knorpeldestruktion S. 12) (17). Neben einer Zerstörung des Knorpels resultiert eine Destruktion sämtlicher Strukturproteine des Gelenkes, da die Metalloproteinasen diese abbauen können (56). Zusammenfassend entsprechen die Mechanismen, die als Immunreaktion Infektionen und bösartige Zellveränderungen verhindern sollen, denen, die zu einer Gewebszerstörung bei RA führen. Die destruktiven Prozesse umfassen die Produktion proinflammatorischer Cytokine und der Aktivierung zytotoxischer T-Zellen, Makrophagen und anderer Zellen, die dann Metalloproteinasen aktivieren, die den Knorpel zerstören. An der Knorpeldestruktion sind zum einen das IL-1 $\beta$ , mittels Aktivierung der Metalloproteinasen sowie Kollagenasen, zum anderen das TNF- $\alpha$  durch seine direkte zytotoxische Wirkung beteiligt (97).

### 1.3 Histologische Veränderungen im Rahmen der rheumatoiden Arthritis

Im Zentrum der Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis steht die Synovialitis, die sich durch exsudative und proliferative Veränderungen auszeichnet. Histologische Auffälligkeiten sind die verstärkte Angiogenese einhergehend mit einer vermehrten Einwanderung von Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen. In den ersten Wochen

der Erkrankung kommt es durch exsudative Reaktionen zu Gewebsödemen und Fibrinauflagerungen, die sich klinisch als Schmerz und Schwellung manifestieren. Das subintimale Gewebe wird zunehmend durch T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen und Plasmazellen infiltriert. Die Veränderung der synovialen Gefäße zu „high endothelial venules“, die sonst in sekundären lymphatischen Geweben zu finden sind, ermöglichen und verstärken die Migration der Leukozyten aus dem Blutstrom. Proliferative Reaktionen führen innerhalb kürzester Zeit zu einer massiven Vermehrung der Fibroblasten, sowie der Typ-A und Typ-B Synoviazysten. So entsteht ein gefäß- und zellreiches Granulationsgewebe, das als Pannusgewebe bezeichnet wird. Die cytokinbedingte gesteigerte Bildung der Matrixmetalloproteinasen dieses Gewebes führt zu einer Zerstörung des Gelenkknorpels samt subchondralen Knochen und kann in Bänder und Sehnen eindringen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung wird das Pannusgewebe durch Bindegewebe ersetzt, das kaum vaskularisiert ist (56). Die artikulierenden Knochen verwachsen im Endstadium der Erkrankung bindegewebig miteinander und es resultiert eine fibröse Ankylose. Ein ungehindertes Fortschreiten dieser Prozesse führt innerhalb von Monaten bis wenigen Jahren zu einer irreversiblen Gelenkdestruktion mit Gelenkdeviationen und –subluxationen (86).

## 1.4 Klinische Zeichen der rheumatoiden Arthritis

### 1.4.1 Schmerzen in peripheren Gelenken als Leitsymptom

Da die klinischen Zeichen der rheumatoiden Arthritis zunächst nicht eindeutig sind und stark variieren, vergehen oft mehrere Monate bis eine sichere Diagnose gestellt wird (97). Die vorherrschenden Symptome sind zunächst bilateral symmetrisch auftretende Schmerzen, Steifigkeit und Schwellungen der peripheren Gelenke (29), wobei zunächst die proximalen interphalangealen (PIP), metacarpophalangealen (MCP) und metatarsophalangealen (MTP) Gelenke betroffen sind, von denen insbesondere die MTP 5 und MCP 2 früh betroffen sind (79), bevor die Erkrankung auf proximalere Gelenke fortschreitet (56; 97). Das Spektrum des Krankheitsverlaufes reicht von häufig vorkommenden leichten chronischen Entzündungen meist mehrerer Gelenke bis zur schnell fortschreitenden, multisystemischen Erkrankung mit erhöhter Morbidität und Mortalität (56). Der Krankheitsfortschritt wird zum einen als Funktion erster Ordnung mit einer rapiden Progression während der ersten Jahre beschrieben, zum anderen als kontinuier-

licher, linearer Fortschritt über bis zu 19 Jahre (22; 119). Die irreversible Gelenksdestruktion ist dennoch in sämtlichen Analysen während aller Phasen der Erkrankung beschrieben (56).

### 1.4.2 Die Hände im Fokus der Erkrankung

Die prominentesten Zeichen der Erkrankung können häufig im frühen Krankheitsverlauf an den Händen beobachtet werden. In Bezug auf die Gelenke zeigen sich Palpationsschmerzen, sowie synoviale Verdickungen. Im frühen Krankheitsverlauf sind Effusionen und Erytheme auffindbar. Als Spätfolge kommt es schließlich zu einer verminderten Beweglichkeit der betroffenen Gelenke durch Ankylosen, einhergehend mit Subluxationen (Abb. 1). Eine über 60 Minuten anhaltende Morgensteifigkeit der Fingerlenke ist ein typisches Diagnosekriterium. Extraartikulär kommt es häufig im weiteren Verlauf der Erkrankung zu Ausbildung von entzündlichen subkutanen Knoten und Vasculitiden. Verdickungen der Flexorensehnen können mitunter palmar ertastet werden und sind die Folge einer Synovialitis, die auf die Sehnenscheiden übergreift, genannt Tenosynovitis. Knoten entlang dieser Sehnenscheiden können zu einer eingeschränkten Extensionsfähigkeit und Sehnenrupturen führen. Im weiteren Fortschritt der Erkrankung kommt es so durch Rupturen und Entzündungen einhergehend mit Sehnenverkürzungen zu Schwanenhals- und Boutonniere-/ Knopflochdeformitäten (86; 112).



**Abb. 1:** Rechte Hand einer 93jährigen Patientin mit rheumatoider Arthritis (RA) mit einer Krankheitsdauer von über 30 Jahren. Die proximalen Phalangen sind subluxiert und nach ulnar deviiert. Die Metacarpophalangealgelenke und das Handgelenk sind vollständig destruiert. Im Handgelenk resultierte aus fibrotischen Umbauprozessen eine Ankylose.

## 1.5 Diagnostik der rheumatoiden Arthritis

### 1.5.1 ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien

Zur Diagnose der RA wurden 2010 von der *American College of Rheumatology (ACR)* und der *European League against Rheumatism (EULAR)* Klassifikationskriterien veröffentlicht, deren Fokus auf der Bewertung laborchemischer und klinischer Parameter des frühen Krankheitsstadiums der RA beruht. Hierbei werden Punkte vergeben gemäß der Anzahl geschwollener oder druckschmerzhafter großer und kleiner Gelenke, dem serologischen Nachweis des Rheumafaktors und Antikörpers gegen citrullinierte Proteine, den akuten Phase Parametern C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie der Erkrankungsdauer. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht des jeweils vergebenen Punktwertes. Eine Summe der Punktwerte von mindestens sechs gilt als definitiver Indikator einer RA (3).

Punkte	Anzahl geschwollene/ druckschmerzhafte Gelenke	Punkte	Serologie	Punkte	Akute Phase Parameter	Punkte	Dauer
0	≤1 großes Gelenk	0	RF und ACPA negativ	0	CRP und BSG normal	0	<6 Wochen
1	2-10 große Gelenke	2	RF oder ACPA niedertitrig positiv	1	CRP oder BSG erhöht	1	≥6 Wochen
2	1-3 kleine Gelenke	3	RF oder ACPA hochtitrig positiv				
3	4-10 kleine Gelenke						
5	>10 Gelenke, mindestens 1 kleines Gelenk						

**Tabelle 1:** Entsprechend der *American College of Rheumatology* und *European League against Rheumatism* Klassifikationskriterien von 2010 werden für die jeweilige laborchemischen und klinischen Parameter Punkte vergeben und anschließend summiert. Ein Punktwert von mindestens 6 gilt als definitiver Indikator einer rheumatoiden Arthritis. Zu den großen Gelenken zählen hierbei die Schulter-, Hüft-, Ellenbogen-, Knie- und Sprunggelenke. Als kleine Gelenke gelten die Metacarpophalangeal-, Proximalinterphalangeal-, II bis V Metatarsophalangeal-, Daumeninterphalangeal- und Handgelenke. Die laborchemischen Parameter umfassen den Rheumafaktor (RF), den Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA), das C-reaktive (CRP) Protein und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (3).

### 1.5.2 Rheumafaktor

Als wesentliche Laboruntersuchungen insbesondere zur Diagnose der frühen rheumatoiden Arthritis sind erhöhte Werte des Rheumafaktors (RF) und der Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) hilfreich. Der klassische RF ist ein IgM oder IgA Antikörper, der gegen die Fc-Region des IgG gerichtet ist. Zwar ist der RF nicht pathognomonisch für eine rheumatoide Arthritis, allerdings ermöglicht ein hoher RF Wert die Unterscheidung zwischen RA und anderen entzündlichen Gelenkserkrankungen. Bereits in den ersten Monaten nach Erkrankungsbeginn waren Untersuchungsergebnisse mit hohen RF Werten mit einer hohen Sensitivität und einem erosiven Verlauf der RA assoziiert (77).

### 1.5.3 Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) und Anti-CCP-Antikörper

Eine zusätzliche Sicherung der Diagnose wird durch den Nachweis von Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) erzielt (40). Citrullinierte Proteine entstehen durch eine physiologische Modifikation von Proteinen entsprechend einer Umwandlung der Aminosäure Arginin in die atypische Aminosäure Citrullin. Die dadurch veränderte Ladung des Proteins kann eine Veränderung der Proteinstruktur herbeiführen, was zu veränderten intermolekularen Interaktionen mit anderen Proteinkomplexen beitragen kann (25). Eine Vielzahl dieser citrullinierten Antigene konnte innerhalb des Synovialgewebes und der Gelenkflüssigkeit bei RA Patienten nachgewiesen werden (102). Der Nachweis der ACPAs erfolgt mittels synthetisch hergestellter, zyklisch citrullinierter Peptide (CCP) in einem ELISA. Mit einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 98% sind Anti-CCP-Antikörper zurzeit die Autoantikörper mit der höchsten diagnostischen Spezifität für die RA (25; 40). Sie gelten daher für die Frühdiagnostik insbesondere für Rheumafaktor-negative Patienten als besonders wertvolle Marker (25). Zwar ist die pathogenetische Bedeutung dieses Markers bislang nicht bewiesen, allerdings korreliert der Antikörper mit dem Auftreten radiologischer Veränderungen und erosiver Gelenkveränderungen bei RA (109).

### 1.5.4 Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein

Auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP) sind bei frühen Arthritis Patienten, einschließlich der RA Patienten, erhöht. Allerdings besteht eine deutliche Variabilität der Werte von Patient zu Patient, sodass die Zuverlässigkeit dieser Werte als prädiktiver Faktor für die Frühdiagnostik eingeschränkt ist. Dennoch spiegelt der CRP Wert die klinische Krankheitsaktivität und den Gelenkschaden gut wieder (64; 111).

## 1.6 Radiologische Untersuchungen der rheumatoiden Arthritis

Da die Zerstörung der Gelenke bereits im frühen Zustand auftritt, kann die Erkrankung mittels Röntgen bei 15 bis 30% der Patienten innerhalb des ersten Jahres (112) und bei

70% der Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre nachgewiesen werden (56). Sensitivere radiologische Methoden wie die Magnetresonanztomographie lassen Synovialitis, Knochenödeme und erosive Veränderungen bereits innerhalb der ersten vier Monate nach Krankheitsausbruch erkennen (68; 71). Verengungen des Gelenkspalts, auf Grund der Knorpeldestruktion, und Knochenerosionen können radiologisch vor allem an den Händen und Füßen beobachtet werden (112). Im Vergleich zum Röntgen konnten mittels MRT sieben Mal mehr Erosionen in MCP und PIP Gelenken bei Patienten mit früher RA ermittelt werden (53). Diese frühen und zudem bereits radiologisch sichtbaren Veränderungen weisen auf den akut destruierenden Verlauf der rheumatoiden Arthritis hin, die innerhalb kürzester Zeit substantiell irreversible Gelenkschäden mit Deformationen herbeiführt, was letztendlich den Funktionsverlust des betroffenen Gelenkes bedeutet (56). Darüber hinaus haben Biopsien symptomloser Kniegelenke von Patienten mit früher rheumatoiden Arthritis bereits eine aktive Synovialitis gezeigt, was auf eine niedrige Korrelation zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und dem raschen Fortschritt der Erkrankung hinweist (99).

### 1.6.1 Die Bedeutung nicht invasiver Verfahren zur Darstellung der Knorpelqualität

Besonders im Bereich der degenerativen Knorpelerkrankungen erlangen Untersuchungstechniken zur Darstellung und Bewertung des Knorpels zunehmend an Bedeutung. Auf der Suche nach einem Verfahren, das eine nicht invasive Bewertung des Vorkommens funktionell wichtiger Makromoleküle im lebenden Knorpel ermöglicht, zeigt sich die Magnetresonanztomographie (MRT) als potente Untersuchungsmethode (14; 84). Das MRT ermöglicht durch seine hohe Auflösung die Bewertung selbst dünner Gelenkknorpel an der Hand (118), die beispielsweise im Frühstadium der rheumatoiden Arthritis betroffen sind (56; 112). Zudem gelingt beispielsweise mittels anionischer Kontrastmittel die Darstellung der Konzentration funktionell bedeutsamer Moleküle (15). In Hinblick auf diesen Aspekt wurde innerhalb der letzten Jahre insbesondere die „*delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage*“ (dGEMRIC) entwickelt. Das dGEMRIC Verfahren wurde bereits bei einer Vielzahl von Untersuchungen vor allem am Hüft- und Knieknorpel eingesetzt (105). Es wurde beispielsweise zu Therapiekontrollen bei Knorpeltransplantationen genutzt (106) und zeigte sich

als sensitives unterstützendes Verfahren für die Diagnostik und Prognoseabschätzung bei Osteoarthritis (50). Erste Untersuchungen zum Verlauf medikamentöser Therapien bei chronischer rheumatoider Arthritis mittels dGEMRIC erwiesen sich als möglich und zeigen eine potentielle und bisher kaum untersuchte Einsatzmöglichkeit der dGEMRIC im Bereich der RA-Bildgebung auf (105).

### 1.6.2 Aufbau des Knorpels - Glykosaminoglykane als Marker der Knorpeldestruktion

Knorpelgewebe ist ein spezielles Bindegewebe mit Stützfunktion, das aus einer flüssigkeitsgefüllten Matrix und Knorpelzellen besteht. Die spezifischen Knorpelzellen werden Chondrozyten genannt. Diese kleine Zellpopulation ist verantwortlich für die Bildung und Reparatur der Knorpelmatrix, die aus verschiedenen Kollagen Typen, Hyaluronsäure und dem Proteoglykan Aggrecan gebildet wird. Unter Belastung des Gelenks wird die interstitielle Flüssigkeit unter Druck gesetzt und dehnt sich aus, bis sie durch die Knorpelmatrix zurückgehalten wird. Das Zusammenwirken von Matrix und Flüssigkeit ermöglicht so die Verteilung und Stabilisierung der mechanischen Belastung (15).

Neben Kollagen, das die Grundstruktur des Gewebes bildet, ist Aggrecan von entscheidender Bedeutung für die Formstabilität des Knorpels. Mehrere Aggrecanmoleküle bilden zusammen mit Hyaluronsäure 3-4mm große Molekülkomplexe, die den Hauptbestandteil des Knorpels bilden und ihm seine gelartige Konsistenz verleihen. Es bildet sich ein Material, welches das gesamte Körpergewicht tragen kann. Aggrecan hat eine Flaschenbürsten-Struktur, wobei eine Proteinkette dem Stiel entspricht, von dem die Glykosaminoglykane (GAG) bürstenartig abstehen (117).

Glykosaminoglykane sind aus sich linear wiederholenden Disacchariden aufgebaut, deren Carboxyl- und Sulfatgruppen unter physiologischen Bedingungen negativ geladen sind. Als Konsequenz haben GAG Moleküle eine negative Ladung (8). In vitro Untersuchungen zeigten, dass der GAG Verlust einen wesentlichen Bestandteil der Knorpeldegeneration bei RA darstellt (43), worauf auch eine erhöhte Autoantikörperkonzentration gegen GAG bei RA Patienten hinweist (37). Glykosaminoglykane werden zudem bereits im frühen Verlauf der RA zerstört (8).

Auf Grund dieser Bedeutungen der Aggrecan assoziierten GAG für die funktionelle und strukturelle Integrität des Knorpels liegt es nahe, magnetresonanztomographische Verfahren zu entwickeln, die die Konzentration und Verteilung dieser Moleküle im Knorpel sichtbar machen (15). Ein mögliches Ziel ist es, mittels dieser Technik frühzeitig durch die RA bedingte Knorpelschäden zu diagnostizieren und im Verlauf den Einfluss der Therapie auf diese zu beobachten.

### 1.6.3 MRT Verfahren zur Messung der Knorpelzusammensetzung

Neben dem in dieser Arbeit verwendeten *delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage* (dGEMRIC) Verfahrens existieren weitere biochemische MRT-Verfahren, die für die Untersuchung der Knorpelzusammensetzung bei RA potentiell verwendet werden können. Hierzu zählen die T2, T2\*, T1-ρ-, gagCEST- und Natrium-Bildgebung, die unter 5.1 dGEMRIC im Vergleich zu anderen MRT-Verfahren auf S. 72 beschrieben und diskutiert werden.

### 1.6.4 Delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC)

Ähnlich der Natrium Bildgebung beruht auch die *delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage* (dGEMRIC) auf dem Prinzip, dass sich Ionen in Abhängigkeit der Konzentration der geladenen GAG Moleküle im Knorpel verteilen. Das anionische Kontrastmittel Gd-DTPA<sup>2-</sup> (Gadolinium Diethylentriaminpentaessigsäure) verteilt sich auf Grund seiner negativen Ladung in reziproker Relation zur Konzentration der ebenfalls negativ geladenen GAG. Da die intrakartilaginäre Gd-DTPA<sup>2-</sup> Konzentration die T1 Messung maßgeblich beeinflusst, entsprechen die T1 Verhältnisse auch den GAG Verhältnissen und lassen auf die Zusammensetzung des Knorpels zurückschließen (7; 8; 15).

Mittels dGEMRIC gemessene Knorpelschäden haben prognostischen Wert sowohl für die Entwicklung spezifischer Erkrankungen (81) als auch für die Bewertung einer Therapie (20). Knorpeluntersuchungen am Daumensattelgelenk zeigten, dass diese Methode Untersuchungen kleiner Gelenke ermöglicht (118). Unter der Annahme, dass es bereits im frühen Stadium der RA zu einem GAG-Verlust kommt (8), wovon früh die MCP II betroffen sind (79), qualifizieren diese Eigenschaften dieses Verfahrens für eine Unter-

suchung an den Fingergelenken bei RA Patienten. Die Durchführbarkeit der dGEMRIC an den MCP II und III bei Patienten mit manifester RA wurde bereits nachgewiesen, wobei signifikant niedrigere dGEMRIC-Indizes im Vergleich zu gesunden Probanden resultierten (76). Die dGEMRIC-Bildgebung verspricht daher ein potentes Verfahren hinsichtlich der Früherkennung, Prognoseabschätzung und des Monitorings bei RA zu sein (76). Eine neuere Studie verwendete dGEMRIC bereits, um mögliche Zusammenhänge der typischen RA-Pathologien zu dGEMRIC-Veränderung aufzuzeigen: Bei manifester RA wurden hier signifikant niedrigere dGEMRIC-Indices der MCP II und III gemessen, wenn in diesen Gelenken eine schwere Synovialitis mittels MRT nachweisbar war (41). Für andere RA-Pathologien, wie Erosionen und Ödeme, lag dieser Zusammenhang jedoch nicht vor (41). Dies lässt darauf schließen, dass die Synovialitis ein wesentlicher Aspekt der Knorpelschädigung im weiteren Krankheitsverlauf der RA ist (41). Untersuchungen dieser Annahmen für den frühen therapienaiven Zustand der RA und den Beginn der RA Therapie liegen aktuell jedoch nicht vor.

#### 1.6.5 Das RA MRI Scoring System (RAMRIS)

Bereits 2002 veröffentlichte die international *Outcome Measures Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT) Arbeitsgruppe ein Bewertungssystem, das eine standardisierte, validierte und praktisch anwendbare Bewertung der mittels MRT früh erkennbaren RA-Pathologien ermöglicht (70). Das *RA MRI Scoring System* (RAMRIS) umfasst die typischen in der MRT-Bildgebung sichtbaren RA-Morphologien Synovialitis, Ödem und Erosion und quantifiziert diese (80; 124; 125). Dies ermöglicht einen Bezug neuer MRT Verfahren zur Untersuchung der RA zu den radiologisch erkennbaren Krankheitskorrelaten. RAMRIS kam bereits in Verlaufsstudien zum Einsatz und zeigte eine höhere Sensitivität bezüglich der Bewertung von Veränderungen durch Gelenkerosionen im Vergleich zum konventionellen Röntgen (19; 24). In der vorliegenden Arbeit diente RAMRIS als validiertes Korrelat der RA Pathologien (siehe auch 3.5 RAMRIS S. 27).

## 1.7 Therapie der rheumatoiden Arthritis

### 1.7.1 Die medikamentöse Therapie in der Übersicht

Derzeit werden fünf Klassen von Medikamenten zur Therapie der RA verwendet:

- Analgetika: Mit ihrer rein analgetischen Wirkung werden sie sowohl topisch als auch oral eingesetzt. Zu ihnen zählen neben Paracetamol und Tramadol auch stärkere Opioide (40; 94).
- Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAIDs): Zwar besitzen NSAIDs sowohl analgetische, als auch antiinflammatorische Eigenschaften, jedoch verändern sie nicht den Krankheitsverlauf (40; 94).
- Glukokortikoide: Hierzu zählen vor allem Prednison und Prednisolon, die zur Behandlung der Entzündungen eingesetzt werden. Ihre Applikation kann oral, intravenös und intraartikulär erfolgen. Der Einsatz oraler Dosen von bis zu 7,5 mg Prednisolon pro Tag kann zwar über mehrere Monate erfolgen, allerdings sind höhere Dosierungen effektiver bezüglich der Reduktion von Gelenkschmerzen und -schwellungen. Eine Dosierung von über 7,5 mg/Tag ist jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen und Risiken assoziiert und sollte daher so kurz wie möglich eingesetzt werden (40; 94).
- DMARDs: Bei den *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs, früher Basistherapeutika) werden zwei Gruppen unterschieden. Zum einen die nicht-biologischen (*non-biologic*) Präparate, entsprechend kleinen Molekülen oder synthetischen Mitteln, und die biologischen Präparate (*Biologicals*, Biologika). Mittels dieser Pharmaka ist es möglich, die entzündlichen und destruktiven Krankheitsprozesse aufzuhalten und die Funktion der Gelenke zu erhalten (94).

### 1.7.2 Biologika

Biologische DMARDs sind biotechnologisch hergestellte Proteine, zumeist monoklonale Antikörper und Fusionsproteine. Zytokin-basierte Biologika neutralisieren lösliche Zytokine, wie die Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  Inhibitoren Etanercept, Adalimumab und Infliximab, oder inhibieren Zytokinrezeptoren, wie der Interleukin-1 Rezeptorantagonist Anakinra und der Interleukin-6 Rezeptorantagonist Tocilizumab. Zu den Zell-basierten Biologika zählen Rituximab und Abatacept. Rituximab bewirkt als monoklonaler anti-

CD20 Antikörper eine selektive B-Zell-Depletion, was eine Lyse der B-Zellen bewirkt. Das Fusionsprotein aus CTLA-4 und IgG-Bestandteilen, Abatacept, verhindert die Zell-Zell-Interaktion und führt dadurch zu einer verminderten T-Zell Aktivierung (47; 94).

### 1.7.3 Nicht-biologische DMARDs

Zu den nicht-biologischen DMARDs zählen Hydrochloroquin, Sulfasalazin, Methotrexat, Leflunomid und D-Penicillamin.

Methotrexat (MTX) bildet das Fundament der meisten RA Therapien. Es verdrängt die Dihydrofolsäure vom Enzym Dihydrofolsäurereduktase. Als Folge kommt es zu einer verminderten Bildung von Tetrahydrofolsäure, einem essentiellen Bestandteil der Thymidin- bzw. Purinbasensynthese. Der entstehende Basenmangel führt zu einer verminderten DNA-/RNA-Synthese, insbesondere in den sich schnell teilenden Immunzellen. Als Folge der erniedrigten Immunzellproliferation kommt es zu einer Immunsuppression (39; 47).

D-Penicillamin unterdrückt die Kollagenfibrillenbildung und führt darüber hinaus zu einer verminderten Ausschüttung des Rheumafaktors und des IL-1. Der genaue Wirkmechanismus ist bislang jedoch nicht bekannt (39; 47).

Leflunomid hemmt die Dihydroorotat-Dehydrogenase und hierdurch die Pyrimidinsynthese. Da Pyrimidin von aktivierten T-Lymphozyten zur Proliferation benötigt wird, kommt es zu einer Hemmung dieser. In Folge dessen werden weniger B-Lymphozyten durch aktivierte T-Zellen zur Autoantikörperproduktion stimuliert. Die intraartikuläre Entzündung wird ähnlich stark wie durch MTX gehemmt.

Sulfasalazin bewirkt durch einen ungeklärten Mechanismus eine Hemmung der T-Lymphozytenproliferation (39; 47).

Chloroquin und Hydroxychloroquin werden auch in der Malaria-Therapie eingesetzt. Ihre Wirkung beruht auf einer Modifikation der Antigenpräsentation, was eine abgeschwächte T-Zellstimulation zur Folge hat (39; 47).

### 1.7.4 Kombinierte medikamentöse Therapie

Eine Vielzahl von Kombinationen verschiedener DMARDs wurden in der Behandlung der unterschiedlichen Stadien der rheumatoiden Arthritis erprobt. Zusammenfassend zeigte sich, dass Methotrexat ein wesentlicher Bestandteil einer erfolgreichen Therapie

bildet. Das Kombinieren mit weiteren nicht-biologischen DMARDs mit MTX übertrifft hierbei das Ergebnis einer Monotherapie. Das Hinzuziehen von Biologika, wie ein TNF-Inhibitor, zu einer Therapie mit MTX kann sowohl die Krankheitsaktivität als auch den radiologisch beobachtbaren Fortschritt der Gelenksdestruktion reduzieren (94; 98).

## 1.8 Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis

### 1.8.1 Inzidenz, Prävalenz und erwartete Lebenszeit

Die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis variiert von 20 bis zu 50 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in den Nordamerikanischen und Nordeuropäischen Ländern (2). Etwa 1% der Kaukasier sind an rheumatoider Arthritis erkrankt (100). Die erwartete Lebenszeit eines RA Patienten sinkt in Abhängigkeit vom Schweregrad und dem Alter zum Erkrankungsbeginn um 3 bis 10 Jahre, wobei die Todesursachen denen der Allgemeinbevölkerung entsprechen (2).

### 1.8.2 Alter und Geschlecht

RA kann in allen Altersstufen auftreten. Das Haupterkrankungsalter ist zwischen 30 und 50 Jahren mit einer Häufung in der fünften Lebensdekade. Die Inzidenz der RA ist mit einem Verhältnis von 2:1 bis 3:1 wesentlich höher bei Frauen als bei Männern (2; 100). Mögliche Ursachen hierfür sind reproduktionsbedingte und hormonelle Faktoren. So stimuliert Östrogen das Immunsystem, indem es T-Suppressorzellen hemmt und T-Helferzellen stimuliert. In Bezug auf die Reproduktion können folgende Faktoren einen möglichen Einfluss auf die Entwicklung einer RA haben (2; 93):

- Nulliparität (Kinderlosigkeit) erhöht das RA Risiko
- Während einer Schwangerschaft kann es zu einer Remission der Erkrankung kommen; dieser Effekt kann jedoch post-partum in das Gegenteil umschlagen
- Eine Stillzeit von einem Jahr und mehr scheint das Risiko für eine RA zu reduzieren (59)

Bei männlichen RA Patienten sind häufig ein erniedrigter Testosteronspiegel und ein erhöhter Östrogenspiegel messbar (103). Ob diese Hormonveränderungen durch die chronische Entzündung bedingt sind oder mögliche Risikofaktoren sind, ist unsicher. Beobachtbar ist das spätere Erkrankungsalter männlicher Patienten (46; 93).

### 1.8.3 Rauchen

Das Rauchen von Tabak beeinflusst sowohl das Risiko eine RA zu entwickeln als auch den Verlauf der Erkrankung. Besonders gefährdet sind hierbei Individuen, bei denen das shared epitop nachweisbar ist. Neben einer steigenden Prädisposition erhöht Rauchen auch das Risiko für einen schweren Verlauf der Krankheit (59). Patienten mit 25 und mehr Packungsjahren haben im Vergleich zu Nichtrauchern häufiger Rheumaknoten und radiologisch sichtbare Erosionen (87).

### 1.8.4 Alkohol

Alkoholkonsum erniedrigt das Risiko für eine RA Erkrankung. Der Genuss von fünf und mehr alkoholhaltigen Getränken pro Woche, was 80mg Ethanol pro Woche entspricht, führt zu einem 40-50% niedrigeren Risiko für RA im Vergleich zu Individuen, die wenig bis kein Alkohol trinken (59).

### 1.8.5 Infektionen

Der Einfluss von Infektionen als Ursache der RA wird seit Jahrzehnten vermutet und untersucht. Als potenzielle Agentien, die in einem genetisch prädisponierten Menschen die Entwicklung der Erkrankung einleiten sollen, wurden Parvo-, Rubella- und Epstein-Barr-Viren sowie Borrelia Burgdorferi und andere untersucht. Dennoch wiesen RA Inzidentsfälle weder eine erhöhte Anzahl an Infektionen im Laufe des Lebens noch eine spezifische Infektion auf. Darüber hinaus war auch keine zeitliche und räumliche Häufung nachweisbar, die der Fall sein sollte, wenn ein direkter Zusammenhang zwischen einer Infektion und der Entwicklung einer RA bestünde (2; 93).

## 1.9 Sozioökonomische Aspekte der Erkrankung

### 1.9.1 Der Einfluss sozialer Faktoren

Sozioökonomische Faktoren scheinen weniger das Risiko für eine RA zu erhöhen, sondern beeinflussen vielmehr den Verlauf und den Ausgang der Erkrankung. Studien, die den Beruf, die Familienverhältnisse, den Bildungsstand und die soziale Gruppenzugehörigkeit untersuchten, zeigten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses dieser Faktoren als Risiken für eine RA Erkrankung. Die Ergebnisse lassen jedoch darauf

schließen, dass ein ungünstiger sozioökonomischer Status mit einer schlechten Krankheitsprognose assoziiert ist (2).

### 1.9.2 Arbeitsunfähigkeit und indirekte Kosten

Der rapide Verlauf und die frühe Manifestation der Erkrankung im Handbereich führen bereits im frühen Stadium zu einer Beeinträchtigung der Berufstätigkeit. Eine Arbeitsunfähigkeit auf Grund von RA tritt bei 76% der Patienten auf. Mit einer Krankschreibungsdauer von 11 Tagen pro Monat bei Männern und 8 Tagen pro Monat bei Frauen sind RA Patienten fünf Mal länger von der Arbeit befreit als der Bevölkerungsdurchschnitt (67). Diese erhöhten Krankschreibungsdauern verdeutlichen den Umfang der Einschränkung in der Erwerbstätigkeit. Zu einer Arbeitsunfähigkeit kommt es daher in Folge der RA bei 5% der Patienten bereits nach einem einjährigen Krankheitsverlauf, bei 15% nach zwei Jahren und bei 20% nach drei Jahren. Nach etwa sechseinhalb Jahren sind 28% der RA Erkrankten aus dem Berufsleben ausgeschieden (12). Der rasche Anstieg in den ersten drei Jahren nach Krankheitsbeginn unterstreicht, dass eine schnellst mögliche Diagnose und ein dadurch ermöglichter früher Beginn der Therapie sowie ein sensitives Verfahren zur Verlaufskontrolle notwendig ist, um die Berufsfähigkeit zu erhalten (122).

Der Produktionsverlust durch Krankschreibung und Berufsunfähigkeit durch RA sind die Hauptkomponenten, die zu indirekten Kosten für die Gesellschaft führen. Diese indirekten Kosten belaufen sich jährlich auf durchschnittlich €10.000 pro deutschen RA Patienten (74).

## 2 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Auf Basis des dargestellten Standes der Wissenschaft ergaben sich folgende Fragestellungen, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden:

1. Liegt eine Schädigung des Knorpels bei früher, therapienaiver rheumatoider Arthritis vor?
2. Wie verändert sich die Knorpelqualität im Verlauf unter Therapie?
3. Sind im frühen Verlauf der RA niedrigere dGEMRIC-Indices messbar, wenn in diesen Gelenken Synovialitis, Erosionen oder Knochenödeme mittels MRT nachweisbar sind?

## 3 Materialien und Methoden

### 3.1 MRT-System und Wahl der Sequenzen

#### 3.1.1 Funktionsweise der Magnetresonanztomographie

Die klinische Magnetresonanzbildgebung beruht auf dem Spin von Protonen. Da diese jeweils eine rotierende Masse und eine rotierende elektrische Ladung besitzen, können sie durch Magnetfelder und elektromagnetische Wellen beeinflusst werden. Durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes kommt es zu einer Präzessionsbewegung der Spins gemäß der Larmorfrequenz, die proportional zur angelegten Magnetfeldstärke ist und Resonanzfrequenz genannt wird. Es entsteht eine Längsmagnetisierung entlang der Ausrichtung des äußeren Magnetfeldes, genannt Z-Richtung, als Summe der Magnetvektoren der Spins. Diese Längsmagnetisierung kann mittels elektromagnetischer Wellen mit exakt der Larmorfrequenz, entsprechend eines Hochfrequenz- oder Radioimpulses, aus der Z-Richtung gelenkt werden, wodurch das Spin-System angeregt wird. Der so neu ausgerichtete Summenvektor präzediert in der Transversalebene und induziert daher in der Empfangsspule eine der Larmorfrequenz entsprechende Wechselspannung: das MR-Signal (66).

Aufgrund der Spin-Gitter-Wechselwirkung (T1-Relaxation) und der Spin-Spin-Wechselwirkung (T2-Relaxation) kommt es zur Abnahme der transversalen Magnetisierung, wodurch das MR-Signal abnimmt. T1 entspricht hierbei der Zeitkonstanten, die die Magnetisierung benötigt, um sich aus der Transversalebene zurück in die Z-Richtung auszurichten im Sinne einer Longitudinal-Relaxation. T2-Relaxationen erfolgen im Gegensatz hierzu in der Transversalebene. Spins, die unmittelbar nach der Anregung synchron präzedierten (=Phasenkohärenz), gelangen außer Phase (=Dephasierung), wodurch es zu einem Verlust der transversalen Magnetisierung kommt. Dephasierungen sind zum einen durch den Energieaustausch der Spins untereinander bedingt, was zu lokalen Magnetfeldänderungen führt. Des Weiteren kommt es zu Dephasierungen durch Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes, die durch das Gerät und den untersuchten Körper hervorgerufen werden. Diese zusätzliche und raschere Dephasierung erfolgt mit der Zeitkonstante T2\* (siehe 5.1.2 T2\* S. 73) (66).

### 3.1.2 Repetitions- und Echozeit

Die Entstehung des Bildkontrastes eines T1- oder T2-gewichteten Bildes ist abhängig von der eingestellten Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE). Die Repetitionszeit entspricht der Zeitspanne zwischen zwei Anregungen derselben Schicht. Ist diese Zeit kurz eingestellt, so prägt die T1-Differenz der verschiedenen Gewebe wesentlich den Bildkontrast. Die Bilder enthalten viel T1-Information und werden dementsprechend als T1-gewichtet bezeichnet. Die Echozeit entspricht der Zeitspanne zwischen Anregung und Messung des MR-Signals. Ist sie lang gewählt, manifestieren sich die T2-Differenzen der Gewebe als wesentlicher Faktor des Bildkontrastes; das Bild ist T2-gewichtet (66). Da die Messungen, die der Arbeit zugrunde liegen, eine T1-Wichtung voraussetzen, wurden eine TE von 3,72 ms und eine TR von 15 ms eingestellt.

### 3.1.3 Flip-Winkel und Fast-2-Angle-T1-Bildgebung

Eine Verkürzung der Repetitionszeit trägt wesentlich zu einer Verkürzung der gesamten Messdauer bei, was hinsichtlich des klinischen Einsatzes des Verfahrens wichtig ist (65). Auf Grund der kurzen Repetitionszeit kommt es jedoch auch zu einer ständigen Abnahme des MR-Signals, im Sinne einer Sättigung. Dies liegt daran, dass ein zunehmender Anteil Spins bedingt durch die kurze TR sich nicht in die Z-Richtung zurückausrichten kann und damit nicht für eine erneute Anregung zu Verfügung steht. Die Flip-Winkel-Methode wirkt dieser Sättigung entgegen. Indem die Spins nicht um  $90^\circ$  sondern beispielsweise nur um  $26^\circ$  ausgelenkt werden, steht ein Teil der Magnetisierung für die nächste Anregung bereit. Zwar ist hierdurch nach der einzelnen Anregung ein niedrigeres Signal messbar, auf die gesamte Sequenzdauer ist jedoch auf Grund der verhinderten Sättigung mehr Signal messbar als bei einem  $90^\circ$  Pulswinkel. Mit abnehmender TR sollte daher der Pulswinkel kleiner eingestellt werden. Der „Ernst-Angle“ ist bei gegebener TR und TE der Pulswinkel, der zu einem maximalen Signal führt (66).

Eine Möglichkeit, das durch den kleineren Flip-Winkel bedingte niedrigere MR-Signal auszugleichen, und einen höheren Bildkontrast zu erhalten, ist die Fast-2-Angle-T1-(F2T1) Bildgebungssequenz (65). Für die Messungen mit der gewählten TR von 15 ms zeigten sich die Flip-Winkel von  $5^\circ$  und  $26^\circ$  als optimal, da diese zu 71% des Ernst-Angle-Signals führen (21; 65; 113). Die Signale der beiden T1-Messungen unterschied-

licher Flip-Winkel werden anschließend miteinander für jeden Pixel zur Ermittlung der T1 verrechnet (siehe 3.4.2 Berechnung der dGEMRIC- Indices S.26) (75).

### 3.1.4 Spoiled Gradienten Echo Sequenz im Vergleich zu Look-Locker und Inversion Recovery Sequenz

Weitere Methoden für die T1-Relaxometrie sind die *Inversion Recovery* Sequenz und das *Look-Locker* Verfahren. Die *Inversion Recovery* (IR) Sequenz ist klinisch bei der Aufnahme von fettsupprimierten und T1-gewichteten Bildern etabliert. Hierbei handelt es sich um eine *Spin-Echo*-Sequenz (SE), bei der allerdings auf einen 180°-Impuls nach einer bestimmten Inversionszeit ein 90°-Impuls ausgesendet wird. Die Inversionszeit bestimmt wesentlich den Kontrast. Die IR bietet auf Grund ihrer Unempfindlichkeit gegenüber statischen Magnetfeldinhomogenitäten eine gute Bildqualität (66) und gilt als Standardsequenz der dGEMRIC (65). Von wesentlichem Nachteil ist jedoch die durch die lange Messzeit bedingte Anfälligkeit für Bewegungsartefakte (57; 66).

Die *Look-Locker* Sequenz besteht aus einem selektiven 180°-Impuls auf den mehrere Impulse mit niedrigem Flip-Winkel folgen. Dieses Verfahren ist zwar wesentlich schneller als die IR, allerdings bietet es einen geringen Kontrast insbesondere zwischen Knorpel und Synovialflüssigkeit, eine niedrigere räumliche Auflösung und ein niedrigeres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) als die IR (57).

Die *Fast-2-Angle-T1*-Bildgebung erfolgte mittels einer *Spoiled*-Gradienten-Echo (SPGR-) Sequenz. Da bei diesem Verfahren kein langwieriger 180°-Impuls erfolgt, sondern das Echo nur über die Gradientenspulen erzeugt wird, kann so die Repetitionszeit und damit die Bildaufnahmezeit wesentlich verkürzt werden. SPGR-Sequenzen sind dadurch kürzer als die IR-Sequenzen und daher potentiell weniger anfällig für Bewegungsartefakte (66). Bei Gradientenechosequenzen kann es durch die kurzen TR zu Problemen kommen, denen jedoch technisch entgegen gewirkt werden kann. Zum einen können auf Grund der sehr kurzen TR noch Signale der vorherigen Anregung vorhanden sein, die zu Störungen der folgenden T1-Messung führen. Mittels Hochfrequenzimpulsen werden die *Spins* nach der Messung dephasiert und das übrige MR-Signal so zerstört, was als „*Spoiling*“ bezeichnet wird (66). Ein weiteres Problem ist die erwähnte Sättigung, die durch die beschriebene Wahl der *Flip*-Winkel behoben wird (siehe 3.1.3 Flip-Winkel und Fast-2-Angle-T1-Bildgebung S. 22) (65; 66). Die kurze Messzeit und

dadurch bedingte geringe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte qualifizieren die SPGR-Sequenz in Kombination mit der F2T1-Methode für die Messungen der Studie (76).

### 3.1.5 Einstellungen des MRT

Mittels der *Spoiled*-Gradienten-Echo-Sequenz mit den *Flip*-Winkeln von  $5^\circ$  und  $26^\circ$  wurden 22 sagittale, senkrecht zum Gelenkspalt ausgerichtete Bilder der Metacarpophalangealgelenke II und III akquiriert. Die Schichtdicke wurde auf 2 mm eingestellt bei einem Field-of-View von 73x90 mm. Mittels einer Matrix von 312x384 mm konnte eine Pixelgröße mit einer Kantenlänge von 233  $\mu\text{m}$  erreicht werden. Die Akquisitionszeit betrug 2:25 Minuten pro Gelenk.

### 3.1.6 MRT-System und Spulen

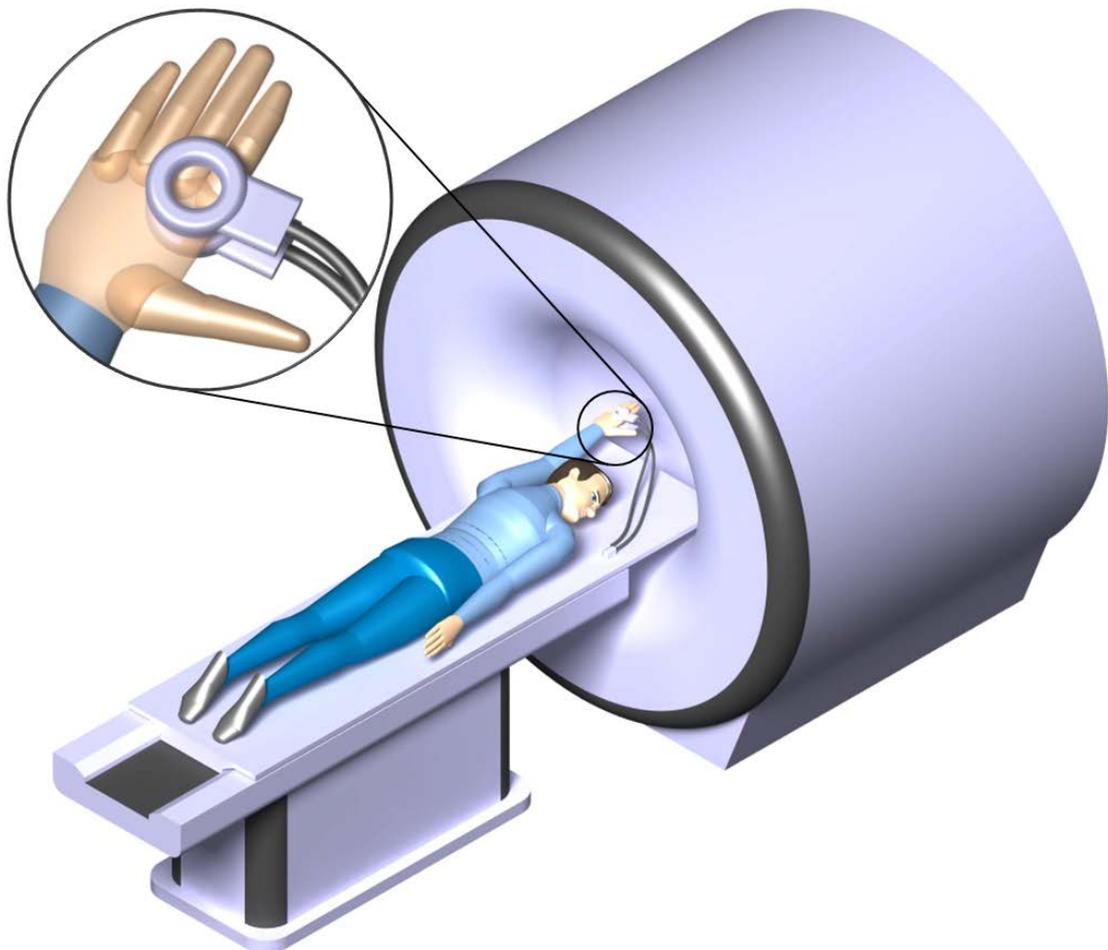
Die Messungen erfolgten am MRT 2 des Universitätsklinikums Düsseldorf, einem 3 Tesla MRT-System (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangen). Für die Bildgebung der Fingergelenke wurden zwei 4 cm Ringspulen verwendet. Die Berechnung der T1-Karte erfolgte an einem externen Arbeitsplatz (siehe 3.4 Weitere Verarbeitung und Auswertung der Bilder S. 26).

## 3.2 Gadolinium als Kontrastmittel

Bei den dGEMRIC-Messungen handelt es sich um T1-gewichtete Sequenzen. Gadolinium dient hierbei als Kontrastmittel, indem es mit seinen sieben Elektronenspins in Wechselwirkung mit nahen Protonenspins tritt und die aus der Anregung aufgenommene Energie auf diese transferiert. Folglich kommt es zu einer verkürzten longitudinalen Relaxationszeit der Protonen; das Signal im T1-gewichteten Bild nimmt zu (66). Für die vorliegenden Messungen wurden in Übereinstimmung mit der Literatur 0,4 ml Gd-DTPA<sup>2-</sup> (Magnevist; Schering) pro kg Körpergewicht verwendet (16). Die Messung erfolgte 40 Minuten nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels, um eine ausreichende Anreicherung des Gd-DTPA<sup>2-</sup> im Knorpel zu gewährleisten (65). Das Kontrastmittel wurde in eine antikubitale Vene des zur gemessenen Seite gegenüberliegenden Arms appliziert.

### 3.3 Lagerung der zu untersuchenden Person und Positionierung der Spulen

Für die Bildgebung wurden Patienten und Probanden in Bauchlage positioniert, wobei die zu untersuchende Hand bei über dem Kopf gestrecktem Arm mit zum Boden zeigender Palmarfläche gelagert wurde („Superman-Haltung“). Zwei 4 cm Ringspulen wurden übereinander auf Abstand gebracht, sodass die Hand mit abgespreizten Daumen in den Spalt eingeführt und die MCP II und III in der Mitte der Ringe positioniert werden konnte (siehe Abb. 2). Um Bewegungen entgegenzuwirken, wurden anschließend Unterarm und Hand durch Sandsäcke fixiert.



**Abb. 2:** Lagerung der zu untersuchenden Person im Magnet Resonanz Tomographen (MRT). Die für die Messung ausgewählte Hand wird mit der bodenwärts weisenden Palmarfläche und über den Kopf ausgestrecktem Arm in der räumlichen Mitte des MRT gelagert („Superman-Haltung“). Bei abduziertem Daumen werden zwei 4 cm Ringspulen unmittelbar palmar und dorsal der Metcarphalangealgelenke II und III übereinander positioniert. (eigene Abbildung in Zusammenarbeit mit Matthias Nowak)

## 3.4 Weitere Verarbeitung und Auswertung der Bilder

### 3.4.1 Bewegungskorrektur

Für die weitere Verarbeitung wurden die Bilddaten an eine externe Workstation transferiert und dort mit der Software „*Stroketool*“ (<http://www.digitalimagesolutions.de>) bearbeitet. Da die beiden Sequenzen mit dem jeweiligen *Flip*-Winkeln nicht simultan sondern nacheinander durchgeführt wurden und geringfügige Bewegungen der Hand selbst für Probanden während der Messung kaum zu vermeiden waren, traten Differenzen zwischen den beiden T1-gewichteten Bildern auf. Bevor eine pixelweise Verrechnung der beiden Messungen zu einer T1-Karte erfolgen konnte, war daher eine Bewegungskorrektur erforderlich (75). Ein in *Stroketool* integrierter Angleichungs-Algorithmus vollzog diese „*Motion Correction*“, indem er die Bilder der gleichen Schicht aus den beiden Messungen solange linear zueinander verschob, bis die Voxel-zu-Voxel Differenz minimal war. Unter der Annahme, dass nun die Voxel der identischen anatomischen Strukturen einander zugeordnet waren, erfolgte ihre Verrechnung (120).

### 3.4.2 Berechnung der dGEMRIC- Indices

Die resultierenden Messwerte der beiden T1-Messungen unterschiedlicher *Flip*-Winkel wurden anschließend mittels „*Stroketool*“ mit der folgenden Formel verrechnet:

$$T1(x, y, z) = \frac{TR}{\ln \left[ \frac{\sin(\alpha_1) \cos(\alpha_2) - Q(x, y, z) \sin(\alpha_2) \cos(\alpha_1)}{\sin(\alpha_1) - Q(x, y, z) \sin(\alpha_2)} \right]}$$

wobei  $Q(x, y, z) = \frac{S_1(x, y, z)}{S_2(x, y, z)}$

$S_1(x, y, z)$  und  $S_2(x, y, z)$  bezeichnen die Pixelintensitäten der Bilder mit den verschiedenen *Flip*-Winkel (65). Die resultierenden T1-Werte entsprechen dem dGEMRIC-Index (75).

### 3.4.3 Region of interest

Für die Messung der dGEMRIC-Indices wurden die bearbeiteten Bilder an die externe Workstation „Leonardo“ (Siemens, Erlangen) transferiert. Da für die Bewegungskorrektur die Position nur der Bilder der 26° *Flip*-Winkel Messung verändert wurden, ist die Anordnung der Bilder mit dem 5° *Flip*-Winkel auch nach der Bearbeitung zueinander

identisch. Die Bilder der nicht bewegungskorrigierten 5° *Flip*-Winkel Messung dienten daher als anatomische Referenz. In diese Bilder wurden manuell die *Region of interest* (ROI) entsprechend der phalangealen und metacarpalen Knorpel der MCP II und III eingezeichnet. Die ROI wurde anschließend automatisch auf die identischen anatomischen Strukturen in dem bewegungskorrigiertem T1-Bild übertragen. Der dGEMRIC-Index und die Größe der ROI wurden erfasst. Abb. 10 (S. 43) illustriert die auf diese Weise durchgeführte Messung eines MCP II bei einem gesunden Probanden und einem therapienaiven RA-Patienten.

## 3.5 RAMRIS

### 3.5.1 Entwicklung des RA MRI Scoring Systems

Der Verlauf der RA zum Zeitpunkt der jeweiligen Messung wurde mittels des *RA MRI Scoring System* (RAMRIS) erfasst. RAMRIS wurde von der *international Outcome Measures Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT) Arbeitsgruppe entwickelt und 2002 veröffentlicht (70). Die Notwendigkeit dieses Bewertungssystems entstand, da MRT zwar erosive Veränderungen mit einer größeren Sensitivität und zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf der RA im Vergleich zum konventionellen Röntgen ermöglicht, es jedoch eines validierten, standardisierten und praktisch anwendbaren Bewertungsverfahrens bedurfte, um diese Vorteile zu bemessen und hierdurch zu beweisen (5; 60; 72).

Mittels RAMRIS können nicht nur leicht von schwer erkrankten Patienten unterschieden sondern auch klinisch relevante Veränderungen gemessen und objektiviert werden, im Sinne einer Veränderungssensitivität (88). Ein Vergleich der Änderung dieser Werte mit den gemessenen dGEMRIC-Indices schafft einen Bezug des Verfahrens zu RA-typischen MRT Befunden. Ein solcher Bezug liegt zudem nahe, da wie in der vorliegenden Studie auch im RAMRIS eine Messung im Bereich der MCP Gelenke durchgeführt wird (124). Neben den MCP Gelenken liegt der weitere Schwerpunkt des RAMRIS im Bereich des Handgelenks (124). Begründet ist dies damit, dass beide Bereiche häufig und früh bei RA betroffen sind, sie in älteren klinischen und radiologischen Bewertungssystemen bei RA einbezogen wurden und eine Vielzahl an MRT Untersuchungen dieser Gelenke bereits durchgeführt wurden (26; 28; 55; 95). In den vergangenen zehn Jahren fand RAMRIS Anwendung bei der Bewertung neuer und alternativer MRT

Verfahren zur RA-Untersuchung unter anderem auch in Verlaufsstudien (72). Hierbei zeigte sich sowohl eine gute Inter- und Intrauntersucher Übereinstimmung (9; 38) als auch eine höhere Sensitivität bezüglich der Veränderung durch Gelenkerosionen unter Anwendung des RAMRIS im Vergleich zum konventionellen Röntgen (19; 24; 124).

### 3.5.2 Für RAMRIS benötigte MRT Sequenzen

Für die Erstellung einer RAMRIS-Bewertung, die sowohl die entzündlichen als auch destruktiven Prozesse bei RA erfasst, werden mindestens folgende MRT Sequenzen benötigt:

- Eine T1-gewichtete Bildgebung in zwei Ebenen vor und nach intravenöser gadoliniumhaltiger Kontrastmittelapplikation (80; 124)
- Eine T2-gewichtete fettunterdrückte Sequenz z.B. eine STIR (*short tau inversion recovery*) Sequenz (80; 124)

Die empfohlenen Sequenzen wurden etwa 45 Minuten vor der dGEMRIC Messung der MCP Gelenke akquiriert. Hierzu wurde eine flexible Oberflächenspule um die Hand gelegt. Die zu untersuchende Person wurde wie bei der Messung der MCP Gelenke auf dem Bauch mit über dem Kopf ausgestreckten Arm und bodenwärts zeigender Palmarfläche gelagert („*Superman*-Haltung“).

### 3.5.3 Definition bedeutender RA Gelenkpathologien zur Erhebung des RAMRIS Wertes

In die Erhebung des RAMRIS Wertes fließen folgende drei für die RA typische Gelenkpathologien ein:

- Synovialitis: Im Vergleich der T1-gewichteten Bilder vor und nach intravenöser gadoliniumhaltiger Kontrastmittelapplikation zeigen entzündete Bereiche der Synovia erhöhte Kontrastmittelanreicherungen und daher eine erhöhte Signalintensität (80; 124).
- Knochenerosionen: Diese erscheinen in der MR Bildgebung als scharfbegrenzte juxta-artikulär lokalisierte Knochenläsionen entsprechend einem Signalverlust in T1 gewichteten Bildern sowohl der Kortikalis als auch des trabekulären Knochengewebes. Ein Signalanstieg unmittelbar nach Kontrastmittelapplikation

weist auf aktives und hypervaskularisiertes Pannusgewebe in den Erosionen hin (80; 124).

- Knochenödeme: Diese Läsionen im trabeculärem Knochengewebe treten isoliert auf oder umgeben Knochenerosionen. Die Signalcharakteristik wird hier durch einen erhöhten Wasseranteil bestimmt. Dementsprechend haben diese Bereiche in der T1-gewichteten Bildgebung eine niedrige und in fettunterdrückten T2- und STIR-gewichteten Bildern eine hohe Signalintensität (80; 124).

### 3.5.4 Auswertung der Gelenkpathologien und Erhebung des RAMRIS Wertes

Für die genannten Gelenkpathologien werden Punktwerte nach folgenden Kriterien vergeben (124):

- Synovialitis: Sie wird in den MCP Gelenken und in drei Bereichen des Handgelenks, nämlich dem distalen Radioulnargelenk, den radiocarpalen und carpometacarpalen Gelenken gemessen, wobei das erste carpometacarpale Gelenk und das erste MCP Gelenk von der Messung ausgenommen sind. Es werden die Werte 0 bis 3 vergeben:
  - Der Wert 0 ist normal entsprechend keiner Kontrastmittelanreicherung oder einer Anreicherung einer Synovialis von physiologischer Intensität
  - Die Werte 1 bis 3 bezeichnen eine milde, moderate und schließlich schwere Synovialitis, objektiviert in einer Drittel-Abstufung der Kontrastmittelanreicherung der Synovialis im Vergleich zur maximalen Anreicherung

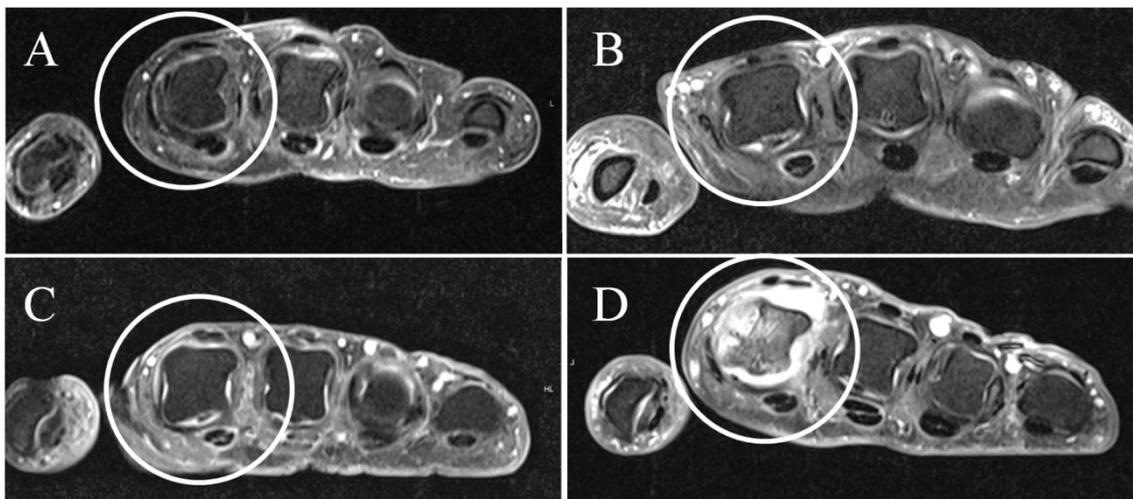
Die Vergabe der Werte erfolgt durch den Vergleich T1-gewichteter Bilder vor und nach Kontrastmittelapplikation (Abb. 3) (80; 124).

- Knochenerosionen: Diese werden in jedem Knochen des Handgelenkes (zu dem die Handwurzelknochen, der distale Radius, die distale Ulnar und die metacarpalen Basen zählen) und in jedem MCP Gelenk (entsprechend dem MCP Gelenkköpfen und phalangealen Basen) separat vermessen. Die Skala umfasst 0 bis 10 Punkte und richtet sich nach dem Volumenanteil der Erosionen am beurteilten Knochenvolumen in 10% Schritten (1: 1-10% des Knochens erodiert; 2: 11-20% erodiert etc.) bei Auswertung aller vorhandenen Bilder. Das beurteilte

Knochenvolumen ist bei den Handwurzelknochen der gesamte Knochen und bei den langen Röhrenknochen der Bereich von der Gelenkoberfläche bis zu einer Tiefe von 1cm (80; 124).

- Knochenödeme: Wie bei den Knochenerosionen werden auch hier die genannten Knochen jeweils separat bewertet. Die Skala reicht von 0 bis 3 und beschreibt den Anteil ödematösen Volumens am (wie bei den Knochenerosionen) beurteilten Knochenvolumen in 33% Schritten (0: kein Ödem; 1: 1-33% des Knochens ödematös; 2: 34-66% des Knochens ödematös etc.) (80; 124). Sind bereits Knochenerosionen vorhanden, sollte der Anteil des Ödems dennoch am geschätzten ursprünglichen Knochenvolumen gemessen werden und nicht am verbliebenen durch Erosion verminderten Knochenvolumen (124).

Die jeweiligen Werte der Synovitiden, Erosionen und Ödeme können summiert werden zu einem individuellen Gelenkwert, einem Gesamtwert oder zwei separaten Werten jeweils für das Handgelenk und die MCP Gelenke II bis V. Für die Synovialitis ergibt sich ein möglicher Bereich der summierten Werte für alle MCP Gelenke II-V einer Hand, des Handgelenks und beider Bereiche zusammen von 0-12, 0-9 und 0-21. Für Knochenerosionen sind die Werte in den genannten Bereichen 0-80, 0-150 und 0-230 und für Knochenödeme 0-24, 0-45 und 0-69 (124; 125).



**Abb. 3:** Bildkorrelate der Synovialitis Abstufung entsprechend des *Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring* (RAMRIS) Systems im Metacarpophalangealgelenk II (eingekreist): Anreicherung des Kontrastmittels in physiologischer Intensität entsprechend keiner Synovialitis (A) und bei milder (B), moderater (C) und schwerer Synovialitis (D). (eigene Abbildung in Zusammenarbeit mit PD. Dr. med. Falk Miese)

## 3.6 Laborwerte zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der RA

### 3.6.1 Empfohlene Laborwerte nach DGRh-Leitlinie

Entsprechend der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Management der frühen rheumatoiden Arthritis und der Klassifikationskriterien des *American College of Rheumatology* (ACR) und der *European League against Rheumatism* (EULAR) wurden zunächst zur Diagnostik und später zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und Verlaufskontrolle das C-reaktive Protein (CRP), der Rheumafaktor (RF) und die Anti-Citrullin-Antikörper (Antikörper gegen cyclisch citrullinierte Peptide, CCP) bei allen Patienten der Studie durchgeführt (siehe auch 1.5 Diagnostik S. 8) (3; 91).

Die Bestimmung dieser Laborwerte erfolgte mit dem Ziel, die dGEMRIC-Werte mit der momentanen Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Messung zu vergleichen. Die BSG und insbesondere das CRP sind für diese Bewertung nicht nur direkt sondern vor allem durch die Erhebung des *Disease Activity Score 28* (DAS 28) von Bedeutung (115).

## 3.7 Disease Activity Score 28 (DAS 28)

Da die Krankheitsaktivität der RA sich in verschiedenen Symptomen der Erkrankung individuell variabel widerspiegelt, ist die Messung der Krankheitsaktivität mittels eines einzelnen Faktors nicht möglich (31). In den vergangenen beiden Jahrzehnten wurde deshalb der *Disease Activity Score* entwickelt (108). Er beruht auf den von der *European League against Rheumatism* (EULAR) und des *American Collage of Rheumatology* entwickelten *Response* Kriterien, die aus einer Auswahl von messbaren Größen der Krankheitsaktivität hervorgehen. Diese Kern-Variablen der RA-Aktivität sind (31):

- a. die Anzahl der schmerzhaften Gelenke (von 0 bis 28 Gelenke),
- b. die Anzahl der geschwollenen Gelenke (von 0 bis 28 Gelenke),
- c. der Akut-Phase-Reaktion als Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der ersten Stunde in mm/h
- d. die Gesamteinschätzung des Patienten zur Krankheitsaktivität zum aktuellen Zeitpunkt mittels einer visuellen analogen Skala (VAS) von 0-100 mm (0 mm= sehr gut; 100 mm= sehr schlecht)

Der ursprünglich entwickelte DAS umfasst bei der Bewertung 44 Gelenke (31; 108). Es zeigte sich jedoch, dass eine Bewertung von 28 Gelenken gleichwertig und einfacher durchzuführen ist (31; 82). Der sich hieraus entwickelte DAS 28 berechnet sich folgendermaßen (82):

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times \sqrt{a.} + 0,28 \times \sqrt{b.} + 0,7 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times d.$$

Neuere Untersuchungen zeigen, dass sich das im Vergleich zur BSG quantitativ genauere C-reaktive Protein ebenfalls zur Berechnung des DAS 28 eignet (115). Die Berechnung des DAS 28 (CRP) erfolgt nach folgender Formel, wobei das CRP in mg/l gemessen wird (115):

$$\text{DAS 28 (CRP)} = 0,56 \times \sqrt{a.} + 0,28 \times \sqrt{b.} + 0,36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0,014 \times d. + 0,96$$

Aus der Berechnung ergeben sich DAS 28 Werte von 0 bis 9,4, deren Häufigkeit des Auftretens in einer RA Population eine Gaußsche Normalverteilung zeigt (31). Werte von  $\leq 3,2$  werden als niedrige, Werte von  $> 3,2$  und  $\leq 5,1$  als moderate und Werte von  $> 5,1$  als hohe Krankheitsaktivität interpretiert (110). Ein DAS 28 von  $< 2,6$  deutet daraufhin, dass der Patient sich in Remission der Erkrankung entsprechend der *American Rheumatology Association* (ARA) Kriterien befindet (30; 31; 82). Dies bedeutet, dass nahezu alle Patienten in Remission einen DAS 28  $< 2,6$  haben, jedoch nicht alle Patienten mit einem DAS 28  $< 2,6$  in Remission sind (30; 31). Eine Differenz des DAS 28 von 1,2 in zwei Messungen des Patienten entspricht einer signifikanten Veränderung (110).

Da das CRP im Vergleich zur BSG sensitiver kurzzeitige Veränderungen der Krankheitsaktivität zeigt (54), diese quantitativ genauer belegt und unempfindlich gegenüber weiteren Faktoren wie Geschlecht, Alter oder Plasmaproteinen ist (115), wurde für diese Studie der DAS 28 (CRP) als klinischer Bezug der Krankheitsaktivität zum dGEMRIC-Wert gewählt.

## 3.8 Eigenschaften des Patientenkollektives und der Kontrollgruppe

### 3.8.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit der Diagnose rheumatoider Arthritis entsprechend der 2010 *American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism*

Kriterien (3) mit einem Krankheitsverlauf von weniger als sechs Monaten aufgenommen, die noch keine DMARD-Therapie begonnen haben. Die allgemeine MRT-Eignung wurde zuvor anamnestisch und laborchemisch überprüft und für die Teilnahme vorausgesetzt.

### 3.8.2 Überprüfung der Einschlusskriterien mittels konventionellem Röntgen

Zur Überprüfung der Einschlusskriterien wurden Röntgenübersichtsaufnahmen beider Hände in zwei Ebenen angefertigt. Die Bewertung der Bilder wurde im Konsens durch einen rheumatologischen und einen radiologischen Facharzt des Universitätsklinikums Düsseldorf vorgenommen. Der Fokus der Bildauswertung lag hierbei auf der Bewertung der MCP-Gelenke hinsichtlich Erosionen und einer Abnahme der Gelenkspaltweite.

### 3.8.3 Studienpopulation und Kontrollgruppe

Für die Durchführung der vorliegenden Studie lag ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission vor mit Studiennummer 3111. Die Teilnahme an der Studie erfolgt ausschließlich freiwillig und nach ausführlicher Aufklärung entsprechend einer schriftlichen informierten Einwilligung („*written informed consent*“).

Die RA-Patientengruppe bestand aus insgesamt 28 Patientinnen und Patienten im Alter von 25 bis 77 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 53,9 Jahre (mit einer Standardabweichung von 13,7 Jahren). Es wurden 22 Patientinnen und 6 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Kontrollgruppe umfasste 13 gesunde Probandinnen und Probanden im Alter von 25 bis 66 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 50,5 Jahren (mit einer Standardabweichung von 12,1 Jahren). Die Gruppe bestand aus 10 Frauen und 3 Männern. Als Ausschlusskriterien galten stattgehabte Traumata und Operationen im Bereich der MCP sowie Gelenkbeschwerden an der Hand.

## 3.9 Methoden der statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte mittels der SPSS Software Version 20 (SPSS, IBM, Chicago, USA). Für den Vergleich der gemessenen Werte und gegebenen Eigenschaften der Stichproben wurden unter der Annahme, dass die gegeb-

nen Studiendaten nicht normalverteilt sind, der Mann-Whitney-U- und der Wilcoxon-Test als nicht-parametrische Testverfahren mittels SPSS angewendet. Der Vergleich erfolgt bei diesen Tests nicht direkt aus den ursprünglichen Messwerten sondern aus ihren Rangzahlen. Für die Berechnung der Test wird daher keine besondere Verteilungsform benötigt und auch ordinalskalierte Eigenschaften können einbezogen werden (11; 114). Die Untersuchung auf Korrelationen der dGEMRIC-Indices zu den ermittelten klinisch-diagnostischen Werten der RA-Patienten erfolgte durch den Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman.

### 3.9.1 Mann-Whitney-U-Test

Dieser Test eignet sich zum Vergleich zweier unverbundener Stichproben, deren Werte weder symmetrisch noch normalverteilt sein müssen. Auch bei unterschiedlich großen Stichprobenumfängen ist der Test gültig (114). Es erfolgt der Vergleich der Mediane unter Definition der Nullhypothese, dass diese gleich sind (11; 114). Dieser Test fand in sämtlichen Vergleichen der Eigenschaften und Messwerte der Kontroll- mit der Patientengruppe in der Auswertung dieser Studie Anwendung. Hierzu zählen die Prüfungen auf Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen und insbesondere der Vergleich der Knorpeldicke und der dGEMRIC-Werte der RA-Patienten mit denen der Probanden.

### 3.9.2 Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben

Beim Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben handelt es sich um ein dem Mann-Whitney-U-Test ähnliches Verfahren (114). Es werden die Mediane der Stichproben verglichen, wobei die Nullhypothese besagt, dass diese gleich sind (11; 114). Selbst kleine Stichproben können mittels dieses Tests verglichen werden (114). Eine bestimmte Verteilung der Messerwerte ist für die Durchführung des Tests nicht nötig. Bei zwei verbundenen Stichproben kann allerdings von einer sehr ähnlichen Verteilungsform der Werte ausgegangen werden, weswegen die für die Berechnung des Tests ermittelten Differenzen der Wertepaare eine symmetrische Verteilung zeigen (114). Der Wilcoxon-Test wurde unter anderem zum Vergleich der dGEMRIC-Werte der ersten Messung der RA-Patienten zu ihren dGEMRIC-Werten im Verlauf angewendet.

### 3.9.3 Korrelationskoeffizient nach Pearson

Der Pearson Korrelationskoeffizient ist ein normiertes Maß, mit dem lineare Zusammenhänge quantifiziert werden können (114). Aus der Division der Kovarianz durch die beiden Standardabweichungen ergeben sich Werte für den Koeffizienten  $r$  von -1 bis 1. Je näher dieser Wert bei 0 liegt, desto schwächer ist der Zusammenhang der beiden Eigenschaften (114). Mit SPSS wurde bei der Berechnung des Pearson Korrelationskoeffizienten auch der zweiseitige Signifikanzwert ( $p$ ) ermittelt. War dieser kleiner als das angegebene Signifikanzniveau von 0,05, wurde eine signifikante Korrelation angenommen. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde bei der Untersuchung der Zusammenhänge der CRP-Werte mit den dGEMRIC-Indices verwendet.

### 3.9.4 Korrelationskoeffizient nach Spearman

Mittels des Spearman Rang-Korrelationskoeffizient kann die Stärke eines monotonen Zusammenhangs nichtlinearer und ordinalskaliert Merkmale quantifiziert werden (114). Die einzelnen Werte jedes Merkmals werden hierbei ihrer Größe nach sortiert und einer Rangzahl zugeordnet. Anschließend wird aus den Differenzen der Rangzahlenpaare der Merkmalswerte der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Es ergeben sich Werte für den Koeffizienten  $r_s$  von -1 bis 1. Je näher dieser Wert bei 0 liegt, desto schwächer ist der Zusammenhang der beiden Eigenschaften. Ist  $r_s=0$ , liegt kein monotoner Zusammenhang vor. Werte von  $r_s$  von -1 oder 1 indizieren einen streng monoton fallenden bzw. steigenden Zusammenhang (42; 114). Die durch die Rangliste indirekte Einbeziehung der Originalmessergebnisse in die Berechnung des Rang-Korrelationskoeffizienten führt einerseits zu einer Informationsreduktion, lässt allerdings die Beschreibung nichtlinearer Zusammenhänge zu (42). Wie beim Pearson Korrelationstest wurde mit SPSS bei der Berechnung des Spearman Korrelationskoeffizienten auch der zweiseitige Signifikanzwert ( $p$ ) ermittelt. War dieser kleiner als das angegebene Signifikanzniveau von 0,05, wurde eine signifikante Korrelation angenommen. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman wurde bei der Untersuchung der Zusammenhänge der DAS28(CRP)- und RAMRIS-Werte mit den dGEMRIC-Indices verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Vergleich der Kontrollgruppe mit der frühen RA-Patientengruppe

#### 4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Der Altersdurchschnitt der Patientengruppe lag bei 53,9 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,7 Jahren, wobei die Jüngste der 28 Patienten 25 Jahre und die Älteste 77 Jahre alt waren. In der Kontrollgruppe aus 13 Probandinnen und Probanden ergab sich ein Altersdurchschnitt von 50,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,1 Jahren. Die jüngste Probandin war 25 Jahre und die älteste 66 Jahre alt. Mittels des Mann-Whitney-U-Tests erfolgte ein Vergleich der Altersverteilung in beiden Stichproben. Bei einem Signifikanzniveau von  $p=0,05$  besagte die Nullhypothese, dass die Verteilung des Alters in beiden Gruppen gleich ist. Mittels der Berechnung durch SPSS ergab sich einen Signifikanzwert von 0,668. Die Nullhypothese wurde daher beibehalten: die Altersverteilung in der Kontroll- und Patientengruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Identisch wurde mit der Überprüfung der Geschlechtsverteilung verfahren. Die Kontrollgruppe bestand aus 3 Männern und 10 Frauen, die Patientengruppe aus 6 Patienten und 22 Patientinnen. Als Nullhypothese wurde festgelegt, dass die Geschlechtsverteilung in beiden Stichproben gleich ist. Die Durchführung des Mann-Whitney-U-Test mittels SPSS ergab einen Signifikanzwert von 0,945 bei einem Signifikanzniveau von  $p=0,05$ . Die Nullhypothese wurde daher angenommen: es gab keinen signifikanten Unterschied der Geschlechtsverteilung im Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe.

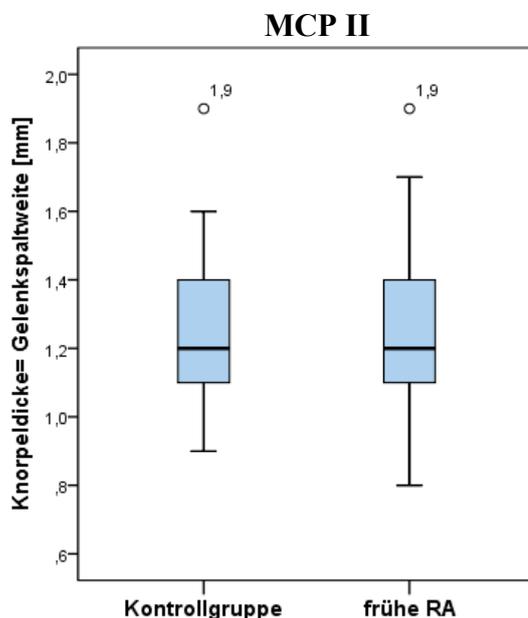
#### 4.1.2 Anzahl der gemessenen Gelenke

Es wurden insgesamt Messungen an 79 Metacarpophalangealgelenken in die Studie einbezogen, von denen 41 im Bereich des MCP II und 38 im Bereich des MCP III durchgeführt wurden. In der Probandengruppe konnten 13 MCP II und 11 MCP III erfolgreich gemessen werden. Im Patientenkollektiv konnten 28 MCP II und 27 MCP III ausgewertet werden. Ein MCP III wurde aus der Patienten-Stichprobe ausgeschlossen,

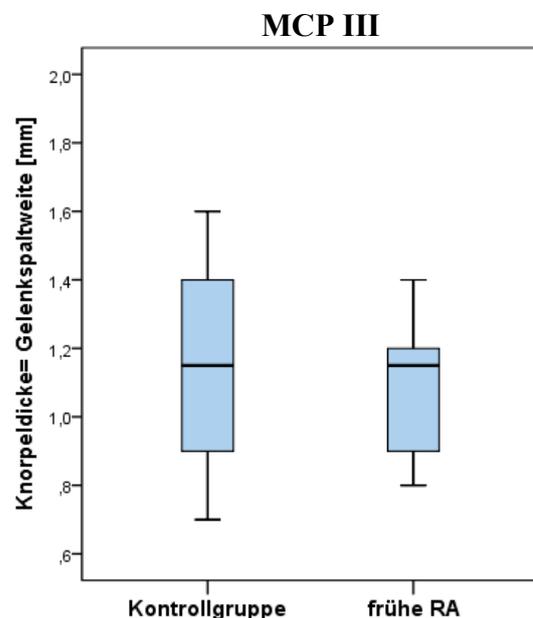
da massive entzündliche Prozesse im Bereich des Gelenkes die sichere Darstellung des Gelenkknorpels zum Zeitpunkt der Messung behinderten.

### 4.1.3 Knorpeldicke

Die Knorpeldicke wurde entsprechend der Gelenkspaltweite bei der Auswertung der T1-Messungen erfasst. In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert der Knorpeldicke der MCP II bei 1,28 mm mit einer Standardabweichung von 0,30 mm und der MCP III bei 1,13 mm mit einer Standardabweichung von 0,30 mm. Im Vergleich hierzu war der Mittelwert der Knorpeldicke der RA-Patienten im Bereich des MCP II 1,25 mm mit einer Standardabweichung von 0,24 mm und des MCP III 1,10 mm mit einer Standardabweichung von 0,18 mm (Abb. 4 und Abb. 5). Ein Vergleich der Knorpeldicken der beiden Gruppen mittels des Mann-Whitney-U-Test ergab für das MCP II einen Signifikanzwert von 0,857 und für das MCP III einen Signifikanzwert von 0,745. Bei einem Signifikanzniveau von  $p=0,05$  wurden die Nullhypothesen angenommen: die Knorpeldicke der MCP II und MCP III waren in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant vermindert.



**Abb. 4:** Boxplots der **Knorpeldicken** (in mm) der MCP II entsprechend der Gelenkspaltweite als Vergleich der Kontroll- und Patientengruppe. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Knorpeldicken.



**Abb. 5:** Boxplots der **Knorpeldicken** (in mm) der MCP III entsprechend der Gelenkspaltweite als Vergleich der Kontroll- und Patientengruppe. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Knorpeldicken.

#### 4.1.4 Anzahl der gemessenen Pixel

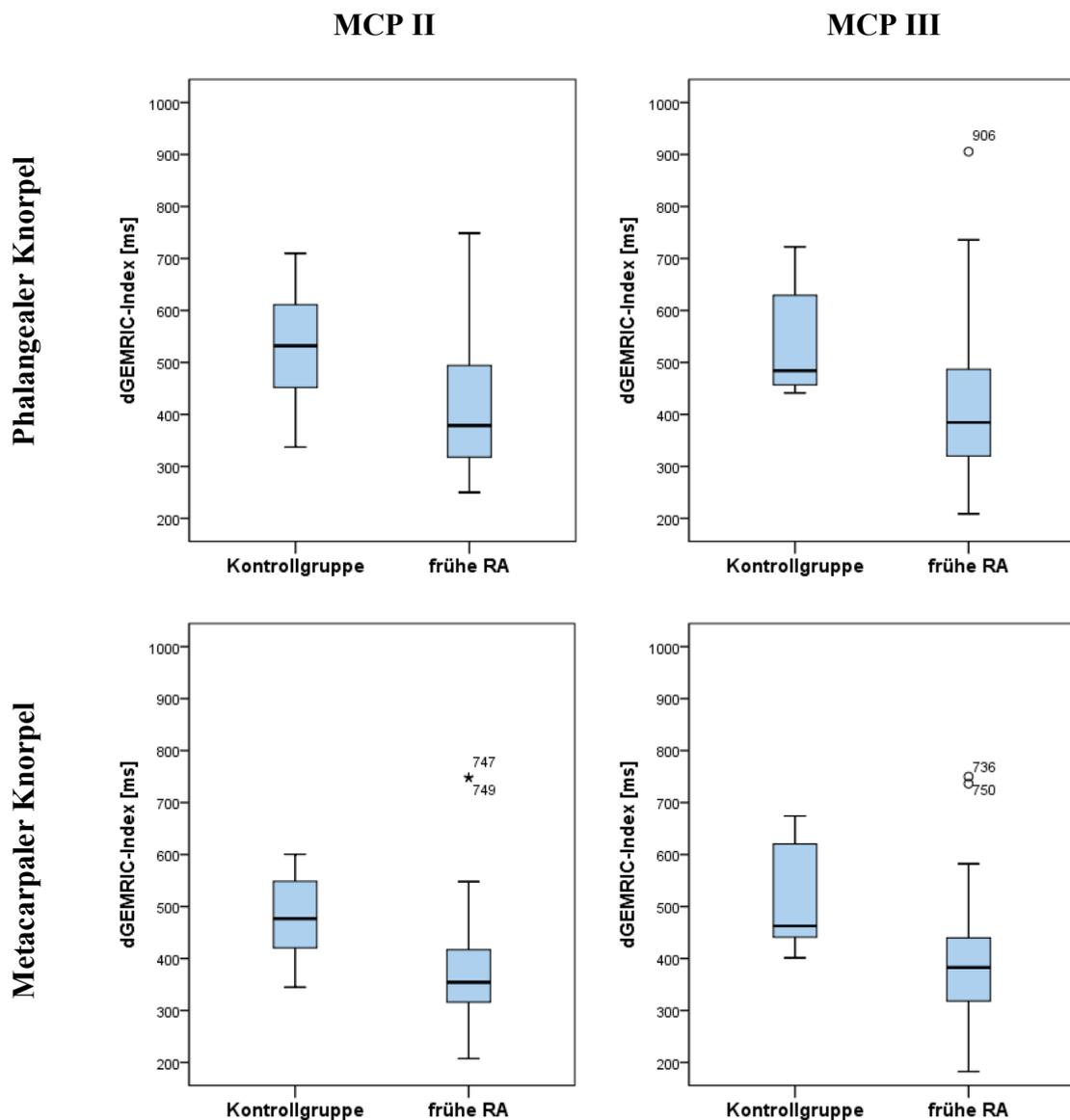
Die dGEMRIC-Werte wurden jeweils im MCP II und III in den metacarpalen und phalangealen Knorpelarealen separat erfasst. Die Größe der ROI des Knorpels der proximalen Phalangen der MCP II der RA-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab einen Mittelwert von 98 Pixeln mit einer Standardabweichung von 24 Pixeln versus 110 Pixel mit einer Standardabweichung von 49 Pixeln und der MCP III einen Mittelwert von 89 Pixeln mit einer Standardabweichung von 28 Pixeln versus 85 Pixel mit einer Standardabweichung von 15 Pixeln. Ein Vergleich der ROI-Größen der beiden Stichproben mittels des Mann-Whitney-U-Tests ergab für die phalangealen Gelenkknorpelbereiche Signifikanzwerte von 0,772 für die MCP II und 0,680 für die MCP III. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigte sich kein signifikanter Unterschied der untersuchten ROI-Größen.

Die Mittelwerte der ROI-Größen des metacarpalen Knorpels des RA-Kollektivs im Vergleich zur Probandengruppe lagen im MCP II bei 205 Pixeln mit einer Standardabweichung von 58 Pixeln versus 187 Pixeln mit einer Standardabweichung von 62 Pixeln und im MCP III bei 183 Pixeln mit einer Standardabweichung von 45 Pixeln versus 213 Pixeln mit einer Standardabweichung von 39 Pixeln. Die mittels des Mann-Whitney-U-Testes berechneten Signifikanzwerte waren für die MCP II 0,589 und die MCP III 0,124. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied in der Größe der untersuchten ROIs bei den beiden Stichproben.

#### 4.1.5 dGEMRIC-Werte der einzelnen Knorpelareale

Für die phalangealen Knorpelareale des MCP II ergab die Bestimmung der dGEMRIC-Werte einen Mittelwert von 421 ms mit einer Standardabweichung von 136 ms in der Patientengruppe gegenüber 526 ms mit einer Standardabweichung von 116 ms in der Kontrollgruppe. Im MCP III lag der phalangeale dGEMRIC-Mittelwert der Patienten bei 424 ms mit einer Standardabweichung von 162 ms und der Probanden bei 543 ms mit einer Standardabweichung von 104 ms. Der Mann-Whitney-U-Test ergab für den Vergleich der dGEMRIC-Werte der beiden Stichproben Signifikanzwerte von 0,011 für das MCP II und 0,009 für das MCP III. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigte sich demnach ein signifikanter Unterschied der dGEMRIC-Indices der phalangealen Knorpelareale der MCP II und III der RA-Patienten gegenüber der Probanden.

Im Bereich des metacarpalen Knorpels wurden für die dGEMRIC-Indices Mittelwerte für die MCP II der RA-Patienten von 386 ms mit einer Standardabweichung von 125 ms und der Probanden von 476 ms bei einer Standardabweichung von 86 ms bestimmt. Für die MCP III waren die metacarpalen dGEMRIC-Mittelwerte der RA-Patientengruppe 422 ms bei einer Standardabweichung von 136 ms und der Probandengruppe bei 516 ms mit einer Standardabweichung von 101 ms. Auch hier wurde der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Patienten- mit der Kontrollgruppe angewendet. Dieser ergab für die MCP II einen Signifikanzwert von 0,002 und für die MCP III einen Signifikanzwert von 0,002. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 ließ sich daher ein signifikanter Unterschied der dGEMRIC-Indices des metacarpalen Knorpels der MCP II und III der Patientenstichprobe gegenüber der Probandengruppe nachweisen. Abbildung 6 illustriert die genannten Ergebnisse der dGEMRIC Messungen.



**Abb. 6:** Boxplots der Knorpelareale des Metacarpus und der proximalen Phalanx des MCP II und III als Vergleich der dGEMRIC-Indices (in ms) der Kontroll- und frühen RA-Gruppe. Alle vier Knorpelareale des Patientenkollektivs hatten signifikant niedrigere dGEMRIC-Indices als die Probanden.

#### 4.1.6 dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Werte der MCP II und III und der gesamten Messung

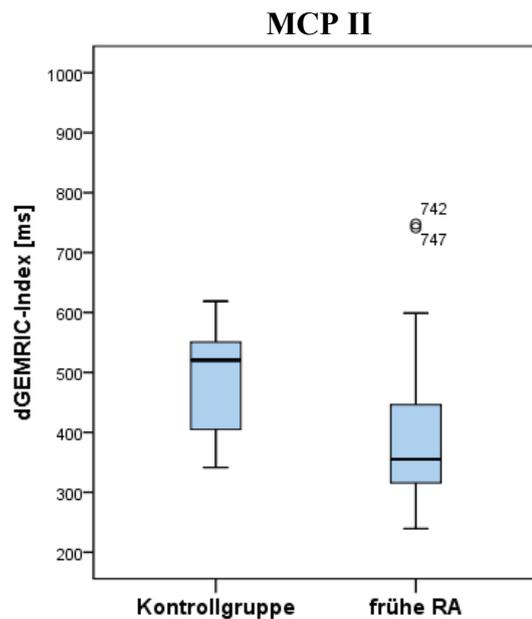
Um weitere Vergleiche der dGEMRIC-Indices der beiden Stichproben unabhängig von ihren Lokalisationen zu erreichen, wurde eine Verrechnung der dGEMRIC-Werte mit den Pixeln der jeweiligen ROI durchgeführt. Hieraus ergaben sich jeweils ein dGEM-

RIC<sub>gesamt</sub>-Index für jedes der beiden MCP und ein dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Wert, der beide Gelenke zusammenfasste. Zunächst wurden hierfür die einzelnen dGEMRIC-Werte mit der Pixelanzahl ihrer ROI multipliziert und die Ergebnisse der Knorpelareale addiert. Das Ergebnis wurde anschließend durch die Summe der Pixelanzahl der in die Rechnung eingegangenen ROIs dividiert. Für die Berechnung des dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Wertes eines MCP lässt sich dies als folgende Formel definieren, aus der ein gewichteter Mittelwert resultiert:

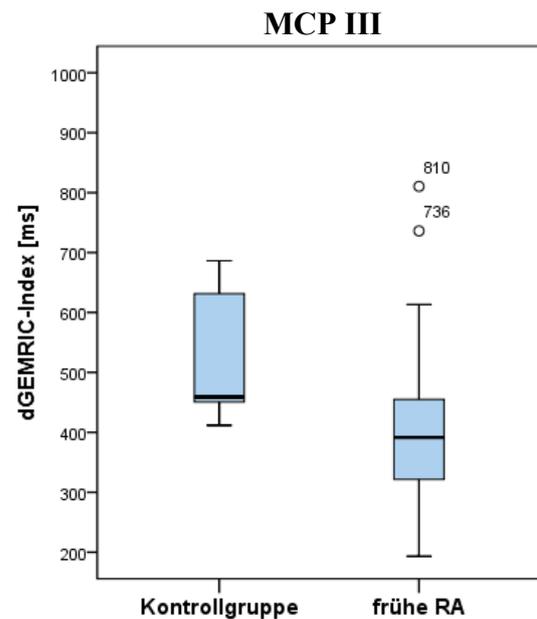
$$dGEMRIC_{gesamt} = \frac{dGEMRIC_{Phalanx} * Pixel_{Phalanx} + dGEMRIC_{Metacarpus} * Pixel_{Metacarpus}}{Pixel_{Phalanx} + Pixel_{Metacarpus}}$$

Für die Berechnung des dGEMRIC<sub>gesamt</sub> Wertes, der beide MCP zusammenfasst, werden die Dividenden und die Divisoren der dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Formeln des MCP II und der dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Formel des MCP III jeweils miteinander addiert.

Für die Knorpelareale im Bereich des MCP II ergab sich nach Berechnung des dGEMRIC<sub>gesamt</sub> ein Mittelwert von 399 ms mit einer Standardabweichung von 127 ms in der Patientengruppe mit früher RA und ein Mittelwert von 489 ms mit einer Standardabweichung von 90 ms in der Kontrollgruppe (siehe Abb. 7). Der dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Index des MCP III lag bei 408 ms mit einer Standardabweichung von 45 ms im Patientenkollektiv und bei 523 ms mit einer Standardabweichung von 100 ms in der Probandengruppe (siehe Abb. 8). Ein Vergleich der dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Werte der MCP II und III der Kontroll- und Patientengruppe mittels des Mann-Whitney-U-Test ergab für beide Gelenke einen Signifikanzwert von 0,003. Es lag demnach bei einem Signifikanzniveau von 0,05 ein signifikanter Unterschied in den dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Indices des MCP II und des MCP III der Patienten- gegenüber der Kontrollgruppe vor. Abb. 10 (S. 43) illustriert die Messergebnisse eines MCP II bei einem gesunden Probanden und einem therapienaiven RA-Patienten.

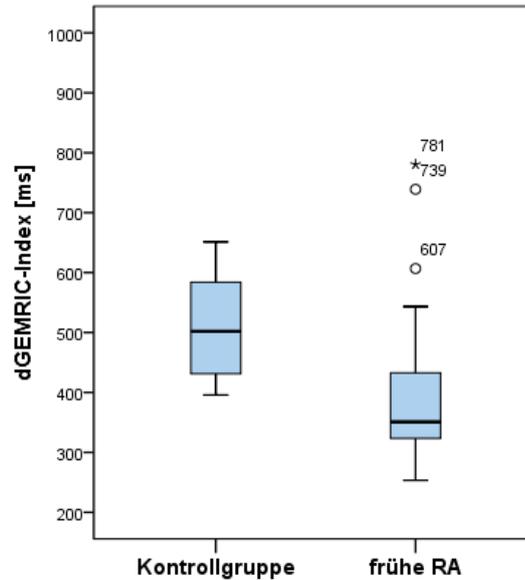


**Abb. 7:** Boxplots der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices der MCP II (in ms) als Vergleich der Kontroll- und Patientengruppe. Die  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte des MCP II der RA-Patienten waren im therapienaiven Zustand signifikant niedriger als die der gesunden Probanden.

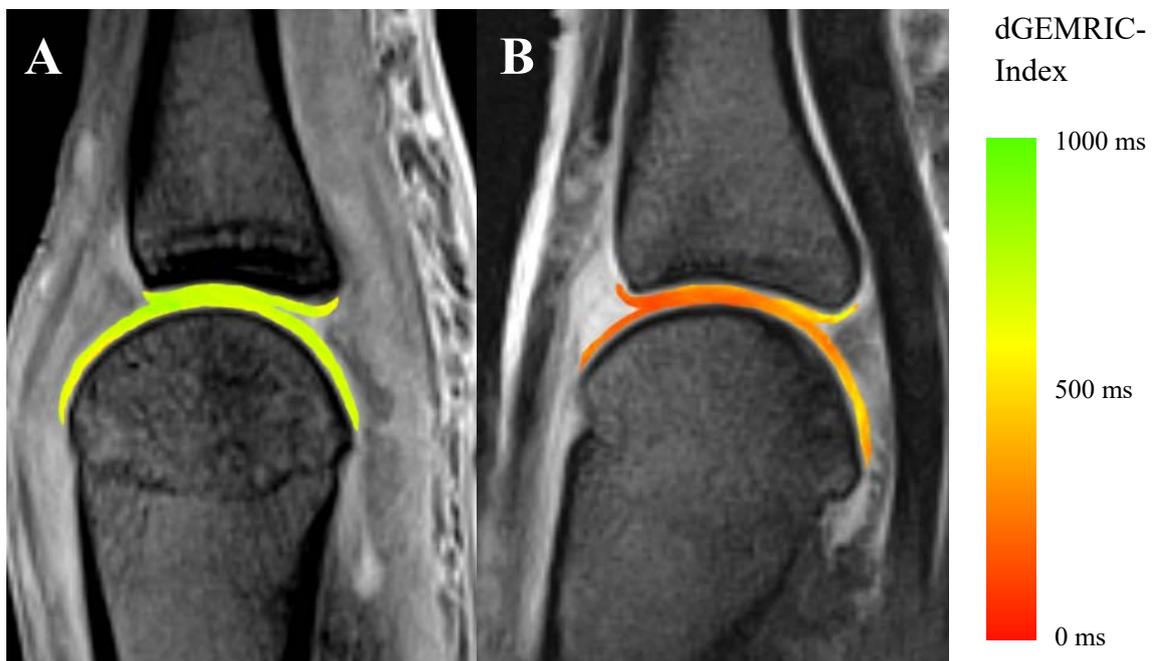


**Abb. 8:** Boxplots der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices der MCP III (in ms) als Vergleich der Kontroll- und Patientengruppe. Die  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte des MCP III der RA-Patienten waren im therapienaiven Zustand signifikant niedriger als die der gesunden Probanden.

Aus den berechneten  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices aller vier Knorpelareale der beiden MCPs konnte ein Mittelwert von 401 ms mit einer Standardabweichung von 130 ms in der frühen RA-Patientengruppe und von 506 ms mit einer Standardabweichung von 86 ms in der Kontrollgruppe ermittelt werden (siehe Abb. 9). Der Mann-Whitney-U-Test ergab für den Vergleich der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte beider MCPs der frühen RA-Patienten- und Kontrollstichprobe einen Signifikanzwert von 0,001. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigte die  $dGEMRIC$  Messung insgesamt bei früher RA demnach einen signifikanten Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe.



**Abb. 9:** Boxplots der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices berechnet aus den metacarpalen und phalangealen Knorpelarealen des MCP II und III (in ms) bei früher RA im Vergleich zur Kontrollgruppe: Erkennbar ist ein deutlich niedrigerer Median der  $dGEMRIC$ -Werte der RA-Patienten gegenüber denen der Probanden. Der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Wert beider Gelenke der RA-Patienten war im therapienaiven Zustand signifikant niedriger als die  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte der Gelenke der Kontrollgruppe.



**Abb. 10:**  $dGEMRIC$ -Messungen des zweiten Metacarpophalangealgelenks (MCP) bei einem gesunden Probanden (A) und einem RA-Patienten im frühen therapienaiven Zustand (B). In die sagittalen T1-Bilder (Repetitionszeit (TR) 15 ms, Echo-Zeit (TE) 3,34 ms, *Flip*-Winkel  $5^\circ$ ) wurden die gemessenen  $dGEMRIC$  Ergebnisse der Knorpelareale farbige eingefügt. Wie der  $dGEMRIC$ -Index wiedergibt, zeigen grüne Bereiche einen hohen Gehalt an Glykosaminoglykanen (GAG) und daher einen hohen  $dGEMRIC$ -Wert während rote Areale auf Grund einer verminderten GAG-Konzentration mit niedrigen  $dGEMRIC$ -Indices einhergehen.

Die Tabelle 2 fasst die Ergebnisse dieses Unterkapitels zusammen:

			Kontrollgruppe		Frühe RA-Patienten		p
			n(MCP II)=13		n(MCP II)=28		
			n(MCP III)=11		n(MCP III)=27		
			Wert	SD	Wert	SD	
MCP II	dGEMRIC Phalanx	(ms)	526	116	422	136	0,011*
	dGEMRIC Metacarpus	(ms)	476	86	387	125	0,002*
	ROI Phalanx	(Pixel)	110	49	98	24	0,772
	ROI Metacarpus	(Pixel)	187	62	205	56	0,589
	Knorpeldicke	(mm)	1,28	0,30	1,25	0,24	0,857
MCP III	dGEMRIC Phalanx	(ms)	543	104	424	162	0,009*
	dGEMRIC Metacarpus	(ms)	516	101	400	137	0,002*
	ROI Phalanx	(Pixel)	85	15	89	28	0,680
	ROI Metacarpus	(Pixel)	213	39	183	45	0,124
	Knorpeldicke	(mm)	1,11	0,30	1,10	0,18	0,745
MCP II	dGEMRIC <sub>gesamt</sub>	(ms)	489	90	399	128	0,003*
MCP III	dGEMRIC <sub>gesamt</sub>	(ms)	523	100	408	145	0,003*
dGEMRIC MCP II u. III insges.		(ms)	506	86	401	130	0,001*

**Tabelle 2:** Mittelwerte der dGEMRIC-Indices (in ms) und Größen der gemessenen ROIs (*Regions of interest*; in Anzahl der Pixel) der einzelnen Knorpelareale des Metacarpus und der proximal Phalanx des MCP II und III der frühen RA-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es wurden hieraus die dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Werte jeweils für das MCP II und III sowie für beide Gelenke zusammen berechnet. Die Knorpeldicke entspricht der Gelenkspaltweite (in mm). Die Messungen ergaben insgesamt signifikant niedrigere dGEMRIC-Werte bei den RA-Patienten gegenüber den gesunden Kontrollkollektiv (p=Signifikanzwert). Ein signifikanter Unterschied der Knorpeldicke und -größe war zwischen beiden Gruppen nicht feststellbar. (SD=Standardabweichung)

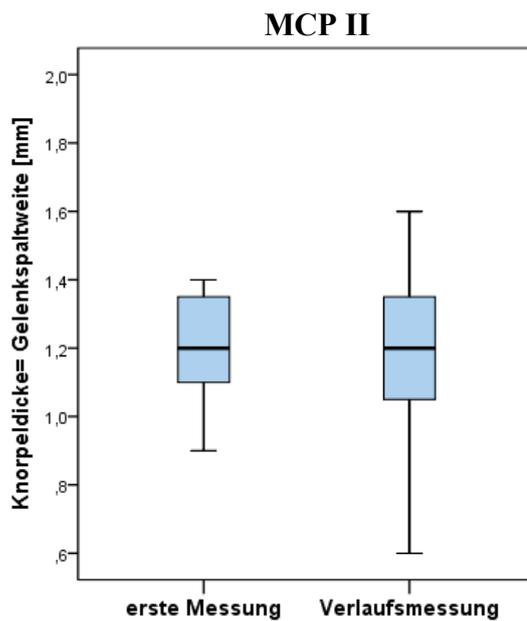
## 4.2 Vergleich der Untersuchungsergebnisse der therapienaiven Messung und der ersten Verlaufskontrolle

### 4.2.1 Eigenschaften der Patientengruppe der Verlaufskontrolle

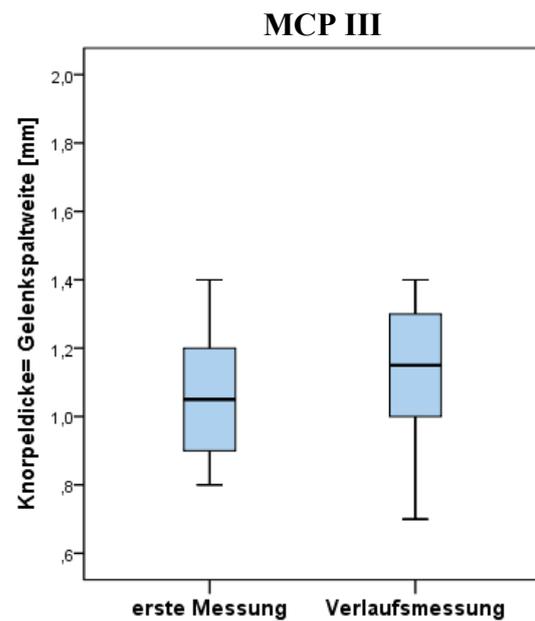
Von den 28 Patienten mit einer frühen therapienaiven RA konnten bei 15 Patienten dieselben Knorpelareale erfolgreich nochmals im Verlauf gemessen werden. Die Stichprobe bestand aus 14 weiblichen und einem männlichen Teilnehmer mit einem Altersdurchschnitt von 49,0 Jahren bei einer Standardabweichung von 14,3 Jahren. Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen Signifikanzwert von 0,476, was bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigt, dass kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung des Kontroll- zum Patientenkollektiv der Verlaufsmessung vorlag.

### 4.2.2 Knorpeldicke im Verlauf

Die Knorpeldicke entsprechend der Gelenkspaltweite der Verlaufsmessung lag im MCP II bei 1,19 mm mit einer Standardabweichung von 0,26 mm und im MCP III bei 1,03 mm mit einer Standardabweichung von 0,35 mm. Zum Zeitpunkt der ersten Messung lag der Mittelwert dieser Patienten im MCP II bei 1,19 mm mit einer Standardabweichung von 0,18 mm und im MCP III bei 0,99 mm mit einer Standardabweichung von 0,32 mm (siehe Abb. 11 und Abb. 12). Mittels des Wilcoxon-Tests wurden die Knorpeldicken der Verlaufskontrolle mit ihren Dicken zum Zeitpunkt der ersten Messung verglichen. Der Wilcoxon-Test ergab Signifikanzwerte für das MCP II von 0,968 und für das MCP III von 0,271. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigte sich daher keine signifikante Veränderung der Knorpeldicken der RA-Patienten im Verlauf.



**Abb. 11:** Boxplots der Gelenkspaltweite als Äquivalent der **Knorpeldicke** der MCP II zum Zeitpunkt der ersten Messung und der Verlaufskontrolle: mittels des Wilcoxon-Tests zeigte sich keine signifikante Veränderung der Gelenkspaltweite



**Abb. 12:** Boxplots der Gelenkspaltweite als Äquivalent der **Knorpeldicke** der MCP III zum Zeitpunkt der ersten Messung und der Verlaufskontrolle: mittels des Wilcoxon-Tests zeigte sich keine signifikante Veränderung der Gelenkspaltweite

#### 4.2.3 Anzahl der gemessenen Pixel im Verlauf

Die Größe der ROIs der proximalen Phalangen ergab im MCP II einen Mittelwert von 90 Pixeln mit einer Standardabweichung von 22 Pixeln und im MCP III einen Mittelwert von 85 Pixeln mit einer Standardabweichung von 16 Pixeln. Zum Zeitpunkt der ersten Messung lag der Mittelwert der Größe dieser ROIs im MCP II bei 90 Pixeln mit einer Standardabweichung von 18 Pixeln und im MCP III bei 80 Pixeln mit einer Standardabweichung von 21 Pixeln. Der Vergleich der ROI-Größen der Verlaufskontrolle mit ihrem Wert der ersten Messung erfolgte durch den Wilcoxon-Test und ergab Signifikanzwerte für das MCP II von 0,861 und für das MCP III von 0,925. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 lag kein signifikanter Unterschied in der Größe der gemessenen ROIs der beiden Knorpelareale im Verlauf vor.

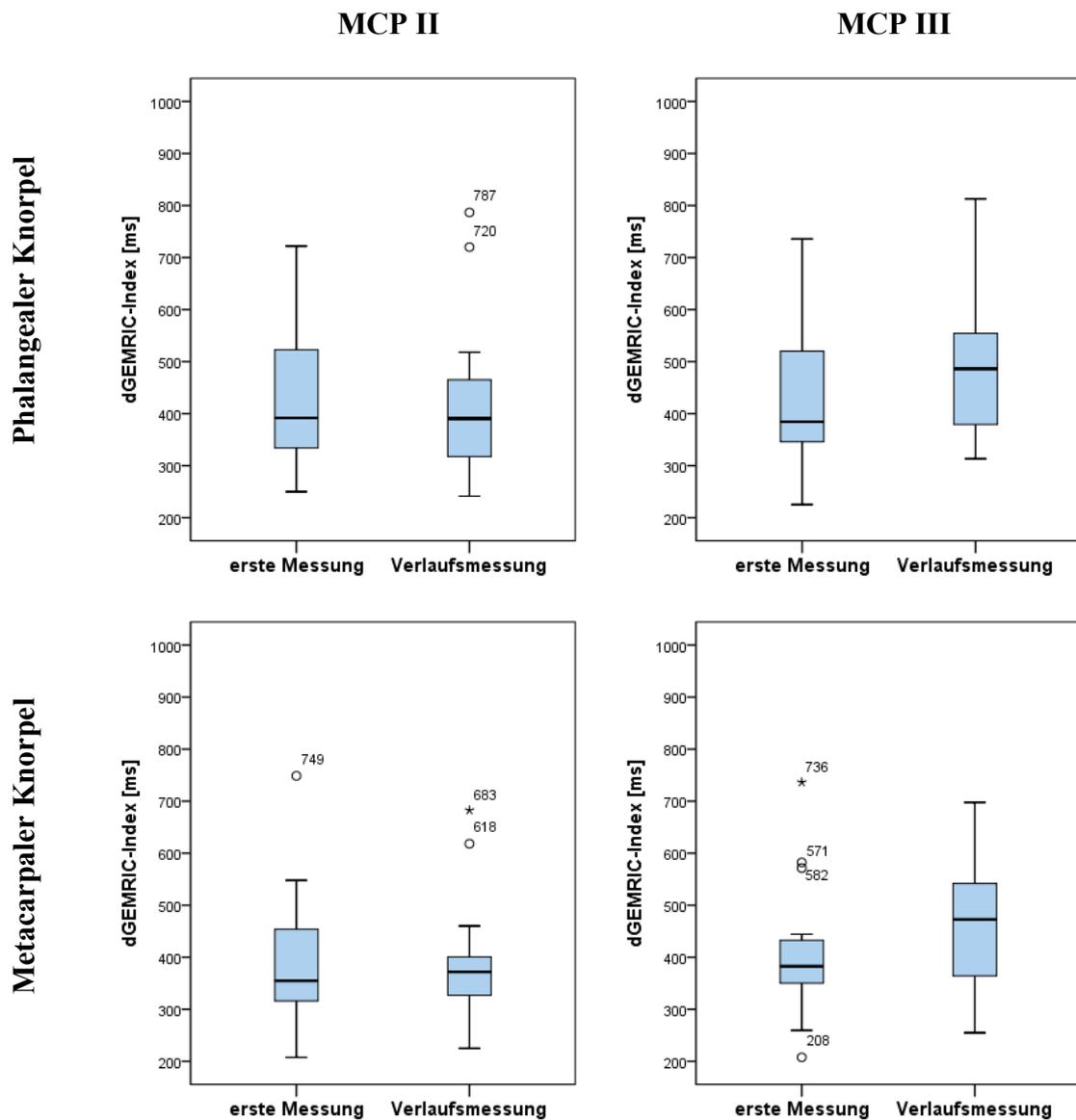
Für die ROIs der metacarpalen Knorpelareale ließ sich ein Mittelwert im MCP II von 180 Pixeln mit einer Standardabweichung von 30 Pixeln und im MCP III von 172 Pixeln mit einer Standardabweichung von 32 Pixeln ermitteln. Im therapienaiven Zustand lag der Mittelwert dieser ROI-Größen im MCP II bei 191 Pixeln mit einer Standardab-

weichung von 43 Pixeln und im MCP III bei 173 Pixeln mit einer Standardabweichung von 53 Pixeln. Der Wilcoxon-Test ergab für den Vergleich dieser ROI-Größen mit den entsprechenden Größen der therapienaiven Messungen einen Signifikanzwert von 0,379 für das MCP II und 0,463 für das MCP III. Es lag bei einem Signifikanzniveau von 0,05 daher kein signifikanter Größenunterschied der metacarpalen ROIs im Verlauf vor.

#### 4.2.4 dGEMRIC-Werte der einzelnen Knorpelareale im Verlauf

Die dGEMRIC-Werte der Knorpelareale der proximalen Phalangen hatte im Verlauf einen Mittelwert im MCP II von 423 ms mit einer Standardabweichung von 166 ms und im MCP III von 499 ms mit einer Standardabweichung von 145 ms. Bei der ersten Messung dieses Knorpels lag der dGEMRIC-Index dieser Patienten bei einem Mittelwert im MCP II von 434 ms mit einer Standardabweichung von 140 ms und im MCP III von 433 ms mit einer Standardabweichung von 150 ms (Abb. 13). Ein Vergleich dieser dGEMRIC-Indices mit dem Wilcoxon-Test errechnete einen Signifikanzwert für den phalangealen Knorpel das MCP II von 0,776 und das MCP III von 0,109 bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Der dGEMRIC-Wert der phalangealen Knorpelareale veränderte sich daher im Verlauf nicht signifikant.

In den metacarpalen Knorpelarealen der Verlaufsmessungen konnten dGEMRIC-Mittelwerte im MCP II von 392 ms bei einer Standardabweichung von 120 ms und im MCP III von 472 ms mit einer Standardabweichung von 130 ms ermittelt werden. Zum Zeitpunkt der ersten Messung ergab der metacarpale dGEMRIC-Index dieser Patienten einen Mittelwert im MCP II von 394 ms mit einer Standardabweichung von 134 ms und im MCP III von 410 ms mit einer Standardabweichung von 135 ms (Abb. 13). Der Wilcoxon-Test ergab im Vergleich der dGEMRIC-Werte der metacarpalen Knorpelareale im Verlauf Signifikanzwerte für das MCP II von 0,865 und das MCP III von 0,109. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 lag auch hier keine signifikante Veränderung der dGEMRIC-Werte der metacarpalen Knorpelareale des MCP II und III im Verlauf vor.

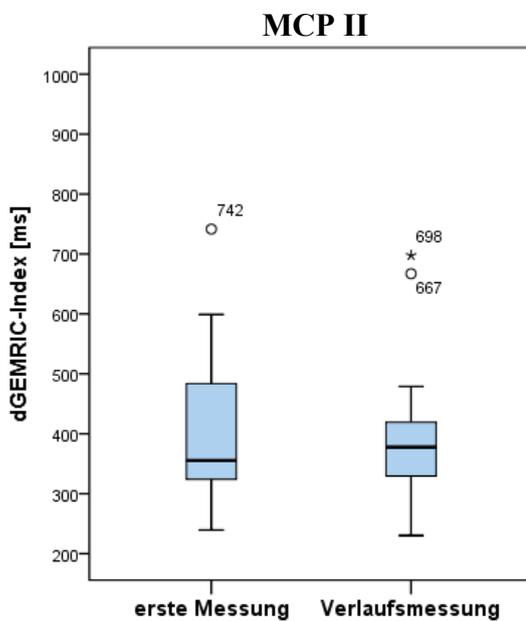


**Abb. 13:** Boxplots der dGEMRIC-Indices (in ms) der vier gemessenen Knorpelareale des Metacarpus und der proximalen Phalanx des MCP II und III jeweils zum Vergleich der Ergebnisse der frühen therapienaiven Messungen und der Verlaufsmessung unter Therapie nach etwa 6 Monaten. Es zeigt sich keine signifikante Veränderung der dGEMRIC-Indices unter Therapie.

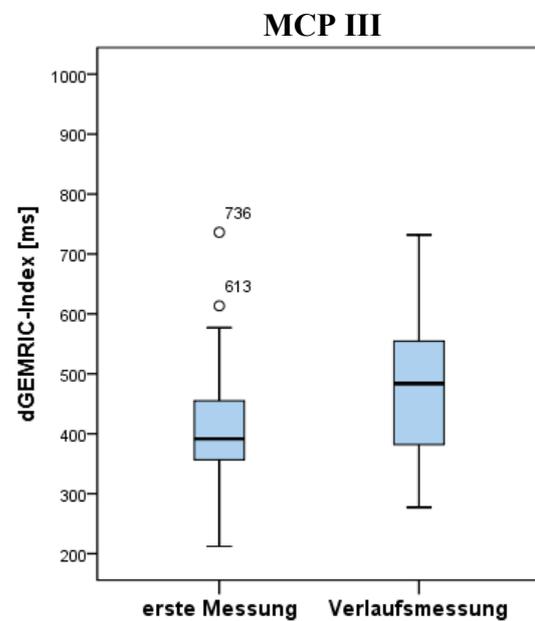
#### 4.2.5 Vergleich der $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte des MCP II und III und der gesamten Messung im Verlauf

Entsprechend der in 4.1.6  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte der MCP II und III und der gesamten Messung beschriebenen Formeln wurden auch die dGEMRIC-Werte der Verlaufskontrolle separat für die MCP II und III sowie für die gesamte Messung verrechnet. Die

Berechnung ergab für die  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices im Verlauf Mittelwerte im MCP II von 402 ms mit einer Standardabweichung von 131 ms und im MCP III von 481 ms mit einer Standardabweichung von 134 ms. Zum Zeitpunkt der ersten Messung betrugen die  $dGEMRIC$ -Mittelwerte dieser Patienten im MCP II 408 ms mit einer Standardabweichung von 136 ms und im MCP III 417 ms mit einer Standardabweichung von 138 ms (siehe Abb. 14 und Abb. 15). Ein Vergleich dieser  $dGEMRIC$ -Werte der ersten Messung mit ihren Verlaufswerten mittels des Wilcoxon-Tests ergab Signifikanzwerte für den  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Index des MCP II von 0,955 und des MCP III von 0,960. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigten die  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices des MCP II und III keinen signifikanten Unterschied im Verlauf.



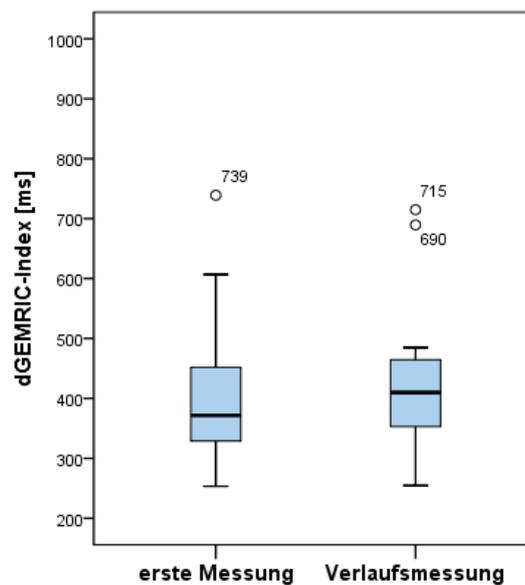
**Abb. 14:** Boxplots der aus dem phalangealen und metacarpalen Knorpelarealen berechneten  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices (in ms) des MCP II zum Zeitpunkt der ersten therapienaiven Messung und der Verlaufsmessung nach etwa 6 Monaten. Eine signifikante Veränderung des  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Wertes des MCP II unter Therapie ist nicht feststellbar.



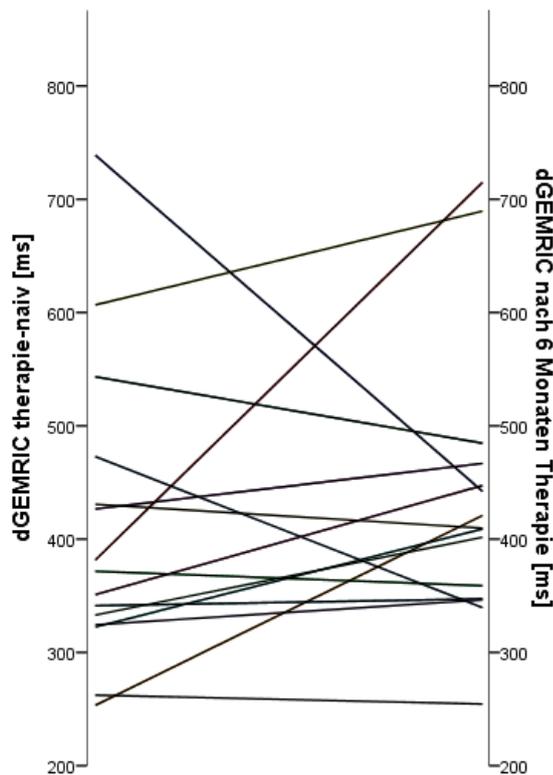
**Abb. 15:** Boxplots der aus dem phalangealen und metacarpalen Knorpelarealen berechneten  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices (in ms) des MCP III zum Zeitpunkt der ersten therapienaiven Messung und der Verlaufsmessung nach etwa 6 Monaten. Eine signifikante Veränderung des  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Wertes des MCP III unter Therapie ist nicht feststellbar.

Der Mittelwert der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte, der aus der Messung aller vier Knorpelareale jedes Patienten hervorgeht, betrug im Verlauf 436 ms mit einer Standardabweichung von 123 ms. Im therapienaiven Zustand lag der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Mittelwert dieser Patienten bei 410 ms mit einer Standardabweichung von 133 ms (siehe Abb. 16). Für den Vergleich der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte der ersten Messung mit ihren Verlaufswerten

ergab der Wilcoxon-Test einen Signifikanzwert von 0,307. Unter Annahme des Signifikanzniveaus von 0,05 lag keine signifikante Veränderung der dGEMRIC-Indices der gesamten Messung im Verlauf vor. Abb. 17 illustriert den Verlauf der einzelnen dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Werte als Liniendiagramm zwischen dem therapienaiven Wert und dem Messergebnis nach etwa 6 Monaten Therapie für jeden Patienten.



**Abb. 16:** Boxplots der dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Indices (in ms) berechnet aus den metacarpalen und phalangealen Knorpelarealen des MCP II und III bei früher therapienaiver RA und im Verlauf nach etwa 6 Monaten unter Therapie. Auch für die dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Indices beider MCP zeigt sich unter Therapie keine signifikante Veränderung.



**Abb. 17:** Verlauf der dGEMRIC-Werte (in ms) des MCP II und III insgesamt von 15 RA-Patienten jeweils als Linie zwischen den Messergebnissen im therapienaiven Zustand und im Verlauf nach 6 Monaten Therapie. Neben einzelnen stark ansteigenden und abfallenden dGEMRIC-Werten ist erkennbar, dass eine Vielzahl der Werte im Bereich zwischen 300 und 500 ms liegt und diese dort einen Verlauf mit nur leichtem Abfall und Anstieg zeigen, was einer geringen Veränderung der Werte über den Zeitraum der Messung entspricht. Statistisch wurde dies als nicht signifikante Änderung der dGEMRIC-Indices unter Therapie errechnet.

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der Verlaufsmessung zusammen:

			Therapie-naiv		Verlaufskontrolle		p
			n(MCP II)=15		n(MCP II)=15		
			n(MCP III)=15		n(MCP III)=15		
			Wert	SD	Wert	SD	
MCP II	dGEMRIC Phalanx	(ms)	434	140	423	156	0,776
	dGEMRIC Metacarpus	(ms)	394	134	392	120	0,865
	ROI Phalanx	(Pixel)	90	18	90	22	0,861
	ROI Metacarpus	(Pixel)	191	43	180	30	0,379
	Knorpeldicke	(mm)	1,19	0,18	1,19	0,26	0,968
MCP III	dGEMRIC Phalanx	(ms)	433	150	499	145	0,109
	dGEMRIC Metacarpus	(ms)	410	135	472	130	0,109
	ROI Phalanx	(Pixel)	80	21	85	16	0,925
	ROI Metacarpus	(Pixel)	173	53	172	32	0,463
	Knorpeldicke	(mm)	0,993	0,32	1,03	0,35	0,271
MCP II	dGEMRIC <sub>gesamt</sub>	(ms)	408	136	402	131	0,955
MCP III	dGEMRIC <sub>gesamt</sub>	(ms)	417	138	481	134	0,096
Gesamt dGEMRIC der Messung		(ms)	411	133	436	123	0,307

**Tabelle 3:** Vergleich der therapienaiven Werte und der Verlaufswerte der RA-Patienten: es sind die dGEMRIC-Indices (in ms) und die Größen der ROIs (*Regions of interest*; in Anzahl der Pixel) der einzelnen gemessenen Knorpelareale des Metacarpus und der proximalen Phalanx des MCP II und III angegeben. Aus den einzelnen dGEMRIC- und ROI-Werten wurden dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Werte für die MCP-Gelenke II und III sowie ein dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Index für beide Gelenke insgesamt berechnet. Die Knorpeldicke entspricht der Gelenkspaltweite (in mm). Es zeigt sich für alle Werte keine signifikante Änderung im Verlauf (p=Signifikanzwert). (SD=Standardabweichung)

## 4.3 Vergleich der Messungen der zweiten Verlaufskontrolle mit den vorhergehenden Messungen

### 4.3.1 Patientenkollektiv der zweiten Verlaufsmessung

Bei drei Patientinnen mit einem Altersdurchschnitt von 43 Jahren (mit einer Standardabweichung von 15,4 Jahren) konnten im Zeitraum von 4-7 Monate nach der ersten Verlaufskontrolle eine zweite Verlaufsmessung durchgeführt werden. Der Mann-Whitney-U-Test ergab bei einem Signifikanzniveau von 0,05 keinen signifikanten Unterschied der Altersverteilung der drei Patientinnen gegenüber der Kontrollgruppe (Signifikanzwert=0,296, Signifikanzniveau=0,05).

### 4.3.2 Vergleich der Knorpeldicke im zweiten Verlauf

Der Mittelwert der Knorpeldicke betrug bei den drei Patientinnen in der zweiten Verlaufsmessung im MCP II 1,13 mm mit einer Standardabweichung von 0,15 mm und im MCP III 1,03 mm mit einer Standardabweichung von 0,12 mm. Aus der therapienaiven Messung gingen Knorpeldicken für das MCP II von 1,07 mm mit einer Standardabweichung von 0,15 mm und das MCP III von 1,00 mm mit einer Standardabweichung von 0,10 mm hervor. Die erste Verlaufsmessung ergab Knorpeldicken für das MCP II von 1,13 mm mit einer Standardabweichung von 0,12 mm und das MCP III von 1,1 mm mit einer Standardabweichung von 0,17 mm.

Mittels des Wilcoxon-Tests konnte für den Vergleich der Knorpeldicken der zweiten Verlaufsmessung mit der therapienaiven Messung des MCP II ein Signifikanzwert von 0,157 und im Vergleich zur ersten Verlaufsmessung ein Signifikanzwert von 1,000 berechnet werden. Im Bereich des MCP III ergab der Wilcoxon-Test Signifikanzwerte für den Vergleich der Knorpeldicken der zweiten Verlaufsmessung zur therapienaiven Messung von 0,785 und der zweiten zur ersten Verlaufsmessung von 0,593. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigte sich daher keine signifikante Veränderung der Knorpeldicke der Patientinnen über den Zeitraum der gesamten Studie.

### 4.3.3 dGEMRIC-Indices einzelner Knorpelareale im zweiten Verlauf

Im zweiten Verlauf gelang bei den drei Patientinnen die dGEMRIC-Auswertung der identischen Knorpelareale der vorherigen Messungen. Für die Knorpelareale der proxi-

malen Phalangen wurden im MCP II ein dGEMRIC-Mittelwert von 396 ms mit einer Standardabweichung von 61 ms und im MCP III von 413 ms mit einer Standardabweichung von 67 ms berechnet. Ein Vergleich zu den vorherigen Messungen mittels des Wilcoxon-Tests ergab Signifikanzwerte für die dGEMRIC-Indices der proximalen Phalangen des MCP II zur therapienaiven Messung von 0,285 und zur ersten Verlaufsmessung von 0,109. Für das MCP III ergab der Wilcoxon-Test zur therapienaiven Messung Signifikanzwert von 0,593 und zur ersten Verlaufsmessung von 0,285. Im Bereich der Knorpelareale der proximalen Phalangen zeigte sich daher bei einem Signifikanzniveau von 0,05 keine signifikante Veränderung der dGEMRIC-Indices während der gesamten Messung.

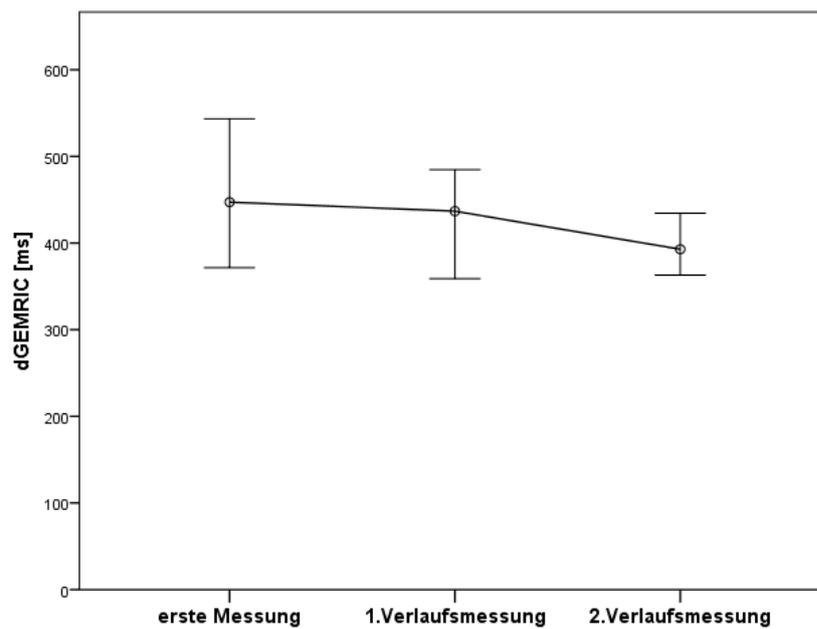
Die dGEMRIC-Werte der metacarpalen Knorpelareale betragen in der zweiten Verlaufskontrolle im Mittel im MCP II 379 ms mit einer Standardabweichung von 42 ms und im MCP III 404 ms mit einer Standardabweichung von 113 ms. Der Wilcoxon-Test errechnete Signifikanzwerte für die Vergleiche der dGEMRIC-Werte des metacarpalen Knorpelareals des MCP II der therapienaiven Messung zur zweiten Verlaufskontrolle von 0,109 und der ersten Verlaufsmessung zur zweiten Verlaufskontrolle von 0,109. Die entsprechende Berechnung ergab für die dGEMRIC-Indices des MCP III einen Signifikanzwert von 0,109 für den Vergleich der zweiten Verlaufskontrolle zum therapienaiven Zeitpunkt und von 0,285 für den Vergleich der zweiten Verlaufsmessung zur ersten Verlaufskontrolle. Demnach war auch im Bereich der metacarpalen Knorpelareale (bei einem Signifikanzniveau von 0,05) keine signifikante Veränderung der dGEMRIC-Werte über den Zeitraum der Studie messbar.

#### 4.3.4 Vergleich der $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte des MCP II und III und der gesamten Messung im zweiten Verlauf

Die Mittelwerte der nach der Formel in 4.1.6  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte der MCP II und III und der gesamten Messung (S. 40) berechneten  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices betragen für die Knorpelareale des MCP II 385 ms mit einer Standardabweichung von 48 ms und des MCP III 407 ms mit einer Standardabweichung von 97 ms. Im therapienaiven Zustand lagen die  $dGEMRIC_{gesamt}$  Mittelwerte dieser Areale bei den drei Patientinnen im MCP II bei 448 ms mit einer Standardabweichung von 83 ms und im MCP III bei 448 ms mit einer Standardabweichung von 112 ms und in der ersten Verlaufskontrolle im MCP II

bei 421 ms mit einer Standardabweichung von 57 ms und im MCP III bei 454 ms mit einer Standardabweichung von 102 ms. Ein Vergleich der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte der zweiten Verlaufskontrolle zu den Werten der ersten Messung ergab mittels des Wilcoxon-Tests für das MCP II und das MCP III jeweils einen Signifikanzwert von 0,109. Der Wilcoxon-Test ergab für den Vergleich der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices der zweiten zur ersten Verlaufsmessung Signifikanzwerte für das MCP II von 0,109 und für das MCP III von 0,285. Es zeigte sich demnach keine signifikante Veränderung der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices der MCP II und III über den gesamten Verlauf der Studie (Signifikanzniveau=0,05).

Für den  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Index, der aus der Messung aller vier Knorpelareale berechnet wurde, ergab sich in der zweiten Verlaufsmessung ein Mittelwert von 393 ms mit einer Standardabweichung von 37 ms. Der Mittelwert der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte der drei Patientinnen lag zum therapienaiven Zustand bei 447 ms mit einer Standardabweichung von 88 ms und bei der ersten Verlaufsmessung bei 437 ms mit einer Standardabweichung von 68 ms (Abb. 18:  $dGEMRIC$ -Indices (in ms) von drei Patientinnen über den Zeitraum von etwa einem Jahr. Erkennbar ist eine leichte aber nicht signifikante Abnahme der  $dGEMRIC$ -Werte über den Zeitraum der gesamten Studie.). Der Wilcoxon-Test ergab für den Vergleich der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices der zweiten Verlaufskontrolle mit der ersten Messung Signifikanzwert von 0,109 und für den Vergleich der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Werte der zweiten zur ersten Verlaufsmessung einen Signifikanzwert von 0,285. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 war keine signifikante Veränderung der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices über den Zeitraum der gesamten Studie nachweisbar.



**Abb. 18:** dGEMRIC-Indices (in ms) von drei Patientinnen über den Zeitraum von etwa einem Jahr. Erkennbar ist eine leichte aber nicht signifikante Abnahme der dGEMRIC-Werte über den Zeitraum der gesamten Studie.

Tabelle 4 und Tabelle 5 auf den nächsten beiden Seiten fassen die Ergebnisse der zweiten Verlaufsmessung im Vergleich zu den vorherigen Messergebnissen zusammen:

			Therapie-naiv		2. Verlaufskontrolle		p
			n(MCP II)=3 n(MCP III)=3		n(MCP II)=3 n(MCP III)=3		
			Wert	SD	Wert	SD	
MCP II	dGEMRIC Phalanx	(ms)	467	97	396	61	0,593
	dGEMRIC Metacarpus	(ms)	438	78	379	42	0,109
	Knorpeldicke	(mm)	1,07	0,15	1,13	0,15	0,785
MCP III	dGEMRIC Phalanx	(ms)	434	118	413	67	0,285
	dGEMRIC Metacarpus	(ms)	454	113	404	113	0,109
	Knorpeldicke	(mm)	1,00	0,10	1,03	0,12	0,157
MCP II	dGEMRIC <sub>gesamt</sub>	(ms)	448	83	385	48	0,109
MCP III	dGEMRIC <sub>gesamt</sub>	(ms)	448	112	407	97	0,109
dGEMRIC MCP II u. III insges.		(ms)	448	88	393	37	0,109

**Tabelle 4:** Vergleich der Messergebnisse der Untersuchungen im therapienaiven Zustand und der zweiten Verlaufsmessung nach etwa einem Jahr bei 3 RA-Patienten: es sind die dGEMRIC-Indices (in ms) der einzelnen gemessenen Knorpelareale des Metacarpus und der proximalen Phalanx des MCP II und III angegeben. Aus den einzelnen dGEMRIC-Werte und der Pixel-Anzahl der gemessenen ROIs wurden dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Werte für die MCP-Gelenke II und III sowie ein dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Index für beide Gelenke insgesamt berechnet. Die Knorpeldicke entspricht der Gelenkspaltweite (in mm). Es zeigt sich für alle Werte keine signifikante Änderung im Verlauf (p=Signifikanzwert). (SD=Standardabweichung; ROI=*Region of interest*)

			1. Verlaufskontrolle		2. Verlaufskontrolle		p
			n(MCP II)=3 n(MCP III)=3		n(MCP II)=3 n(MCP III)=3		
			Wert	SD	Wert	SD	
MCP II	dGEMRIC Phalanx	(ms)	459	64	396	61	0,109
	dGEMRIC Metacarpus	(ms)	404	54	379	42	0,109
	Knorpeldicke	(mm)	1,13	0,12	1,13	0,15	1,000
MCP III	dGEMRIC Phalanx	(ms)	462	100	413	67	0,285
	dGEMRIC Metacarpus	(ms)	452	105	404	113	0,285
	Knorpeldicke	(mm)	1,13	0,12	1,03	0,12	0,593
MCP II	dGEMRIC <sub>gesamt</sub>	(ms)	421	57	385	48	0,109
MCP III	dGEMRIC <sub>gesamt</sub>	(ms)	437	102	407	97	0,285
dGEMRIC MCP II u. III insges.		(ms)	437	68	393	37	0,285

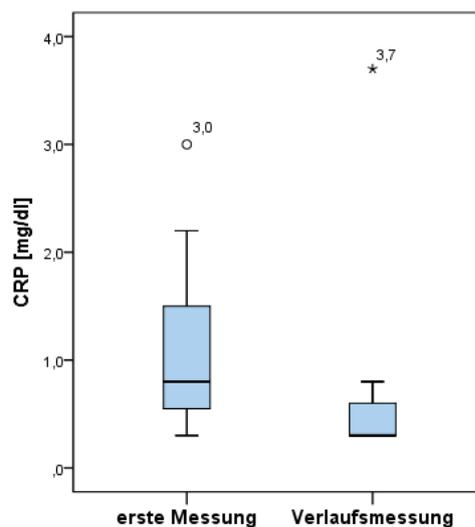
**Tabelle 5:** Vergleich der Mittelwerte der ersten und zweiten Verlaufskontrolle von drei RA-Patienten im Abstand von etwa 6 Monaten: es sind die dGEMRIC-Indices (in ms) der einzelnen gemessenen Knorpelareale des Metacarpus und der proximalen Phalanx des MCP II und III angegeben. Aus den einzelnen dGEMRIC-Werte und der Pixel-Anzahl der gemessenen ROIs wurden dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Werte für die MCP-Gelenke II und III sowie ein dGEMRIC<sub>gesamt</sub>-Index für beide Gelenke insgesamt berechnet. Die Knorpeldicke entspricht der Gelenkspaltweite (in mm). Es zeigt sich für alle Werte keine signifikante Änderung im Verlauf (p=Signifikanzwert). (SD=Standardabweichung; ROI=Region of interest)

## 4.4 Vergleich der klinischen und serologischen Werte mit den frühen dGEMRIC-Indices und im Verlauf

### 4.4.1 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) wurde im Rahmen der klinisch-rheumatologischen Routineuntersuchung miterfasst. Für den Zeitpunkt der ersten Messung lagen die CRP-Werte für 27 frühe RA-Patienten vor. Der Mittelwert des CRP betrug bei diesen Patienten 1,30 mg/dl mit einer Standardabweichung von 1,25 mg/dl. Die Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen den  $dGEMRIC_{gesamt}$ - und CRP-Werten ergab einen Koeffizienten von  $r=0,017$  und einen Signifikanzwert von 0,932. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 lag demnach keine Korrelation zwischen dem CRP- und dGEMRIC-Werten der RA-Patienten im therapienaiven Zustand vor.

Bei 12 der 15 Patienten der ersten Verlaufskontrolle konnte das CRP bestimmt werden. Der CRP-Mittelwert lag hier bei 0,68 mg/dl mit einer Standardabweichung von 0,96 mg/dl. Im therapienaiven Zustand betrug der CRP-Mittelwert dieser Patienten 1,12 mg/dl mit einer Standardabweichung von 0,83 mg/dl (siehe Abb. 19). Der Wilcoxon-Test ergab für den Vergleich der CRP-Werte im Verlauf einen Signifikanzwert von 0,126. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigte sich keine signifikante Veränderung des CRP unter Therapie. Dieses Ergebnis wurde durch das Messergebnis einer Patientin beeinflusst, deren CRP-Wert mit 3,7 mg/dl als Ausreißer in Abb. 19 im Rahmen der Verlaufsmessung erkennbar ist. Nach Ausschluss dieses Ausreißers aus der statistischen Auswertung wurde ein Mittelwert von 0,41 mg/dl mit einer Standardabweichung von 0,18 mg/dl errechnet. Der Wilcoxon-Test ergab unter diesen Bedingungen einen Signifikanzwert von 0,024 entsprechend einer signifikanten Abnahme der CRP-Werte im Verlauf (Signifikanzniveau von 0,05). Für den Vergleich der CRP- und dGEMRIC-Werte der ersten Verlaufskontrolle konnte ein Pearson-Koeffizient von  $r=-0,161$  und ein Signifikanzwert von 0,618 bei einem Signifikanzniveau von 0,05 berechnet werden. Auch zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle war daher keine Korrelation zwischen den  $dGEMRIC_{gesamt}$ - und CRP-Werten nachweisbar.



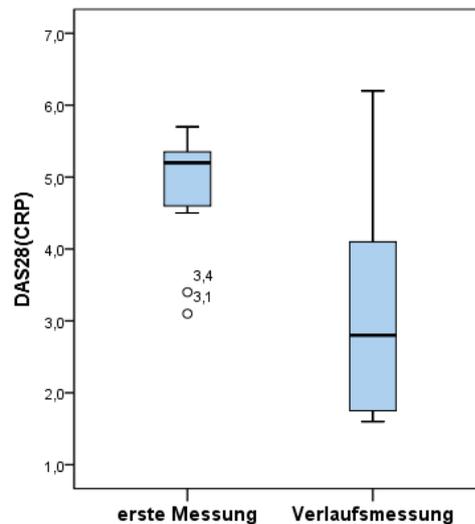
**Abb. 19:** CRP-Werte von 12 Patienten im therapienaiven Zustand und nach etwa 6 Monaten zum Zeitpunkt der dGEMRIC-Verlaufsmessung. Eine signifikante Abnahme der CRP-Serumkonzentration ergibt sich nach Herausnahme des Ausreißer-Wertes der Verlaufsmessung von 3,7 mg/dl aus der statistischen Auswertung.

#### 4.4.2 DAS28 (CRP)

Bei 26 der 28 RA-Patienten lagen die Werte des *Disease Activity Score 28 (CRP)* im therapienaiven Zustand vor. Für diese ergab sich ein Mittelwert von 4,5 mit einer Standardabweichung von 1,2. Der Spearman-Korrelationskoeffizient von  $r=-0,277$  mit einem Signifikanzwert von 0,097 ergab bei einem Signifikanzniveau von 0,05 keine signifikante Korrelation der  $dGEMRIC_{gesamt}$ - mit den DAS28(CRP)-Werten der unbehandelten RA-Patient.

Im Rahmen der ersten Verlaufskontrolle wurde der DAS28(CRP) bei 11 Patienten mit einem Mittelwert von 3,2 mit einer Standardabweichung von 1,6 bestimmt. Im therapienaiven Zustand betrug der DAS28(CRP)-Mittelwert bei diesen Patienten 4,9 mit einer Standardabweichung von 0,9 (Abb. 20). Ein Vergleich der Werte mittels des Wilcoxon-Tests ergab einen Signifikanzwert von 0,021. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigte sich demnach eine signifikant niedrigere Krankheitsaktivität der RA-Patienten unter Therapie zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle. Für die Beschreibung des Zusammenhangs des DAS28(CRP)- und des  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Verlaufswertes wurde ein Spearman-Korrelationskoeffizienten von  $r=-0,137$  mit einem Signifikanzwert von 0,689 ermittelt. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 lag daher keine signifikante

Korrelation der  $dGEMRIC_{gesamt}$ - mit den DAS28(CRP)-Werten der ersten Verlaufsmessung vor.

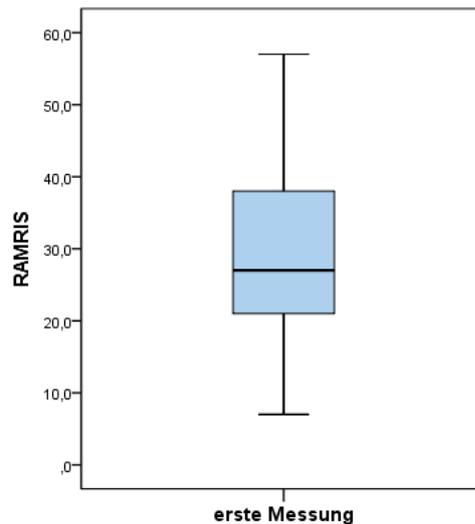


**Abb. 20:** DAS28(CRP)-Werte von 11 Patienten im therapienaiven Zustand und zum Zeitpunkt der ersten Verlaufsmessung nach etwa 6 Monaten: Unter Therapie weist der DAS28(CRP) bei diesen Patienten bei der ersten Verlaufsmessung einen signifikant niedrigeren Wert gegenüber der Untersuchung im therapienaiven Zustand auf.

## 4.5 Vergleich der RAMRIS Auswertungen mit den dGEMRIC Messungen

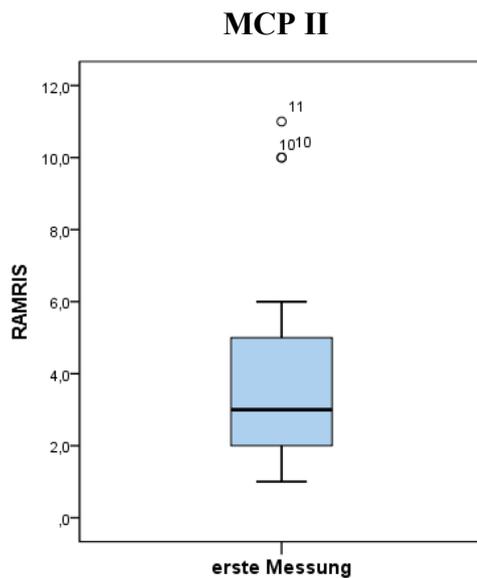
### 4.5.1 RAMRIS und dGEMRIC Untersuchungen im therapienaiven Zustand

Der RAMRIS diente als standardisiertes Verfahren, um die mittels MRT bereits erkennbaren Krankheitsaktivität der RA hinsichtlich Ödem, Erosion und Synovialitis zu objektivieren und mit den dGEMRIC-Indices in Bezug zu setzen (siehe auch 3.5 RAMRIS S. 27). Die RAMRIS Auswertung der gesamten Hand, an der schließlich die dGEMRIC-Messungen durchgeführt wurden, konnte bei 23 der 28 RA Patienten im therapienaiven Zustand erfolgreich durchgeführt werden. Die RAMRIS Werte der gesamten Hand betragen hier im Mittel 29,2 mit einer Standardabweichung von 13,8 (Abb. 21). Die statistische Auswertung hinsichtlich einer Korrelation zwischen den  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices und den RAMRIS-Werten der gesamten Hand ergab einen Spearman-Korrelationskoeffizienten von -0,039 und einen Signifikanzwert von 0,859. Somit war keine signifikante Korrelation der  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices und der RAMRIS-Werte der gesamten Hand bei einem Signifikanzniveau von 0,05 feststellbar.

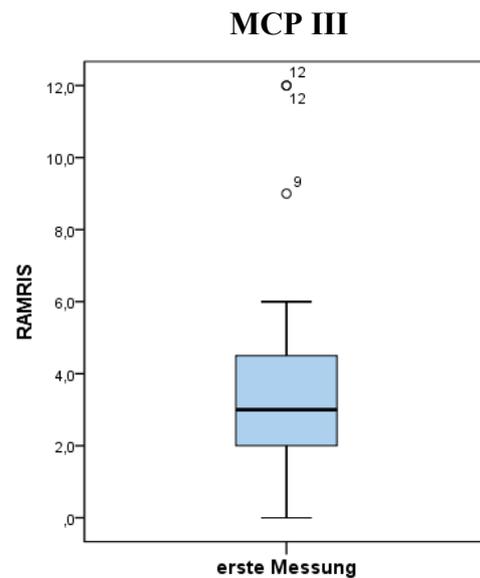


**Abb. 21:** Boxplot der RAMRIS-Werte von 23 Patienten im therapienaiven Zustand

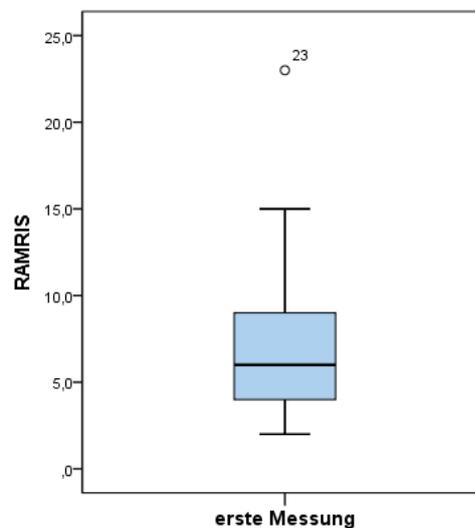
Die im Rahmen der RAMRIS Auswertung für jedes MCP Gelenk erhobenen Werte bezüglich Ödem, Erosion und Synovialitis ermöglichten eine selektive statistische Untersuchung des MCP II und III mit den dort gemessenen dGEMRIC-Indices. Der RAMRIS konnte bei allen 28 Patienten im Bereich des MCP II und III erhoben werden. Für das MCP II ergab sich ein Mittelwert von 3,8 mit einer Standardabweichung von 2,7 (Abb. 22) und für das MCP III ein Mittelwert von 3,5 mit einer Standardabweichung von 3,1 (Abb. 23). Der RAMRIS-Wert der MCP II und III insgesamt betrug 7,3 mit einer Standardabweichung von 4,6 (Abb. 24). Die statistische Auswertung hinsichtlich der gesamt RAMRIS-Werte des MCP II und III mit den jeweils dort gemessenen dGEMRIC-Indices ergab für das MCP II einen Spearman-Korrelationskoeffizienten von -0,339 und einem Signifikanzwert von 0,078, für das MCP III einen Spearman-Korrelationskoeffizienten von -0,423 und einem Signifikanzwert von 0,028 und für beide MCP-Gelenke zusammen mit den  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices beider Gelenke einen Spearman-Korrelationskoeffizienten von -0,454 und einem Signifikanzwert von 0,015. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 war daher eine signifikante negative Korrelation der RAMRIS- und dGEMRIC-Werte des MCP III und der MCP II und III insgesamt mit den  $dGEMRIC_{gesamt}$ -Indices im therapienaiven Zustand nachweisbar.



**Abb. 22:** RAMRIS-Werte des MCP II von 28 Patienten zum Zeitpunkt der ersten Messung im therapienaiven Zustand



**Abb. 23:** RAMRIS-Werte des MCP III von 28 Patienten zum Zeitpunkt der ersten Messung im therapienaiven Zustand



**Abb. 24:** RAMRIS-Werte der MCP II und III zusammen aller 28 RA-Patienten im therapienaiven Zustand

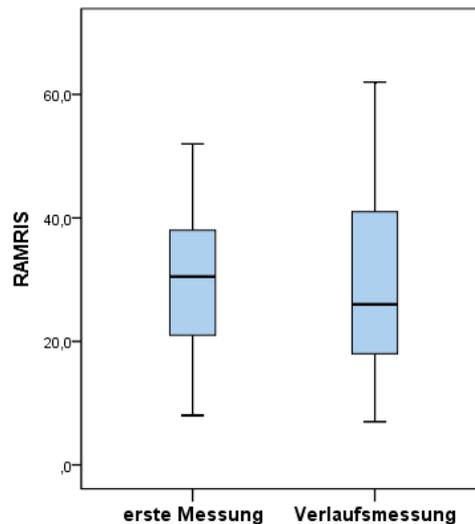
Die Korrelationsuntersuchungen nach Spearman auf mögliche Korrelationen zwischen den einzelnen RAMRIS-Werten für Ödem, Erosion und Synovialitis des MCP II und III und den dort gemessenen dGEMRIC-Indices ergab nur eine signifikante negative Korrelation der Synovialitis mit den dGEMRIC-Indices des MCP III zum therapienaiven Zeitpunkt. Die hierfür errechneten Korrelationskoeffizienten und Signifikanzwerte sind Tabelle 6 zu entnehmen.

		Mittelwert	SD	Spearman Korrelationskoeffizient	Signifikanzwert
MCP II	dGEMRIC und Synovialitis	2,3	0,8	-0,334	0,083
	dGEMRIC und Erosion			-0,282	0,146
	dGEMRIC und Ödem			-0,206	0,293
MCP III	dGEMRIC und Synovialitis	1,9	1,0	-0,493	0,009*
	dGEMRIC und Erosion			-0,182	0,364
	dGEMRIC und Ödem			-0,195	0,329

**Tabelle 6: Spearman-Korrelationskoeffizienten und Signifikanzwerte der Korrelation der einzelnen RAMRIS-Aspekte Synovialitis, Erosion und Ödem zu den jeweiligen dGEMRIC-Werten des MCP II und III.** Nur im Zusammenhang der Synovialitis zu den dGEMRIC-Indices des MCP III zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zum therapienaiven Zeitpunkt. Angegeben sind außerdem der RAMRIS-Mittelwert der Synovialitis des entsprechenden Gelenkes und die Standardabweichung (SD) von diesem.

#### 4.5.2 RAMRIS-Werte im Verlauf

Bei 14 der 15 Patienten der Verlaufskontrolle konnte ein RAMRIS-Wert für die gesamte Hand ermittelt werden. Der Mittelwert lag hierfür bei 29,00 mit einer Standardabweichung von 15,29. Im therapienaiven Zustand betrug der Mittelwert bei diesen Patienten 29,86 mit einer Standardabweichung von 13,42 (Abb. 25). Der Wilcoxon-Test ergab für den Vergleich zu den RAMRIS-Werten der gesamten Hand im therapienaiven Zustand einen Signifikanzwert von 0,311. Somit war keine signifikante Veränderung der RAMRIS-Werte zum Zeitpunkt der ersten Verlaufsmessung gegenüber den Werten im therapienaiven Zustand nachweisbar.



**Abb. 25: RAMRIS-Werte der gesamten Hand** von 14 Patienten im therapienaiven Zustand und im Verlauf nach etwa 6 Monaten. Eine signifikante Veränderung ist nicht feststellbar.

Für die MCP II und III konnten bei allen 15 Patienten der ersten Verlaufskontrolle eine RAMRIS-Auswertung vorgenommen werden. Der RAMRIS-Mittelwert lag im MCP II bei 3,13 mit einer Standardabweichung von 2,56 und des MCP III bei 3,40 mit einer Standardabweichung von 3,76. Der Mittelwert der MCP II und III insgesamt betrug 6,53 mit einer Standardabweichung von 4,19. Zum Zeitpunkt der ersten Messung betrug der RAMRIS-Mittelwert des MCP II 3,80 mit einer Standardabweichung von 2,83, des MCP III 3,33 mit einer Standardabweichung von 2,99 und beider Gelenke 7,13 mit einer Standardabweichung von 3,58. Mittels des Wilcoxon-Tests wurden die RAMRIS-Verlaufswerte hinsichtlich signifikanter Veränderungen untersucht. Es wurde ein Signifikanzwert errechnet von 0,021 für das MCP II, von 0,926 für das MCP III und von 0,234 für das MCP II und III insgesamt. Zwar zeigte sich im MCP II eine signifikante Veränderung der RAMRIS-Werte im Verlauf, nicht jedoch im MCP III und in beiden Gelenkbereichen insgesamt.

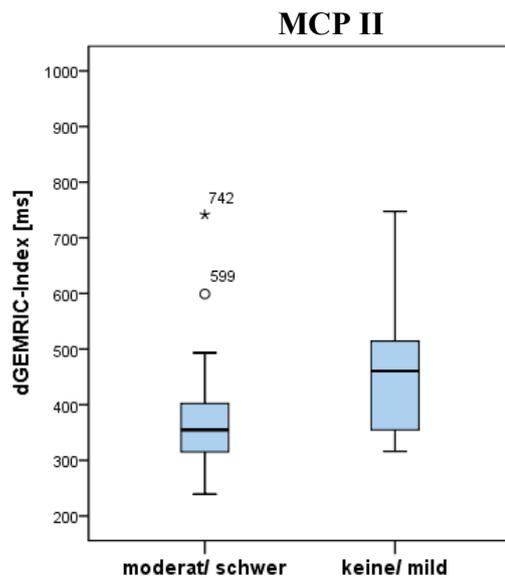
#### 4.5.3 Zusammenhang der dGEMRIC-Indices und des RAMRIS-Wertes für Synovialitis im MCP II und III

Zur Untersuchung des Zusammenhangs der Synovialitis mit einer Erniedrigung der dGEMRIC-Indices wurden die dGEMRIC-Messwert entsprechend des RAMRIS-Wertes für Synovialitis in zwei Gruppen eingeteilt und anschließend miteinander ver-

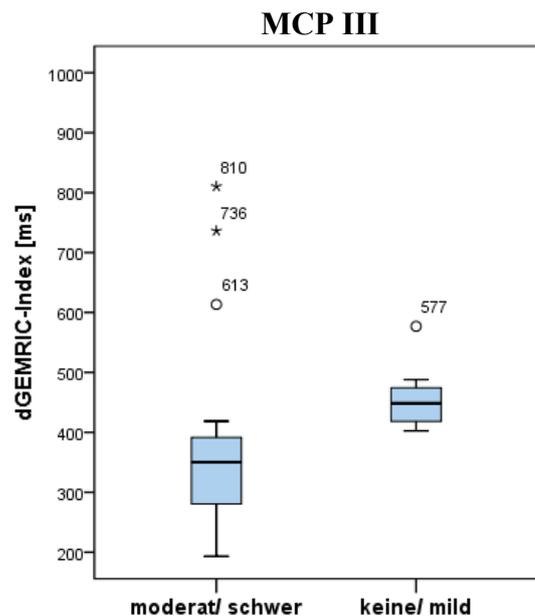
glichen. Die eine Gruppe umfasste die dGEMRIC-Werte der Gelenke, die keine oder nur eine milde Synovialitis aufwiesen (entsprechend eines RAMRIS-Wertes von 0 und 1). Die andere Gruppe beinhaltete die dGEMRIC-Indices der Gelenke, die Kontrastmittel gemäß einer moderaten oder schweren Synovialitis (RAMRIS-Wert 2 und 3) anreicherten.

Im MCP II wiesen 23 der 28 Patienten im therapienaiven Zustand eine moderate bis schwere Synovialitis auf (siehe Beispiel Abb. 30). Es ergab sich hier ein dGEMRIC-Mittelwert von 381 ms mit einer Standardabweichung von 113 ms. Fünf Patienten hatten keine oder nur eine milde Synovialitis im Bereich des MCP II. Der dGEMRIC-Mittelwert betrug hier 479 ms mit einer Standardabweichung von 127 ms (Abb. 26). Der Mann-Whitney-U-Test ergab bei einem Signifikanzwert von 0,154 keinen signifikanten Unterscheid der dGEMRIC-Indices der beiden Gruppen (Signifikanzniveau=0,05).

Im MCP III hatten 18 der 27 gemessenen Gelenke eine moderate oder schwere Synovialitis. Der dGEMRIC-Mittelwert dieser Gelenke betrug 384 ms mit einer Standardabweichung von 170 ms. Die weiteren 9 MCP III Gelenke mit keiner oder einer milden Synovialitis hatten einen dGEMRIC-Mittelwert von 458 ms mit einer Standardabweichung von 54 ms (Abb. 27). Hier ergab der Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Unterscheid der beiden Gruppen bei einem Signifikanzwert von 0,007 (Signifikanzniveau=0,05).



**Abb. 26: dGEMRIC-Indices der MCP II** aller 28 RA-Patienten im **therapienaiven** Zustand eingeteilt in die Gruppen „moderate oder schwere“ und „keine oder milde“ Synovialitis.

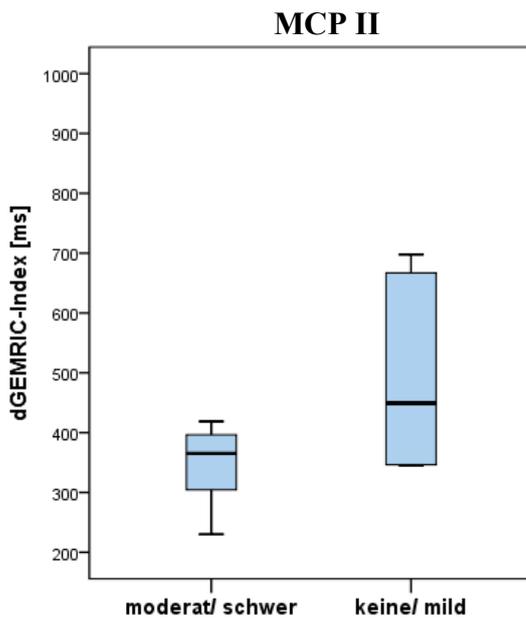


**Abb. 27: dGEMRIC-Indices der 27 MCP III** im **therapienaiven** Zustand eingeteilt in die Gruppen „moderate oder schwere“ und „keine oder milde“ Synovialitis. Gelenke mit einer moderaten oder schweren Synovialitis haben signifikant niedrigere dGEMRIC-Indices als die mit einer milden oder ohne Synovialitis.

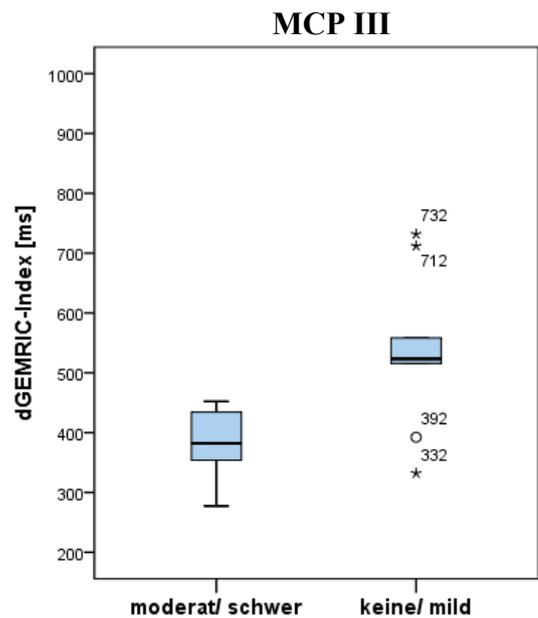
Methodisch identisch wurde für die dGEMRIC-Indices der ersten Verlaufsmessung verfahren: Bei 9 der 15 im Verlauf gemessenen MCP II Gelenke war eine moderate bis schwere Synovialitis erkennbar. Der dGEMRIC-Mittelwert dieser Gelenke betrug 342 ms mit einer Standardabweichung von 67 ms. Bei den restlichen 6 MCP II Gelenken, die keine oder nur eine milde Synovialitis aufwiesen, lag der dGEMRIC-Mittelwert bei 492 ms mit einer Standardabweichung von 156 ms (Abb. 28). Der Mann-Whitney-U-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei einem Signifikanzwert von 0,050 (Signifikanzniveau=0,05).

Im Bereich des MCP III nahmen 5 der 14 im Verlauf gemessenen Gelenke Kontrastmittel entsprechend einer moderaten oder schweren Synovialitis auf. Der dGEMRIC-Mittelwert dieser Gelenke betrug 380 ms mit einer Standardabweichung von 70 ms. Die weiteren 9 MCP III Gelenke ohne oder mit nur einer milden Synovialitis hatten einen dGEMRIC-Mittelwert von 538 ms mit einer Standardabweichung von 129 ms (Abb. 29). Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen Signifikanzwert von 0,029 entsprechend eines signifikanten Unterschiedes der dGEMRIC-Werte dieser beiden Gruppen (Signifikanzniveau=0,05).

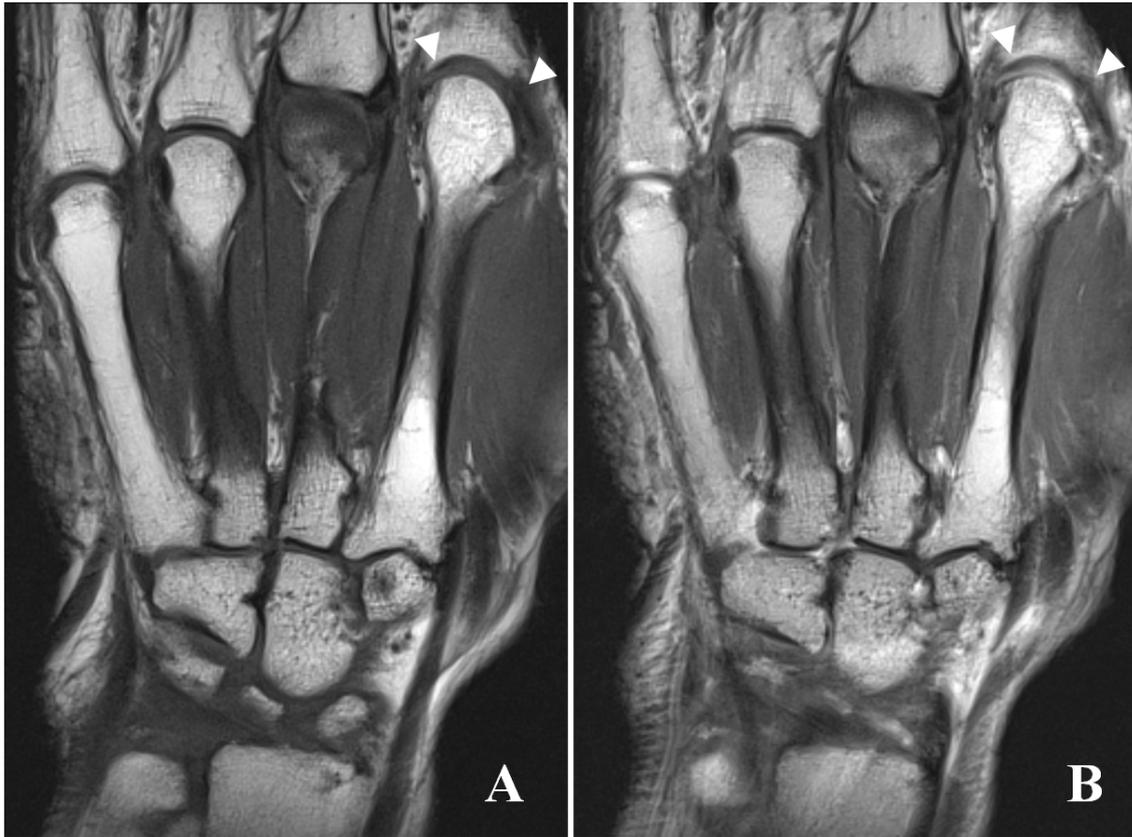
Ein Vergleich der RAMRIS-Ergebnisse der Synovialitis der MCP II und III im Verlauf mittels des Wilcoxon-Tests ergab für das MCP II einen Signifikanzwert von 0,013 und das MCP III einen Signifikanzwert von 0,033. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigt sich eine signifikante Verminderung der Synovialitis im MCP II und III im Verlauf der Studie. Abb. 30 zeigt ein repräsentatives Beispiel aus den Verlaufsmessungen, was den Bezug der dGEMRIC-Unterschiede mit einer im MRT erkennbaren Synovialitis veranschaulicht.



**Abb. 28:** dGEMRIC-Indices der MCP II aller 15 RA-Patienten der ersten Verlaufskontrolle eingeteilt in die Gruppen „moderate oder schwere“ und „keine oder milde“ Synovialitis. Die dGEMRIC-Indices der Gruppe moderat oder schwer sind signifikant niedriger als die der anderen Gruppe.



**Abb. 29:** dGEMRIC-Indices der 14 MCP III der ersten Verlaufsmessung eingeteilt in die Gruppen „moderate oder schwere“ und „keine oder milde“ Synovialitis. Gelenke mit einer moderaten oder schweren Synovialitis haben signifikant niedrigere dGEMRIC-Indices als die mit einer milden oder ohne Synovialitis.



**Abb. 30:** Repräsentative Koronare T1-Bilder ohne Kontrastmittel (KM) (A) und mit KM (B) einer RA-Patientin zum therapienaiven Zeitpunkt, an denen der *Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score* (RAMRIS) erhoben wurde. Im Bereich der Gelenkkapsel des Metacarpophalangealgelenks (MCP) II ist nach intravenöser KM-Gabe eine deutliche Aufnahme des KMs zuerkennen (▲), was einer moderaten Synovialitis eines RAMRIS-Grades 2 entspricht. Der dGEMRIC-Wert der Knorpel betrug hier 314 ms. Das MCP III weist hingegen keine KM-Anreicherung und somit keine erkennbare Synovialitis auf (RAMRIS-Grad 0). Die dGEMRIC-Messung ergab hier mit 520 ms einen deutlichen höheren Wert. Als weitere Erkrankungszeichen der RA, die in den RAMRIS einbezogen wurden, sind Erosionen und Ödeme der Basen der Os Metacarpale III und IV sowie des Os Trapezoideum und Os Capitatum erkennbar.

#### 4.5.4 RAMRIS-Einzelkriterien des MCP II und III im Verlauf

Um mögliche Veränderungen der einzelnen Subkriterien Erosion, Ödem und Synovialitis zu erfassen, die in ihrer Gesamtheit dennoch zu einem im Verlauf konstanten RAMRIS-Wert führen können, wurde eine selektive Auswertung der einzelnen Kriterien vorgenommen. Die statistischen Ergebnisse belaufen sich wie folgt und sind auch in Tabelle 7 zusammengefasst:

Im therapienaiven Zustand zeigte sich RAMRIS-Wert für das Kriterium Ödem von 0,60 (mit einer Standardabweichung von 1,59) im MCP II und von 0,20 (mit einer Standardabweichung von 0,78) im MCP III. In der Verlaufsmessung lagen diese Werte bei

0,27 (mit einer Standardabweichung von 0,70) im MCP II und bei 0,60 (mit einer Standardabweichung von 1,60) im MCP III. Mit Signifikanzwerten von 0,180 für das MCP II und 0,109 für das MCP III ergab der Wilcoxon-Test keine signifikante Veränderung der RAMRIS-Ödem-Werte im Verlauf der Studie (Signifikanzniveau=0,05).

Die RAMRIS-Mittelwerte für das Kriterium Erosion betragen in der ersten Messung im MCP II 0,80 (mit einer Standardabweichung von 1,32) und im MCP III 1,13 (mit einer Standardabweichung von 1,81). Im Verlauf war ein Erosions-Mittelwert im MCP II von 1,07 (mit einer Standardabweichung von 1,53) und im MCP III von 1,33 (mit einer Standardabweichung von 1,76) erkennbar. Der Wilcoxon-Test zeigte mit einem Signifikanzwert von 0,102 für das MCP II und von 0,083 für das MCP III keine signifikante Veränderung im Vergleich der RAMRIS-Werte für Erosion der ersten Messung und im Verlauf (Signifikanzniveau=0,05).

Das Kriterium Synovialitis wies im therapienaiven Zustand einen RAMRIS-Wert im Bereich des MCP II von 2,40 (mit einer Standardabweichung von 0,74) und im MCP III von 2,00 (mit einer Standardabweichung von 1,13). Zum Zeitpunkt der Verlaufsmessung waren Synovialitis-Mittelwerte von 1,80 (mit einer Standardabweichung von 0,78) im MCP II und 1,47 (mit einer Standardabweichung von 1,13) im MCP III feststellbar. Ein Vergleich der RAMRIS-Ergebnisse der Synovialitis der MCP II und III im Verlauf mittels des Wilcoxon-Tests ergab für das MCP II einen Signifikanzwert von 0,013 und für das MCP III einen Signifikanzwert von 0,033. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zeigte sich eine signifikante Verminderung der Synovialitis im MCP II und III im Verlauf der Studie.

		Erste Messung		1. Verlaufs- kontrolle		p
		n(MCP II)=15 n(MCP III)=15		n(MCP II)=15 n(MCP III)=15		
		Wert	SD	Wert	SD	
MCP II	RAMRIS-Ödem	0,60	1,59	0,27	0,70	0,180
	RAMRIS-Erosion	0,80	1,32	1,07	1,53	0,120
	RAMRIS-Synovialitis	2,40	0,74	1,80	0,78	0,013*
MCP III	RAMRIS-Ödem	0,20	0,78	0,60	1,60	0,109
	RAMRIS-Erosion	1,13	1,81	1,33	1,76	0,083
	RAMRIS-Synovialitis	2,00	1,13	1,47	1,13	0,033*

**Tabelle 7:** Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der **RAMRIS-Werte für die einzelnen untersuchten Krankheits-Kriterien der rheumatoiden Arthritis** Erosion, Ödem und Synovialitis im Bereich des MCP II und III im therapienaiven Zustand (erste Messung) und im Verlauf nach etwa 6 Monaten. Eine signifikante Verminderung der RAMRIS-Werte zeigt sich nur für das Kriterium der Synovialitis unter Therapie (p=Signifikanzwert des Wilcoxon-Test).

## 5 Diskussion

### 5.1 dGEMRIC im Vergleich zu anderen MRT-Verfahren

Die vorliegende Arbeit ist die erste zur dGEMRIC-Bildgebung der Fingergelenke bei früher, therapienaiver rheumatoider Arthritis. Neben der Untersuchung des Knorpels mittels dGEMRIC existieren noch weitere biochemische MRT-Verfahren, die potentiell für die Untersuchung der Knorpelzusammensetzung und -veränderung bei RA in Frage kommen könnten. Zu diesen Techniken zählen vor allem die T2, T2\*, T1-ρ-, gagCEST- und Natrium-Bildgebung.

#### 5.1.1 T2 Relaxometrie

T2 ist die MR Relaxationszeit, die die Interaktionen von Wassermolekülen untereinander und mit umgebenden Molekülen widerspiegelt. Zunehmende Wechselwirkung dieser Moleküle führen zu geringeren T2. Dementsprechend wird die T2 durch pathophysiologische Prozesse beeinflusst, die mit dem Knorpelstatus in Verbindung stehen. Die T2 gibt sensitiv Veränderungen der Hydratation - die nahezu äquivalent zur Kollagenkonzentration ist - und die Anordnung der Kollagenfibrillen im Knorpel wieder (15; 116). Variationen in der Signalintensität treten daher bedingt durch die Dichte und strukturelle Organisation der Kollagenmatrix auf. So kommt es durch die dichte und geordnete radiale Orientierung der Kollagenfibrillen im Bereich der Knochenoberfläche zu einer kurzen T2 Relaxationszeit, was eine geringe Signalintensität in T2 gewichteten Bildgebungen zu Folge hat. Mit zunehmender Annäherung an die Knorpel- und Gelenkoberfläche verlaufen die Kollagenfibrillen zunehmend schräger und ungeordneter; ein allmählicher Anstieg der T2 Relaxationszeit und ein dadurch bedingtes stärkeres Signal in T2-gewichteten Bildern sind das Resultat (15).

Ebenso, wie die Signalintensität in Abhängigkeit zum Abstand zur Knorpeloberfläche variiert, kommt es auch zu Differenzen durch die Position des gemessenen Knorpelbereichs im Gelenk und seiner Anordnung im magnetischen Feld. Auch hier variiert die Anordnung der Kollagenmatrix auf Grund der physiologischen Gewebearchitektur des Knorpels, die an jeder Stelle des Gelenkes anders ist. Sind die Kollagenfibrillen mit einem Winkel von 55° zum äußeren Magnetfeld angeordnet, tritt eine deutlich erhöhte Signalintensität auf. Der Knorpel erscheint dann gleichmäßiger und heller. Es entsteht

ein „*Magic-Angel-Artefakt*“ (66; 121). Die T2 ist durch Artefakte und hieraus resultierende T2-Differenzen, die nicht auf den konkreten Zustand des Knorpels zurückschließen lassen, anfällig für Messfehler, was eine Nutzung der T2 in der klinischen Routine erschwert und das Verfahren für die durchgeführten Untersuchungen disqualifiziert (15).

### 5.1.2 T2\*

Die T2\* Relaxation wird durch zeitlich konstante Inhomogenitäten des Magnetfeldes hervorgerufen, die durch den Magnetresonanztomographen und den Körper der zu untersuchenden Person verursacht werden. Es kommt zu einer zusätzlichen Dephasierung, die im Gegensatz zur T2 Messung nicht durch eine Rephasierung ausgeglichen wird, weswegen T2\* Messungen in der Regel kürzer als T2 Messungen sind (66). Die kürzere Messzeit ist der wesentliche Vorteil der T2\* gegenüber der T2 Bildgebung (116). Eine weitere Stärke der T2 wie auch der T2\* ist, dass für ihre Messung kein Kontrastmittel benötigt wird, das zu einer nephrogenen systemischen Fibrose bei Patienten mit Nierenerkrankung (34) oder in sehr seltenen Fällen auch zu allergischen Reaktionen führen kann (83).

Nachteilig führen die Inhomogenitäten im Magnetfeld zu einer erhöhten Anfälligkeit für Artefakte. Im Knorpelgewebe sind diese wie auch bei der T2 Relaxometrie zum einen durch die Knorpelstruktur, hauptsächlich jedoch durch die Gewebegrenzflächen zwischen Knorpel und Knochen bedingt (10; 66). T2\* Werte sind daher möglicherweise abhängig von der Knorpeldicke, was eine Bewertung der Knorpelqualität einschränkt (10). Messungen der Fingerknorpel bei gesunden Probanden und RA Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied in den T2\* Werten. T2\* Messungen haben daher nach bisherigen Kenntnissen einen niedrigen diagnostisch Wert für die Erkennung der rheumatoiden Arthritis (13).

### 5.1.3 T1rho

T1rho ( $T1\rho$ ) ist eine *Spin-Gitter* Relaxation bei der ein Radiofrequenz-Impuls zugeschaltet wird, nachdem die Magnetisierung in die Transversalebene ausgelenkt wurde. Der Radiofrequenz-Impuls führt dazu, dass die Magnetisierung bzw. der Spin in der Transversalebene fixiert wird, genannt „*spin-locked*“. Durch diese Fixierung kommt es weder zu einer T1 Relaxation entlang des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  noch zu einer T2

Relaxation. Die *Spins* relaxieren mit der Zeitkonstante  $T_{1\rho}$  entlang der Transversalebene, in der sie durch den Impuls fixiert sind, was als Signalabfall messbar ist und mittels einer Vielzahl an Messungen mit „*spin-lock*“ Impulsen unterschiedlicher Dauer berechnet wird (15; 58).

In Gelenkknorpelbereichen mit niedriger Proteoglykankonzentration wiesen  $T_{1\rho}$  Messungen größere Werte auf, als in Knorpelareale mit normaler Konzentration (23), und gaben dies mit einer größeren Sensitivität wieder als T2 Messungen (85). Spätere Studien zeigten jedoch, dass  $T_{1\rho}$  Relaxationszeiten zwar mit den Werten der T2 übereinstimmen, diese Werte allerdings weder mit den Ergebnissen einer T1 mit Gd-DTPA<sup>2-</sup> noch mit der histologischen Proteoglykanverteilung übereinstimmen (73).  $T_{1\rho}$  ebenso wie T2 Variationen können nicht völlig durch Unterschiede der Proteoglykankonzentration oder der Kollagenstruktur im Knorpel erklärt werden. Die Vielzahl der Faktoren, die die  $T_{1\rho}$  beeinflussen, macht es daher wohl unmöglich die genauen makromolekularen Ursachen zu identifizieren, die zu einer  $T_{1\rho}$  Veränderung führen (15; 58), weswegen auch dieses Verfahren nicht für die Untersuchungen verwendet wurde.

#### 5.1.4 Natrium

Die Natriumbildgebung ist das älteste Verfahren zur Darstellung des GAG Gehalts. Es beruht auf der Annahme, dass bewegliche Ionen sich in Abhängigkeit der Konzentration geladener Makromoleküle der extrazellulären Knorpelmatrix in der interstitiellen Flüssigkeit verteilen. Die Sulfat- und Carboxylreste der GAGs sind unter physiologischen Bedingungen negativ geladen und fast ausschließlich für die Gesamtladung des Knorpels verantwortlich. Auf Grund der negativen Ladung der GAGs kommt es zu einer Anreicherung der positiven Natriumionen in der interstitiellen Flüssigkeit, wodurch die Natriumkonzentration hier wesentlich höher als im angrenzenden Knochen und etwa doppelt so hoch wie in der umgebenden Gelenkflüssigkeit ist. Deswegen entspricht das Knorpelgewebe in der Natriumbildgebung dem Gewebe mit der höchsten Natriumkonzentration (15).

Kommt es bei einer Knorpeldestruktion zu einer Zerstörung der negativ geladenen GAG, so fällt in diesem Bereichen die Natriumkonzentration geringer aus als im gesunden, GAG-reichen Knorpel. Der Vorteil der Natrium MR Bildgebung ist, dass Natrium natürlich im Knorpel vorkommt und das Natrium Signal im Vergleich zum Hinter-

grundsignal groß ist. Nachteilig zeigt sich jedoch der hohe apparative Aufwand dieser Bildgebung. Da Natrium in sehr viel geringerer Konzentration als Protonen im Gewebe vorkommt, verbleibt ein wesentlich niedrigeres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (*Signal-to-Noise*, SNR) und daraus folgend eine niedrigere Auflösung als bei einer Protonen MR-Bildgebung (15; 84). Auf Grund des erhöhten apparativen Aufwands und der vergleichsweise schlechten Darstellung wurde dieses Verfahren im Rahmen der Studie nicht eingesetzt.

### 5.1.5 gagCEST

*Chemical exchange-dependant saturation transfer* (CEST) ist ein MRT Bildgebungsverfahren, das zunehmend an Bedeutung gewinnt. Zur Kontrastermittlung wird hierbei selektiv die Radiofrequenzstrahlung von austauschbaren gelösten Protonen durch zunehmende Sättigung des Wassersignals als Folge des chemischen Austausches ermittelt (48; 49). Bei diesem chemischen Austausch kommt es zu einem Magnetisierungstransfer. Die austauschbaren Protonen befinden sich an den GAGs des Knorpels sowohl als Hydroxyd- (OH) als auch als Amid- (NH) Gruppen. Die Spins dieser austauschbaren Protonen werden gesättigt und die Sättigung wird mittels chemischen und elektromagnetischen Austausches auf die Wasserprotonen transferiert. Es resultiert eine Kontrasterhöhung um den Faktor  $10^2$  bis  $10^6$  bezüglich der Konzentration dieser zu untersuchenden Moleküle. Da jede GAG-Einheit eine NH- und drei OH-Gruppen besitzt, kann die GAG-Konzentration im Knorpel mittels CEST bestimmt werden (gagCEST) (48; 62).

Die Vorteile der gagCEST sind, dass kein Kontrastmittel für die Messung des GAG-Gehaltes benötigt wird, da eine direkte Messung des GAG-Gehalts erfolgt. Zudem handelt es sich um ein MRT Protokoll, für das keine spezielle zusätzliche Hardware zum klinischen MRT hinzugezogen werden muss, sodass eine klinische Integrierung des Verfahrens potentiell möglich ist. Erste Vergleichsstudien zeigten ein tendenziell hohes Potential des Verfahrens hinsichtlich der nicht invasiven Messung des GAG-Gehalts (90). Zurzeit sind jedoch nur wenige Untersuchungen über die Bewertung des menschlichen Gewebes in vivo mittels gagCEST veröffentlicht. Das Verfahren lässt sich daher nur begrenzt mit anderen Messmethoden vergleichen und die Einschätzung der diagnostischen Bedeutung ist momentan noch unklar (48; 62).

### 5.1.6 Vorteile der dGEMRIC gegenüber anderen MRT-Verfahren

Das Hauptargument für die Verwendung des dGEMRIC-Verfahrens war, dass es im Gegensatz zu den anderen MRT-Techniken bisher als einziges zur Untersuchung der Knorpelqualität bei RA eingesetzt wurde (41; 76; 105). Tiderius und Kollegen verwendeten dGEMRIC zur Bewertung der Infliximab-Therapie bei sieben Patienten mit fortgeschrittener RA. Hierzu wurden die Knieknorpel des medialen und lateralen Femurs im Abstand von sieben Monaten unter Therapie gemessen. Die dGEMRIC wurde zwei Stunden nach intravenöser Injektion von 0,3 mmol/kg KG Gd-DTPA<sup>2-</sup> (Magnevist) mit einem 1,5 T MRT durchgeführt. Die Messung ergab dGEMRIC-Indices von 332 ms (mit einer Standardabweichung von 85 ms) und im Verlauf von 382 ms (mit einer Standardabweichung von 69 ms) (105). Die Werte der frühen RA-Gruppe der vorliegenden Studie liegen mit einem Mittelwert von 401 ms (mit einer Standardabweichung von 130 ms) im therapienaiven Zustand und der Verlaufskontrolle mit 436 ms (mit einer Standardabweichung von 123 ms) höher als in der Stichprobe von Tiderius. Eine Vergleichbarkeit der beiden Studien ist allerdings hinsichtlich der unterschiedlichen Sequenzen und Magnetfeldstärken des MRT, des Vorgehens bei der Auswertung, der wesentlich kleineren Stichprobengröße und letztlich auch der unterschiedlichen Krankheitsstadien der RA nur bedingt möglich. Dennoch ließ sich hier, wie auch in der vorliegenden Studie, ein signifikant geringerer dGEMRIC-Wert der RA-Patienten gegenüber dem gesunden Probandenkollektiv nachweisen (105).

Ein weiterer Vorteil der dGEMRIC gegenüber den anderen biochemischen MRT-Verfahren ist die nachgewiesene Anwendbarkeit im Bereich kleiner Gelenkknorpel (76; 118). Williams und Kollegen wendeten erfolgreich dGEMRIC im Bereich der ersten Carpometacarpalen Gelenke bei vier Patienten mit Rhizarthrose an (118). Unter Verwendung eines 1,5 T MRT ergaben die Messungen 60 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,2 mmol/kg KG Gd-DTPA<sup>2-</sup> (Magnevist) dGEMRIC-Indices von 308 ms (Standardabweichung 69 ms) im Gelenkknorpel des Os trapezium und von 284 ms (Standardabweichung 48 ms) des basalen Os metacarpale (118). Zwar liegen diese Werte deutlich unter denen der frühen RA-Patienten der vorliegenden Studie, eine Vergleichbarkeit ist allerdings nur beschränkt möglich, da Williams und Kollegen andere MRT-Sequenzen auf einem MRT-System mit einer halb so großen magnetischen Feld-

stärke bei Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium verwendeten. Da die Werte der Rhizarthrose jedoch den dGEMRIC-Werten von Tiderius und Kollegen ähneln und zudem deutlich niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe ausfielen, wurde bestätigt, dass kleine Gelenke der Hand für dGEMRIC-Messungen grundsätzlich zugänglich sind (118).

## 5.2 Erniedrigte dGEMRIC-Werte ohne messbaren Knorpelverlust

Die dGEMRIC-Werte der MCP II und III der frühen RA-Gruppe waren signifikant niedriger im Vergleich zu den dGEMRIC-Indices der Probanden. Es lag jedoch kein signifikanter Unterschied der Knorpeldicke und der Knorpelgröße (entsprechend der Pixelanzahl der ROIs) der Gelenke in den beiden Stichproben vor. Dies entspricht den Ergebnissen von McQueen und Kollegen, die mittels konventionellem MRT die pathologischen Veränderungen bei fortgeschrittener und früher RA im Bereich des Handgelenks mit den Bildern gesunder Probanden verglichen. Hier war kein Knorpelverlust im Vergleich der frühen RA-Patienten mit den Probanden erkennbar. Eine sichtbare Knorpelveränderung fand sich in ihrer Studie erst beim Vergleich der Probanden mit dem fortgeschrittenen RA-Patientenkollektiv (69). Dies legt nahe, dass molekulare Knorpelschäden dem Volumenverlust des Knorpels vorrausgehen. Diese Annahme wird durch die Untersuchung von Turesson und Kollegen bestärkt. Sie fanden bis zu drei Jahre vor Auftreten einer RA erhöhte Serumkonzentrationen von COMP (*cartilage oligomeric matrix protein*), was als Marker eines cartilaginären Abbaus gilt. Dies lässt annehmen, dass bereits auf molekularer Ebene eine Knorpeldestruktion im frühen Verlauf der RA auftritt (107). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit den Annahmen der beiden genannten Studien in der Hinsicht überein, dass ein Verlust der GAG des Gelenkknorpels entsprechend einem niedrigeren dGEMRIC-Wert des MCP II und III bereits in einem frühen Zeitpunkt der RA auftritt, zudem noch keine Verminderung der Gelenkknorpeldicke im konventionellen MRT sichtbar ist.

## 5.3 dGEMRIC-Indices im Zusammenhang klinischer und laborchemischer Studien

### 5.3.1 Erniedrigte dGEMRIC-Werte im Kontext der Synovialitis und knorpelspezifischer Biomarker

Neben der Gelenkspaltverschmälerung ist auch die Synovialitis ein radiologisch sichtbares Zeichen der RA. Studiendaten aus der Messung des C-Telopeptids des Kollagen Typs II als Marker der Knorpeldestruktion ergab bei früher therapienaiver RA eine positive Korrelation zur Krankheitsaktivität entsprechend einer im MRT erkennbaren Synovialitis (18). Hieraus wurde geschlossen, dass im frühen Stadium der RA die Zerstörung des Kollagens des Knorpels maßgeblich durch eine Synovialitis des Gelenks verursacht wird. Dieses Ergebnis stimmt insoweit mit den Beobachtungen der vorliegenden Studie überein, als dass erniedrigte dGEMRIC-Indices mit einer dem RAMRIS entsprechenden moderaten Synovialitis einhergingen. Die Einteilung der dGEMRIC-Werte in die Gruppe der RAMRIS-Abstufung in „keine oder milde Synovialitis“ und in die Gruppe „moderate oder schwere Synovialitis“, ergab, dass die dGEMRIC-Indices der Gelenke der Gruppe der moderaten und schweren Synovialitis in der ersten Verlaufsmessung und im MCP III der therapienaiven Messung signifikant niedriger waren als die Werte der Gruppe, die keine oder nur eine milde Synovialitis aufwies. Im therapienaiven Zustand konnte zudem eine signifikante negative Korrelation des RAMRIS-Wertes für Synovialitis und den dGEMRIC-Indices des MCP III errechnet werden. Dies unterstützt die Annahme, dass eine Synovialitis als ein wesentlicher Faktor der Knorpeldestruktion mitwirkt. Ein hierdurch auftretender GAG-Verlust würde mit einer vermehrten Anreicherung gadoliniumhaltigen Kontrastmittels einhergehen. Letzteres ist schließlich als ein erniedrigter dGEMRIC-Wert messbar (76).

Dennoch wurden auch erniedrigte dGEMRIC-Indices der MCP des Zeige- und Mittelfingers gemessen, bei denen keine oder nur geringe entzündlichen Veränderungen mittels MRT erkennbar waren entsprechend eines niedrigen RAMRIS-Wertes. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen einiger Biomarker Studien: So fanden sich bereits im präklinischen Stadium der RA signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von systemisch wirksamen gegen GAG gerichteten Autoantikörpern (36) und von Komponenten der Knorpelmatrix (61). Die Ergebnisse der vorliegenden Studien deuten wie die

Biomarker Studien darauf hin, dass die Zerstörung des Knorpels bei RA potentiell systemisch erfolgt. Auch wenn lokal im Bereich der Hand oder der gemessenen MCP-Gelenke keine direkte RA-Aktivität nachweisbar war, so kann angenommen werden, dass systemisch wirksame Autoantikörper den Knorpel der untersuchten Gelenke geschädigt haben, was zu den gemessenen geringeren dGEMRIC-Indices führte.

Die bereits erwähnte Verlaufsstudie von Tiderius und Kollegen zur Anwendung der dGEMRIC zur Messung des femoropatellaren Knorpels unter Infliximab-Therapie bei RA ergab hinsichtlich des Verlaufs des Knorpelmarkers COMP (*cartilage oligomeric matrix protein*) und der dGEMRIC-Indices eine unabhängige Tendenz wieder (105). Ein COMP-Anstieg gilt als Marker einer verstärkten Knorpeldestruktion und lässt daher eine Schädigung der Knorpelmatrix mit einem GAG-Verlust und hierdurch ein Absinken des dGEMRIC-Wertes erwarten. Während nach sieben Monaten unter Infliximab die COMP-Konzentrationen sanken, ergaben die dGEMRIC-Messungen jedoch niedrigere Werte entsprechend einer fortschreitenden Knorpeldestruktion (105). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Tiderius und Kollegen zu den vorliegenden Daten wird bei Betrachtung der Ergebnisse der vorrausgegangenen Machbarkeitsstudie zu den hier durchgeführten Messungen relativiert (76). Diese Studie beinhaltete die identischen Messungen der MCP II und III allerdings bei fortgeschrittener RA. Die dGEMRIC-Indices bei fortgeschrittener RA wiesen eine größere Differenz zu den dGEMRIC-Werten der gesunden Probanden auf, als dies in der vorliegenden Arbeit messbar war (76). Dies deutet darauf hin, dass zum frühen Zeitpunkt der RA ein im Vergleich zur fortgeschrittenen RA noch moderater Knorpelschaden vorliegt und dass der Fortschritt der Knorpeldestruktion möglicherweise durch eine antirheumatische Behandlung verhindert werden kann. Diese Annahme spiegelt sich in den Ergebnissen der hier durchgeführten Verlaufsmessungen wieder. Während unter Therapie eine Abnahme der Krankheitsaktivität als signifikantes Absinken des CRP und des DAS28(CRP) festgestellt wurde, hatten sich die dGEMRIC-Werte nicht signifikant verändert. Dies lässt auf eine mögliche Knorpelprotektion der antirheumatischen Therapie im Rahmen der frühen RA schließen.

### 5.3.2 Synovialitis im Zusammenhang mit erniedrigten dGEMRIC-Werten

Eine Stagnation der Krankheitsaktivität der RA unter Therapie und eine hiermit potentiell einhergehende Knorpelprotektion zeigt sich auch in der RAMRIS-Auswertung. Unter Therapie ist nach einem halben Jahr nahezu keine Änderung des RAMRIS-Scores feststellbar. Auch die RAMRIS-Werte des MCP II und III insgesamt wiesen keine signifikante Veränderung auf. Dies lässt darauf schließen, dass die RA seit Therapiebeginn nicht fortgeschritten ist. Dennoch deutet ein nahezu unveränderter RAMRIS-Wert auch darauf hin, dass die Krankheitsaktivität im MRT unter Therapie nach etwa 6 Monaten unverändert ist. Dies kann damit zusammenhängen, dass der Zeitraum eines halben Jahres zwischen den MRT-Messungen zu kurz ist, um einen signifikanten Rückgang der Krankheitsaktivität zu beobachten. Bekannt ist jedoch, dass bei einem Großteil der RA-Patienten, die sich klinisch in Remission oder einem Status geringer Krankheitsaktivität befinden, dennoch ein Fortschreiten der Erkrankung radiologisch und insbesondere mittels MRT beobachtet werden kann (33). Da die Synovialitis potentiell als wesentlicher Faktor zur Knorpeldestruktion beiträgt (18) und signifikant mit einem radiologisch beobachtbaren Fortschritt der Erkrankung einhergeht (33), könnte der Rückgang der Synovialitis unter Therapie mit einer geringen, allerdings nicht signifikanten, Verbesserung der dGEMRIC-Werte zusammenhängen. Diese Annahme deckt sich mit den Ergebnissen von Herz und Kollegen. Sie führten dGEMRIC-Messungen bei Patienten mit einer manifesten RA im MCP II und III durch und erhoben für diese den RAMRIS. Es zeigte sich auch hier eine Korrelation der Synovialitis mit niedrigen dGEMRIC-Indices. Für Knochenerosionen und -ödeme war dieser Zusammenhang jedoch nicht nachweisbar, sodass die Synovialitis als wesentlicher Einflussfaktor für die biochemischen und mikroanatomischen Knorpelveränderungen im Rahmen der RA angenommen wurde (41). Ähnliche Ergebnisse spiegelten sich im Rahmen dieser Arbeit im therapienaiven Zustand wider: es konnte eine signifikante negative Korrelation des RAMRIS-Wertes für Synovialitis zum dGEMRIC-Index der MCP III errechnet werden, während dies für die RAMRIS-Eigenschaften Knochenerosion und -ödem nicht nachweisbar war.

Dieser Annahme steht das Ergebnis einer Untersuchung von Christensen und Kollegen entgegen. Sie bestimmten die Konzentration des N-terminalen Propeptids des Kollagen Typ IIA (PIIANP) bei 160 Patienten mit früher RA über vier Jahre unter Therapie und

untersuchten die Ergebnisse auf Korrelationen zu Indices der Krankheitsaktivität entsprechend radiologischer, DAS28 und CRP Veränderungen (18). PIIANP fällt durch die Abspaltung vom zugehörigen Prokollagenmolekül während der Bildung des Kollagens Typ II an. Es gilt daher als Marker der anabolischen Kapazität der Chondrozyten und damit dem Erhalt des Knorpels. Das PIIANP zeigte in ihren Untersuchungen keine Korrelation zu den konventionellen Markern der Krankheitsaktivität und war unabhängig von inflammatorischen Prozessen zum Zeitpunkt der Messungen und der Therapie. Eine erniedrigte PIIANP-Konzentration fand sich insbesondere bei Anti-CCP positiven RA-Patienten. Hieraus wurde geschlossen, dass CCP-Antikörper die Bildung des Kollagens Typ IIA stören und dadurch die Regeneration des Knorpels behindern (18). Trotz Therapie würde nach dieser Annahme die Knorpeldestruktion fortschreiten, was mit der Beobachtung übereinstimmt, dass CCP-Antikörper einen erosiv-destruierenden Verlauf indizieren (78; 91). In der hier vorliegenden Arbeit war eine Progression des Knorpelverlustes im halbjährigen Verlauf nicht nachweisbar. Da keine signifikante Veränderung der dGEMRIC-Werte feststellbar war, kam es wohl auch zu keinem GAG-Verlust, was anders als bei Christensen et al. eine Stagnation der Knorpelqualität unter Therapie annehmen lässt. Die dGEMRIC-Indices erwiesen sich in der vorliegenden Arbeit jedoch wie auch das PIIANP in ihrer Studie als unabhängig von der momentanen Krankheitsaktivität (entsprechend des DAS28(CRP)) und den systemischen Entzündungsprozessen (entsprechend des CRP). Um die Zusammenhänge der klinischen und laborchemischen Eigenschaften der RA mit den Veränderungen der Knorpelqualität ausreichend zu klären, bedarf es jedoch weiterer Studien, insbesondere mit einem längeren Beobachtungszeitraum.

## 5.4 Faktoren der erhöhten Kontrastmittelanreicherung

Bei den durchgeführten Messungen wurde der GAG-Verlust als wesentlicher Faktor der erhöhten Kontrastmittelanreicherung im Knorpel angenommen. Sanz und Kollegen zeigten jedoch mittels einer Perfusions-MRT-Studie, dass degenerativ geschädigter Knorpel der Patella vermehrt perfundiert wird und im zunehmenden Maße nicht vaskularisierte Extrazellularräume aufweist. Dies wurde als erhöhte Kapillarisation des Knorpels bei Chondromalazie und Arthrose gedeutet (89). Zwar könnte eine erhöhte Perfusion des Knorpels im Rahmen einer RA entstehen und dies zu einer erhöhten Kon-

trastmittelanreicherung führen, allerdings fehlen bislang Perfusionsstudien zur Gadoliniumaufnahme des Fingerknorpels bei RA.

Als Ursache der vermehrten Kontrastmittelanreicherung kann auch ein direkter Zusammenhang der vermehrten Gelenkdurchblutung auf Grund der akuten und aktiven Entzündungsprozesse der RA vermutet werden. Durch die inflammatorische Hyperperfusion des Gelenkes könnte es zu einer Kontrastmittelanreicherung im knorpelumgebenden Gewebe kommen, was in den gemessenen Regionen ein erhöhtes Kontrastmittelangebot und hierdurch einen niedrigeren dGEMRIC-Wert ohne einen wirklichen Knorpelschaden bewirken könnte. Die vorliegende Arbeit zeigt zwar, dass Gelenke mit akuten entzündlichen Prozessen im Sinne einer moderaten und schweren Synovialitis signifikant niedrigere dGEMRIC-Werte aufweisen als die Gelenke, in denen keine Synovialitis nachweisbar ist. Es waren dennoch auch in den Gelenken niedrigere dGEMRIC-Indices messbar, die nicht von einer Synovialitis befallen waren. Eine durch akute entzündliche Prozesse vermehrte Gelenkperfusion ist daher nicht als einzige Ursache der verminderten dGEMRIC-Werte im Zusammenhang der RA anzunehmen.

Als ein wesentlicher Einflussfaktor der Kontrastmittelanreicherung im Knorpel wurde das Zeitintervall zwischen Kontrastmittelapplikation und Akquisition der dGEMRIC-Bilder angenommen. Das in dieser Studie gewählte Zeitintervall basiert auf den Ergebnissen der Untersuchungen von Tiderius und Kollegen. Sie führten dGEMRIC-Messungen des Hüftgelenksknorpels bei früher Coxarthrose als Folge einer Hüftdysplasie nach 30, 65, 100 und 135 Minuten durch. Eine maximale Differenz der dGEMRIC-Indices der Patienten- zur Kontrollstichprobe war 30 Minuten nach Kontrastmittelapplikation messbar; die statistisch größte Sensitivität hinsichtlich einer niedrigeren Standardabweichung konnte allerdings nach 65 Minuten errechnet werden (104). In der hier durchgeführten Studie wurde daher ein Messzeitpunkt von 40 Minuten nach Kontrastmittelapplikation gewählt unter der Annahme, hierdurch eine möglichst große Differenz der dGEMRIC-Indices der Patienten zum Kontrollkollektiv bei einer möglichst geringen Standardabweichung zu erlangen. Es bedarf jedoch weiterer Studien zu klären, welchen Einfluss der Untersuchungszeitpunkt beim dGEMRIC-Verfahren des Fingerknorpels hat und inwieweit dieser durch potentiell veränderte Perfusionseigenschaften des Knorpels bei entzündlichen Gelenkerkrankungen beeinflusst wird.

## 5.5 Die Fast-2-Angel-T1-Bildgebung mittels SPGR im Vergleich zur Inversion Recovery und Look-Locker

Die MRT-Bilder dieser Studie wurden mittels einer *Fast-2-Angel-T1*-Bildgebung unter Verwendung einer *Spoiled*-Gradienten-Echo-Sequenz (SPGR-Sequenz) akquiriert. Neben dieser MRT-Sequenz existieren noch die *Look-Locker* und die *Inversion Recovery* Methoden, die potentiell eine dGEMRIC-Messung ermöglichen. (Die drei Sequenzen sind unter 3.1.4 Spoiled Gradient Echo Sequenz im Vergleich zu Look-Locker und Inversion Recovery Sequenz S. 23 detailliert erläutert.)

Die *Inversion Recovery* Sequenz ist bei der Erstellung fettsupprimierter MRT-Aufnahmen klinisch etabliert und gilt als Standardsequenz für dGEMRIC (65). Dies liegt vor allem daran, dass sie gegenüber statischen Magnetfeldinhomogenitäten unempfindlich ist und daher eine gute Bildqualität liefert (66). Sie wurde in der hier vorgestellten Studie jedoch nicht angewendet, da ihre Durchführung einer vergleichswisen langen Messzeit bedarf (65). Hieraus ergibt sich eine erhöhte Anfälligkeit für Bewegungsartefakte (57), was im Kontext dieser Studie eine Auswertung der nur wenigen Millimeter großen Knorpelareale unmöglich gemacht hätte.

Die *Look-Locker*-Sequenz ist wesentlich schneller als die *Inversion Recovery*. Li und Kollegen verglichen die *Look-Locker* mit der IR Technik zur dGEMRIC-Messung. Hierbei benötigten die *Look-Locker* nur eine etwa halb so lange Messzeit zur Bilderstellung im Vergleich zur IR. Es zeigte sich jedoch, wie auch in der vorrausgegangenen Machbarkeitsstudie von Kimelman und Kollegen (51), ein allgemein niedriger Kontrast besonders zwischen Knorpel und Synovialflüssigkeit auf Grund der kurzen Echo Zeit (TE) (57). Es wurden daher weitere MRT-Messungen benötigt, um eine sichere Zuordnung der ROIs zu den korrekten anatomischen Korrelaten in den *Look-Locker* Bildern zu gewährleisten. Hieraus ergibt sich nachteilig eine Verlängerung der Messzeit und die Gefahr, dass durch minimale Bewegungen des Patienten in der Zeit zwischen der Bildakquirierung der identischen Ebenen eine spätere Zuordnung dieser nicht mehr möglich ist (57). Ein weiterer Nachteil des *Look-Locker* Verfahrens ist die niedrigere räumliche Auflösung im Vergleich zu IR. Dies führt zu Fehleinschätzungen des Knorpelvolumens besonders dann, wenn durch pathologische und degenerative Prozesse dieses vermindert ist (57).

Aus den genannten Gründen kam in dieser Studie eine *Spoiled*-Gradienten-Echo-Sequenz zum Einsatz. Ein wesentlicher Vorteil des Verfahrens ist eine geringere Anfälligkeit für Bewegungsartefakte auf Grund einer kurzen Messzeit. Diese wird durch eine kurze Repetitionszeit (TR) erreicht, die durch die Verwendung der Gradientenspulen zur Erzeugung des Echos und durch die Dephasierung der Spins („*Spoiling*“) nach der Messung technisch ermöglicht wird. Durch Letzteres wird verhindert, dass Signale der vorherigen Anregung in die nächste Messung persistieren und diese so stören (66). Dem potentiellen Problem einer Sättigung des Signals durch die kurze TR wurde in dieser Studie durch die Verwendung zweier *Flip*-Winkel von  $5^\circ$  und  $26^\circ$  begegnet, deren T1-Werte anschließend verrechnet wurden, um einen höheren Bildkontrast zu erhalten. Die gewählten *Flip*-Winkel wurden von Mamisch und Kollegen ermittelt (65). Bei einer TR von 20 ms, für die sich ein optimales Verhältnis der SNR zu Messzeit zeigte, führten sie zunächst systematisch Messungen an Phantom-Körpern durch, die eine Wasser-Gadolinium-KM-Lösung unterschiedlicher Konzentration enthielten. Hierbei erwiesen sich die genannten *Flip*-Winkel als optimal mit 71% des Ernst-Winkel-Signals (65). Die gefundenen Winkel wurden anschließend bei einer dGEMRIC Messung des Hüftgelenksknorpels eingesetzt. Ein Vergleich der dGEMRIC-Messungen der identischen Bildebenen ergab eine hohe Korrelation der Ergebnisse der F2T1 und der als Referenzstandard durchgeführten IR. Während die F2T1-Bildgebung allerdings eine absolute Messzeit von etwa 3 Minuten beanspruchte, benötigte die IR etwa 17 Minuten (65). Da eine kurze Messzeit ein wesentliches Kriterium für die klinische Integrierung eines Verfahrens ist, wurde auf Grund der gleichwertigen Qualität zur IR ausschließlich die F2T1 mit einer SPGR-Sequenz in dieser Studie eingesetzt. Als Nachteil dieser Methode ist ein erhöhter Zeitaufwand zur Nachbearbeitung und Verrechnung der jeweiligen Bilder der beiden *Flip*-Winkel mittels gesonderter Software zu erwähnen. Es überwiegt jedoch auf Grund der kürzeren Messzeit der Vorteil der F2T1 einer geringeren Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten, deren Auftreten eine Bildauswertung maßgeblich verhindert.

## 5.6 Limitationen der Studie

Da im Rahmen dieser Studie keine Biopsien des gemessenen Gelenkknorpels entnommen wurden, liegt kein histopathologisches Korrelat als Goldstandard vor. Der Bezug der dGEMRIC-Indices zum GAG-Gehalt des Knorpels geht allerdings aus zahlreichen

Studien hervor, die diese Annahme bestätigten (7; 8; 15; 123). Bei Patienten mit symptomatischer Hüftgelenksosteoarthritis wurde vor Hüftgelenksersatz dGEMRIC des Femurkopfkorpels *in vivo* gemessen und mit den histologischen Analysen *in vitro* nach der Operation verglichen. Eine signifikante Korrelation dGEMRIC-Indices zu den histologischen Ergebnissen des früh degenerativen Knorpels konnte nachgewiesen werden (123). Eine Studie, die den hier besonderen Abgleich der dGEMRIC-Werte mit den Biopsien des Knorpels der MCP-Gelenke bei früher RA untersucht, wurde bislang nicht durchgeführt.

Zwar existieren weitere biochemische MRT-Methoden, mit denen eine Bewertung der Knorpelqualität der MCP-Gelenke eventuell möglich wäre, da dGEMRIC aktuell als etabliertes Verfahren gilt, mit dem die Bewertung des Fingerknorpels nachweislich gelang (41; 76), wurde dieses Verfahren als das vielversprechendste angesehen. Dementsprechend sind die Ergebnisse auf diese eine Methode begrenzt. Ein Vergleich zu weiteren MRT-Verfahren liegt im Rahmen dieser Studie nicht vor. Es bedarf weiterer Untersuchungen hinsichtlich des Vergleichs der Qualität biochemischer MRT-Methoden zur Bewertung der Fingergelenke bei früher RA, um den Wert von dGEMRIC im gesamt Kontext zu erfassen.

Ein direkter Vergleich der dGEMRIC-Werte mit den Messergebnissen anderer Studien wurde dadurch erschwert, dass die absoluten dGEMRIC-Messergebnisse jeder Studie variieren. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass keine einheitlichen Untersuchungs-Protokolle für die Durchführung biochemischer Knorpel-Bildgebung kleiner Gelenke existieren und auch die MRT Sequenzen uneinheitlich sind. Die dGEMRIC-Messungen anderer Gelenke mittels MRTs anderer Hersteller erschweren zudem die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Die hier angewandte Methode wurde jedoch im Vorfeld an Patienten mit einer manifesten RA entwickelt (76) und identisch auf das frühe RA Patientenkollektiv dieser Untersuchung übertragen, was einen Vergleich dieser Messergebnis daher erlaubt.

Eine weitere Limitation ergibt sich bezüglich des eingeschränkten Messbereiches der Untersuchungen. In dieser Studie wurden nur die MCP des Zeige- und Mittelfingers gemessen, da diese häufig und zu einem frühen Zeitpunkt bei RA betroffen sind (79). Zwar wurde die Krankheitsaktivität mittels DAS28 systemisch und mittels RAMRIS an

der Hand und am Handgelenk erfasst, andere entzündliche und destruierende Aspekte der RA wurden dabei dennoch möglicherweise vernachlässigt.

Bei der vorgestellten Studie handelt es sich mit den Messungen bei 28 frühen RA Patienten und 15 Verlaufskontrollen um die bislang größte Studie der dGEMRIC-Bildgebung der Fingergelenke. Im Hinblick auf die statistischen Tests handelt es sich dennoch bei dieser Anzahl um eine kleine Stichprobe. Die Aussagekraft der statistischen Auswertung insbesondere bezüglich der klinischen zu laborchemischen Parametern wird hierdurch gemindert.

Eine weitere Limitation des dGEMRIC-Verfahrens ist die noch bestehende Unkenntnis hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren auf die Messung. Auch potentielle *Confounder* können mit dem heutigen Wissenstand im Kontext dieser Studie nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

## 6 Schlussfolgerung

Erstmals wurde in der hier durchgeführten Studie dGEMRIC zur Bewertung der Knorpelqualität der MCP II und III im frühen Stadium der RA angewendet. Da die RA sich früh und häufig in den Finger- und vor allem in den MCP-Gelenken manifestiert (79), sind diese für die Bewertung des Potentials des dGEMRIC-Verfahrens hinsichtlich der Einstufung der Knorpelqualität und der Veränderung dieser unter antirheumatischer Therapie von besonderem Interesse. Die signifikant niedrigeren dGEMRIC-Werte des frühen RA-Patientenkollektives weisen darauf hin, dass bereits im frühesten fassbaren Stadium der RA Knorpelschäden vorhanden sind. Die Übereinstimmung der Messergebnisse zu den bisherigen dGEMRIC-Studien (41; 76) zeigt, dass der Nachweis von Knorpelschäden mit den hier angewandten Methoden bereits zu einem Zeitpunkt möglich ist, zu dem noch keine pathologischen Knorpelveränderungen im konventionellem MRT und Röntgen erkennbar sind.

Darüber hinaus wurde im Rahmen dieser Studie erstmals eine Verlaufsmessung der MCP-Gelenke mittels dGEMRIC durchgeführt. Die nicht signifikante Veränderung der dGEMRIC-Indices bei gleichzeitiger Abnahme der messbaren Krankheits- und Entzündungsaktivität im Studienverlauf deuten auf eine Knorpelprotektion der antirheumatischen Therapie hin. Messbar war dies an einer signifikanten Verminderung des CRP, des DAS28 und des RA MRI Scores der Synovialitis im Bereich des MCP II und III im Verlauf dieser Untersuchungen. Aktuelle Studien betrachten die Synovialitis als wesentlichen knorpelschädigenden Aspekt der manifesten RA (41). Eine durch die Synovialitis auftretende Knorpeldestruktion ist demnach mit einem GAG-Verlust assoziiert, was letztendlich als verminderter dGEMRIC-Index messbar ist (41; 76). Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen diese Annahme und deuten darauf hin, dass bereits im frühen Verlauf der RA bei einer aktiven Synovitis auch ein Schaden des molekularen Aufbaus des Knorpels nachweisbar ist. Da unter Therapie zwar die serologischen und radiologischen Krankheits- und Entzündungszeichen rückläufig waren, die dGEMRIC-Indices jedoch über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr auf einem gegenüber dem Probandenkollektiv signifikant niedrigeren Niveau blieben, ist es fraglich, ob die eingesetzten Basistherapeutika zu einer Knorpelheilung führen.

---

Sofern diese Annahme zutrifft und die irreversible Knorpeldestruktion mit einem Verlust der Gelenkfunktion assoziiert ist (4), die eine antirheumatische Therapie nicht positiv beeinflussen könnte, unterstützt dies die Bedeutung einer frühen Diagnostik und einem frühen Therapiebeginn bei RA. Die im Krankheitsverlauf frühzeitige Differenzierung zwischen Probanden und Patienten, die nachgewiesene Sensitivität für kartilaginäre Schäden (76; 105), der mehrfach erprobte Einsatz im Bereich kleiner Gelenke (76; 118) und die gegenüber anderen biochemischen MRT-Verfahren geringe Messzeit zeigen dGEMRIC als potente nicht-invasive Methode zur Bewertung der Knorpelqualität bei früher RA. Der Einsatz von dGEMRIC in der Forschung, beispielsweise zur Evaluation neuer und etablierter RA Therapieverfahren auf die Knorpelqualität, ist denkbar. Weitere technische Fragen an die Methode könnten in Zukunft den Vergleich der dGEMRIC mit anderen biochemischen MRT-Verfahren zur Beurteilung der Fingergelenke bei früher RA betreffen. Zwar handelt es sich bei der vorliegenden Studie um die derzeit größte dGEMRIC-Verlaufsstudie der Fingergelenke, dennoch erlaubt die Patientenzahl nur eingeschränkte Aussagen hinsichtlich der statistischen Beziehungen der serologischen und klinischen Parameter zueinander. Das Potential der dGEMRIC-Methode für künftige Studien liegt in der weiteren Untersuchung dieser Zusammenhänge.

## 7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. **Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J.** Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins., pp. 899-902. *J Rheumatol.*
2. **Alamanos Y, Drosos AA.** Epidemiology of adult rheumatoid arthritis., pp. 130-136. *Autoimmun Rev.*
3. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G.** 2010. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* **62**:2569-2581.
4. **Aletaha D, Smolen J, Ward MM.** 2006. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum* **54**:2784-2792.
5. **Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester GR, Bollow M.** 1999. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* **42**:1232-1245.
6. **Barton A.** [Internet]. 2010. HLA and other susceptibility genes in rheumatoid arthritis. [Cited 27. September 2011]. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/hla-and-other-susceptibility-genes-in-rheumatoid-arthritis>.
7. **Bashir A, Gray ML, Burstein D.** 1996. Gd-DTPA2- as a measure of cartilage degradation. *Magn Reson Med* **36**:665-673.
8. **Bashir A, Gray ML, Hartke J, Burstein D.** 1999. Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. *Magn Reson Med* **41**:857-865.
9. **Bird P, Lassere M, Shnier R, Edmonds J.** 2003. Computerized measurement of magnetic resonance imaging erosion volumes in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with existing magnetic resonance imaging scoring systems and standard clinical outcome measures. *Arthritis Rheum* **48**:614-624.
10. **Bittersohl B, Hosalkar HS, Hughes T, Kim YJ, Werlen S, Siebenrock KA, Mamisch TC.** 2009. Feasibility of T2\* mapping for the evaluation of hip joint cartilage at 1.5T using a three-dimensional (3D), gradient-echo (GRE) sequence: a prospective study. *Magn Reson Med* **62**:896-901.
11. **Bortz J.** 2005. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Berlin, Heidelberg: Springer-Lehrbuch.

12. **Bräuer W, Merkesdal S, Mau W.** 2002. [Long-term follow-up and prognosis of work capacity in the early stage of chronic polyarthritis]. *Z Rheumatol* **61**:426-434.
13. **Buchbender C, Scherer A, Kröpil P, Körbl B, Quentin M, Reichelt DC, Lanzman RS, Mathys C, Blondin D, Bittersohl B, Zilkens C, Hofer M, Wittsack HJ, Schneider M, Antoch G, Ostendorf B, Miese F.** 2011. Cartilage quality in rheumatoid arthritis: comparison of T2\* mapping, native T1 mapping, dGEMRIC,  $\Delta R1$  and value of pre-contrast imaging. *Skeletal Radiol.*
14. **Burstein D, Bashir A, Gray ML.** 2000. MRI techniques in early stages of cartilage disease. *Invest Radiol* **35**:622-638.
15. **Burstein D, Gray M, Mosher T, Dardzinski B.** 2009. Measures of molecular composition and structure in osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* **47**:675-686.
16. **Burstein D, Velyvis J, Scott KT, Stock KW, Kim YJ, Jaramillo D, Boutin RD, Gray ML.** 2001. Protocol issues for delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magn Reson Med* **45**:36-41.
17. **Campbell IK, Roughley PJ, Mort JS.** The action of human articular-cartilage metalloproteinase on proteoglycan and link protein. Similarities between products of degradation in situ and in vitro., pp. 117-122. *Biochem J.*
18. **Christensen AF, Hørslev-Petersen K, Christgau S, Lindegaard HM, Lottenburger T, Junker K, Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Jacobsen S, Ellingsen T, Andersen LS, Hansen I, Skjødt H, Pedersen JK, Lauridsen UB, Svendsen AJ, Tarp U, Pødenphant J, Heegaard NH, Vestergaard A, Jurik AG, Ostergaard M, Junker P.** 2010. Uncoupling of collagen II metabolism in newly diagnosed, untreated rheumatoid arthritis is linked to inflammation and antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol* **37**:1113-1120.
19. **Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, Quinn M, Karim Z, Green MJ, Proudman S, Isaacs J, Emery P.** 2003. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **48**:64-71.
20. **Cunningham T, Jessel R, Zurakowski D, Millis MB, Kim YJ.** 2006. Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage to predict early failure of Bernese periacetabular osteotomy for hip dysplasia. *J Bone Joint Surg Am* **88**:1540-1548.
21. **Deoni SC, Rutt BK, Peters TM.** 2003. Rapid combined T1 and T2 mapping using gradient recalled acquisition in the steady state. *Magn Reson Med* **49**:515-526.
22. **Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D.** Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time., pp. 1854-1860. *Arthritis Rheum.*

23. **Duvvuri U, Reddy R, Patel SD, Kaufman JH, Kneeland JB, Leigh JS.** 1997. T1rho-relaxation in articular cartilage: effects of enzymatic degradation. *Magn Reson Med* **38**:863-867.
24. **Ejbjerg BJ, Vestergaard A, Jacobsen S, Thomsen HS, Østergaard M.** 2005. The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist, and toe joints: a comparison of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the Sharp/van der Heijde radiographic score. *Arthritis Rheum* **52**:2300-2306.
25. **Feist E, Egerer K, Burmester G-R.** Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden Arthritis, pp. 212-218. *Z Rheumatol* Springer Medizin Verlag.
26. **Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R.** 1993. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* **36**:729-740.
27. **Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R, Alvaro-Garcia JM.** Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis., pp. 3347-3353. *J Immunol*.
28. **Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PH.** 1976. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* **35**:361-364.
29. **Fleming A, Crown JM, Corbett M.** 1976. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis* **35**:357-360.
30. **Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL.** 2004. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* **43**:1252-1255.
31. **Fransen J, van Riel PL.** 2005. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* **23**:S93-99.
32. **Fu XT, Bono CP, Woulfe SL, Swearingen C.** Pocket 4 of the HLA-DR(alpha,beta 1\*0401) molecule is a major determinant of T cells recognition of peptide., pp. 915-926. *J Exp Med*.
33. **Gandjbakhch F, Haavardsholm EA, Conaghan PG, Ejbjerg B, Foltz V, Brown AK, Døhn UM, Lassere M, Freeston JE, Olsen IC, Bøyesen P, Bird P, Fautrel B, Hetland ML, Emery P, Bourgeois P, Hørslev-Petersen K, Kvien TK, McQueen FM, Ostergaard M.** 2013. Determining a Magnetic Resonance Imaging Inflammatory Activity Acceptable State Without Subsequent Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: Results from a Followup MRI Study of 254 Patients in Clinical Remission or Low Disease Activity. *J Rheumatol*.
34. **Girardi M, Kay J, Elston DM, Leboit PE, Abu-Alfa A, Cowper SE.** 2011. Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol* **65**:1095-1106.e1097.

35. **Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ.** The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis., pp. 1205-1213. *Arthritis Rheum.*
36. **György B, Tóthfalusi L, Nagy G, Pásztói M, Géher P, Lörinc Z, Polgár A, Rojkovich B, Ujfalussy I, Poór G, Pócza P, Wiener Z, Misják P, Koncz A, Falus A, Buzás EI.** 2008. Natural autoantibodies reactive with glycosaminoglycans in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* **10**:R110.
37. **György B, Tóthfalusi L, Nagy G, Pásztói M, Géher P, Lörinc Z, Polgár A, Rojkovich B, Ujfalussy I, Poór G, Pócza P, Wiener Z, Misják P, Koncz A, Falus A, Buzás EI.** 2008. Natural autoantibodies reactive with glycosaminoglycans in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* **10**:R110.
38. **Haavardsholm EA, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Kvan NP, Uhlig TA, Lilleås FG, Kvien TK.** 2005. Reliability and sensitivity to change of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score in a multireader, longitudinal setting. *Arthritis Rheum* **52**:3860-3867.
39. **Herdegen T.** 2008. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie.* Stuttgart: Thieme.
40. **Herold G.** 2011. *Innere Medizin.* Köln: Herold, G.
41. **Herz B, Albrecht A, Englbrecht M, Welsch GH, Uder M, Renner N, Schlechtweg P, Paul D, Lauer L, Engelke K, Janka R, Rech J, Schett G, Finzel S.** 2013. Osteitis and synovitis, but not bone erosion, is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*
42. **Hilgers R-D, Scheiber V, Bauer P.** 2007. *Einführung in die Medizinische Statistik.* Heidelberg, Berlin: Springer.
43. **Hollander AP, Atkins RM, Eastwood DM, Dieppe PA, Elson CJ.** 1991. Human cartilage is degraded by rheumatoid arthritis synovial fluid but not by recombinant cytokines in vitro. *Clin Exp Immunol* **83**:52-57.
44. **Holt I, Cooper RG, Hopkins SJ.** Relationships between local inflammation, interleukin-6 concentration and the acute phase protein response in arthritis patients., pp. 479-484. *Eur J Clin Invest.*
45. **Hopkins SJ, Humphreys M, Jayson MI.** Cytokines in synovial fluid. I. The presence of biologically active and immunoreactive IL-1., pp. 422-427. *Clin Exp Immunol.*
46. **Jawaheer D, Lum RF, Gregersen PK, Criswell LA.** 2006. Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **54**:3087-3094.
47. **Karow T, Lange-Roth R.** 2011. *Pharmakologie und Toxikologie.* Köln: Karow.
48. **Kim M, Chan Q, Anthony MP, Cheung KM, Samartzis D, Khong PL.** 2011. Assessment of glycosaminoglycan distribution in human lumbar intervertebral discs using chemical exchange saturation transfer at 3 T: feasibility and initial experience. *NMR Biomed* **24**:1137-1144.

49. **Kim M, Gillen J, Landman BA, Zhou J, van Zijl PC.** 2009. Water saturation shift referencing (WASSR) for chemical exchange saturation transfer (CEST) experiments. *Magn Reson Med* **61**:1441-1450.
50. **Kim YJ, Jaramillo D, Millis MB, Gray ML, Burstein D.** 2003. Assessment of early osteoarthritis in hip dysplasia with delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage. *J Bone Joint Surg Am* **85-A**:1987-1992.
51. **Kimelman T, Vu A, Storey P, McKenzie C, Burstein D, Prasad P.** 2006. Three-dimensional T1 mapping for dGEMRIC at 3.0 T using the Look Locker method. *Invest Radiol* **41**:198-203.
52. **Kirschmann DA, Duffin KL, Smith CE, Welply JK.** Naturally processed peptides from rheumatoid arthritis associated and non-associated HLA-DR alleles., pp. 5655-5662. *J Immunol*.
53. **Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjødt H.** Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group., pp. 521-528. *Ann Rheum Dis*.
54. **Kushner I.** 1991. C-reactive protein in rheumatology. *Arthritis Rheum* **34**:1065-1068.
55. **Larsen A, Dale K, Eek M.** 1977. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* **18**:481-491.
56. **Lee DM, Weinblatt ME.** 2001. Rheumatoid arthritis. *Lancet* **358**:903-911.
57. **Li W, Scheidegger R, Wu Y, Vu A, Prasad PV.** 2008. Accuracy of T1 measurement with 3-D Look-Locker technique for dGEMRIC. *J Magn Reson Imaging* **27**:678-682.
58. **Li X, Link TM.** MR Trho Relaxation Time Quantification in Cartilage Cartilage Imaging, pp. 159-169. Springer New York.
59. **Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW.** 2009. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* **21**:279-283.
60. **Lindgaard H, Vallø J, Hørslev-Petersen K, Junker P, Østergaard M.** 2001. Low field dedicated magnetic resonance imaging in untreated rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis* **60**:770-776.
61. **Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T.** 2005. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **64**:196-201.
62. **Ling W, Regatte RR, Navon G, Jerschow A.** 2008. Assessment of glycosaminoglycan concentration in vivo by chemical exchange-dependent saturation transfer (gagCEST). *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**:2266-2270.
63. **MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Rigby AS.** Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins., pp. 30-37. *Arthritis Rheum*.
64. **Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D.** Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated

- with radiographic progression over the first years of disease., pp. 342-349. Rheumatology (Oxford).
65. **Mamisch TC, Dudda M, Hughes T, Burstein D, Kim YJ.** 2008. Comparison of delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) using inversion recovery and fast T1 mapping sequences. *Magn Reson Med* **60**:768-773.
  66. **Marincek B, Köchli VD, Weihaupt D.** 2009. *Wie funktioniert MRI?* Springer.
  67. **Mau W, Bornmann M, Weber H.** 1997. [Work disability work in the first year of chronic polyarthritis. A comparison with members of the legal health health insurance]. *Z Rheumatol* **56**:1-7.
  68. **McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, Gibbon W.** The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study., pp. 1706-1711. *Arthritis Rheum.*
  69. **McQueen F, Clarke A, McHaffie A, Reeves Q, Williams M, Robinson E, Dong J, Chand A, Mulders D, Dalbeth N.** 2010. Assessment of cartilage loss at the wrist in rheumatoid arthritis using a new MRI scoring system. *Ann Rheum Dis* **69**:1971-1975.
  70. **McQueen F, Lassere M, Edmonds J, Conaghan P, Peterfy C, Bird P, O'Connor P, Ejbjerg B, Klarlund M, Stewart N, Emery P, Shnier R, Genant H, Østergaard M.** 2003. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Summary of OMERACT 6 MR Imaging Module. *J Rheumatol* **30**:1387-1392.
  71. **McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S.** Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset., pp. 350-356. *Ann Rheum Dis.*
  72. **McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, McLean L.** 1998. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* **57**:350-356.
  73. **Menezes NM, Gray ML, Hartke JR, Burstein D.** 2004. T2 and T1rho MRI in articular cartilage systems. *Magn Reson Med* **51**:503-509.
  74. **Merkesdal S, Ruof J, Schöffski O, Bernitt K, Zeidler H, Mau W.** 2001. Indirect medical costs in early rheumatoid arthritis: composition of and changes in indirect costs within the first three years of disease. *Arthritis Rheum* **44**:528-534.
  75. **Miese F, Kröpil P, Ostendorf B, Scherer A, Buchbender C, Quentin M, Lanzman RS, Blondin D, Schneider M, Bittersohl B, Zilkens C, Jellus V, Ch Mamisch T, Wittsack HJ.** 2011. Motion correction improves image quality of dGEMRIC in finger joints. *Eur J Radiol* **80**:e427-431.
  76. **Miese FR, Ostendorf B, Wittsack HJ, Reichelt DC, Kröpil P, Lanzman RS, Mamisch TC, Zilkens C, Jellus V, Quentin M, Schneider M, Scherer A.** 2010. [Cartilage quality in finger joints: delayed Gd(DTPA)<sup>2</sup>-enhanced MRI of the cartilage (dGEMRIC) at 3T]. *Rofo* **182**:873-878.

77. **Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G.** Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis., pp. 1731-1736. *Ann Rheum Dis*.
78. **Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiha M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S.** 2007. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* **146**:797-808.
79. **Ostendorf B, Dann P, Wedekind F, Brauckmann U, Friemann J, Koebeke J, Schulitz KP, Schneider M.** 1999. Miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. Rating of diagnostic value in synovitis staging and efficiency of synovial biopsy. *J Rheumatol* **26**:1901-1908.
80. **Ostendorf B, Scherer A, Backhaus M, Edelmann E, Kellner H, Schalm J, Rau R.** *Magnetresonanztomographie bei rheumatoider Arthritis. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie.* Steinkopff Verlag Darmstadt: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie - Kommission Bildgebende Verfahren.
81. **Owman H, Tiderius CJ, Neuman P, Nyquist F, Dahlberg LE.** 2008. Association between findings on delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage and future knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* **58**:1727-1730.
82. **Prevo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL.** 1995. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **38**:44-48.
83. **Prince MR, Zhang H, Zou Z, Staron RB, Brill PW.** 2011. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol* **196**:W138-143.
84. **Recht M, Bobic V, Burstein D, Disler D, Gold G, Gray M, Kramer J, Lang P, McCauley T, Winalski C.** 2001. Magnetic resonance imaging of articular cartilage. *Clin Orthop Relat Res*:S379-396.
85. **Regatte RR, Akella SV, Borthakur A, Kneeland JB, Reddy R.** 2002. Proteoglycan depletion-induced changes in transverse relaxation maps of cartilage: comparison of T2 and T1rho. *Acad Radiol* **9**:1388-1394.
86. **Riede UN, Schäfer HE, Werner M.** 2004. *Allgemeine und spezielle Pathologie.* Stuttgart: Thieme.
87. **Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA.** 1997. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* **56**:463-469.
88. **Sangha O.** 2000. [Effect size in clinical studies of patients with rheumatoid arthritis. EULAR guidelines and OMERACT core-sets]. *Z Rheumatol* **59**:45-49.
89. **Sanz R, Martí-Bonmatí L, Rodrigo JL, Moratal D.** 2008. MR pharmacokinetic modeling of the patellar cartilage differentiates normal from pathological conditions. *J Magn Reson Imaging* **27**:171-177.
90. **Schmitt B, Zbýn S, Stelzeneder D, Jellus V, Paul D, Lauer L, Bachert P, Trattng S.** 2011. Cartilage quality assessment by using glycosaminoglycan

- chemical exchange saturation transfer and (23)Na MR imaging at 7 T. *Radiology* **260**:257-264.
91. **Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H, Krüger K, Kunz R, Specker C.** 2011. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. **3**.
92. **Schur PH.** [Internet]. 2010. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. [Cited 27. September 2011]. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis>.
93. **Schur PH.** [Internet]. 2011. Epidemiology, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. [Cited 26. September 2011]. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis>
94. **Schur PH, Moreland LW.** [Internet]. 2014. General principles of management of rheumatoid arthritis. [Cited 16. Februar 2014]. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-management-of-rheumatoid-arthritis>
95. **Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, Decker JL, Genant HK, Gofton JP, Goodman N.** 1985. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* **28**:1326-1335.
96. **Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S.** Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study., pp. 903-907. *Br J Rheumatol*.
97. **Smith JB, Haynes MK.** 2002. Rheumatoid arthritis--a molecular understanding. *Ann Intern Med* **136**:908-922.
98. **Smolen JS, Aletaha D, Keystone E.** Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis: fact or fiction?, pp. 2975-2983. *Arthritis Rheum*.
99. **Soden M, Rooney M, Cullen A, Whelan A.** Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee joints of patients with rheumatoid arthritis., pp. 287-292. *Br J Rheumatol*.
100. **Spector TD.** 1990. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* **16**:513-537.
101. **Stastny P.** Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis., pp. 869-871. *N Engl J Med*.
102. **Takizawa Y, Suzuki A, Sawada T, Ohsaka M, Ohsaka M.** Citrullinated fibrinogen detected as a soluble citrullinated autoantigen in rheumatoid arthritis synovial fluids., pp. 1013-1020. *Ann Rheum Dis*.
103. **Tengstrand B, Carlström K, Hafström I.** 2002. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism. *Rheumatology (Oxford)* **41**:285-289.
104. **Tiderius CJ, Jessel R, Kim YJ, Burstein D.** 2007. Hip dGEMRIC in asymptomatic volunteers and patients with early osteoarthritis: the influence of timing after contrast injection. *Magn Reson Med* **57**:803-805.

105. **Tiderius CJ, Sandin J, Svensson J, Dahlberg LE, Jacobsson L.** 2010. Knee cartilage quality assessed with dGEMRIC in rheumatoid arthritis patients before and after treatment with a TNF inhibitor. *Acta Radiol* **51**:1034-1037.
106. **Trattnig S, Marlovits S, Gebetsroither S, Szomolanyi P, Welsch GH, Salomonowitz E, Watanabe A, Deimling M, Mamisch TC.** 2007. Three-dimensional delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) for in vivo evaluation of reparative cartilage after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation at 3.0T: Preliminary results. *J Magn Reson Imaging* **26**:974-982.
107. **Turesson C, Bergström U, Jacobsson LT, Truedsson L, Berglund G, Saxne T.** 2011. Increased cartilage turnover and circulating autoantibodies in different subsets before the clinical onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **70**:520-522.
108. **van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB.** 1990. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* **49**:916-920.
109. **van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC.** Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study., pp. 709-715. *Arthritis Rheum*.
110. **van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL.** 1998. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* **41**:1845-1850.
111. **van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH.** Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system., pp. 20-27. *J Rheumatol*.
112. **Venables PJW, Maini RN.** [Internet]. 2014. Clinical features of rheumatoid arthritis. UpToDate.com. [Cited 18. März 2014]. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-rheumatoid-arthritis>
113. **Wang HZ, Riederer SJ, Lee JN.** 1987. Optimizing the precision in T1 relaxation estimation using limited flip angles. *Magn Reson Med* **5**:399-416.
114. **Weiß C.** 2010. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
115. **Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, Aletaha D, van Riel PL.** 2009. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* **68**:954-960.
116. **Welsch GH, Mamisch TC, Hughes T, Zilkens C, Quirbach S, Scheffler K, Kraff O, Schweitzer ME, Szomolanyi P, Trattnig S.** 2008. In vivo

- biochemical 7.0 Tesla magnetic resonance: preliminary results of dGEMRIC, zonal T2, and T2\* mapping of articular cartilage. *Invest Radiol* **43**:619-626.
117. **Welsch U.** 2005. Lehrbuch Histologie. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
118. **Williams A, Shetty SK, Burstein D, Day CS, McKenzie C.** 2008. Delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) of the first carpometacarpal (1CMC) joint: a feasibility study. *Osteoarthritis Cartilage* **16**:530-532.
119. **Wolfe F, Sharp JT.** Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression., pp. 1571-1582. *Arthritis Rheum.*
120. **Woods RP, Cherry SR, Mazziotta JC.** 1992. Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomogr* **16**:620-633.
121. **Xia Y.** 2000. Magic-angle effect in magnetic resonance imaging of articular cartilage: a review. *Invest Radiol* **35**:602-621.
122. **Zeidler H, Merkesdal S, Hülsemann JL.** 2003. Early arthritis and rheumatoid arthritis in Germany. *Clin Exp Rheumatol* **21**:S106-112.
123. **Zilkens C, Miese F, Herten M, Kurzidem S, Jäger M, König D, Antoch G, Krauspe R, Bittersohl B.** 2013. Validity of gradient-echo three-dimensional delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of hip joint cartilage: a histologically controlled study. *Eur J Radiol* **82**:e81-86.
124. **Østergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejlberg B, Bird P, Emery P, Genant H, Conaghan P.** 2005. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* **64 Suppl 1**:i3-7.
125. **Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejlberg B, Shnier R, O'Connor P, Klarlund M, Emery P, Genant H, Lassere M, Edmonds J.** 2003. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* **30**:1385-1386.

## 8 Danksagung

Ein besonderer Dank sei meinem Doktorvater PD Dr. Falk Miese für das Überlassen des spannenden Themas und die motivierende Betreuung. Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Gerald Antoch für die Möglichkeit danken, dass ich in seinem Institut wissenschaftlich arbeiten durfte. Vielen Dank an das radiologische Team des MRT 2 der Uniklinik Düsseldorf, insbesondere Herrn PD Dr. Wittsack für seine technische Unterstützung, und den MTRAs, die immer wieder wissenschaftliche MRT möglich gemacht haben.

Mein Dank gilt meinen Eltern für Ihre bedingungslose Unterstützung und meinem Bruder Matthias für die Mithilfe bei der Erstellung der MRT-Grafik.

## 9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Solingen, 01. Dezember 2014

Christoph Nowak