

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Stellenwert der Dynamic Contrast-Enhanced MRI und
Delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage bei
Patienten mit früher rheumatoider Arthritis: Führen lokale
Hyperperfusionen zu Knorpelverlust?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Florian Fichter

2018

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

gez: Florian Fichter

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. Christoph Schleich

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. Christoph Zilkens

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Anja Müller-Lutz, Philipp Sewerin, Florian Fichter, Markus Eichner, Ruben Sengewein, Lien Le, Falk Miese, Hans-Jörg Wittsack, Benedikt Ostendorf, Christoph Schleich. The Value of Dynamic Contrast-Enhanced MRI and Delayed Gadolinium Enhanced MRI of the Cartilage in Patients with early Rheumatoid Arthritis: Leads Local Hyperperfusion to Cartilage Loss? Skeletal Radiology.

Aktueller Stand: Submission.

Zusammenfassung (deutsch)

Stellenwert der Dynamic Contrast-Enhanced MRI und Delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis: Führen lokale Hyperperfusionen zu Knorpelverlust?

Ziel der Studie war die Untersuchung der lokalen synovialen Entzündungsaktivität mittels dynamischer Magnetresonanztomographie (MRT) und die biochemische Zusammensetzung des Gelenkknorpels an den Metacarpophalangealgelenken (MCP) II und III mittels Delayed Gadolinium-Enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (RA) unter Therapie mit Methotrexat (MTX). Die MCP-Gelenke II und III von 28 Patienten mit früher RA wurden vor dem Einleiten einer MTX-Therapie sowie im drei- und sechsmonatigen Verlauf untersucht. Zu allen drei Zeitpunkten wurden der RA-MRT-Score (RAMRIS) inklusive der Subscores Synovialitis, Ödem und Erosion sowie der klinische Disease Activity Score 28 (DAS28) erhoben. In den Folgeuntersuchungen zeigt sich eine signifikante Regredienz der lokalen Perfusion in der dynamischen MRT zwischen den Monaten 0 und 3 sowie den Monaten 0 und 6. Die Abnahme der lokalen Perfusion korreliert mit der klinischen Verbesserung des DAS28 ($p < 0,05$). Das Ausmaß der lokalen Entzündungsreaktion von MCP II und III korreliert signifikant mit den dGEMRIC-Werten zu allen drei Zeitpunkten ($p < 0,05$). Des Weiteren zeigten die lokale Entzündungsaktivität und die Knorpelzusammensetzung signifikante Korrelationen mit dem RAMRIS-Subscore Ödem nach drei und mit Erosion nach sechs Monaten MTX-Therapie ($p < 0,05$). Bei Patienten mit RA korreliert die mittels dynamischen MRT gemessene lokale Hyperperfusion mit der Knorpelzusammensetzung und wies eine signifikante Reduktion nach drei und sechs Monaten Therapie auf. Das dynamische MRT scheint ein geeigneter Parameter zum Therapiemonitoring zu sein, da signifikante Korrelationen mit dem DAS28, RAMRIS und den Subscores Ödem und Erosion nachgewiesen werden konnten.

Zusammenfassung (englisch)

The Value of Dynamic Contrast-Enhanced MRI and Delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage in Patients with early Rheumatoid Arthritis: Leads Local Hyperperfusion to Cartilage Loss?

To investigate the local inflammatory activity by using dynamic magnetic resonance imaging (MRI) and cartilage biochemical composition of the metacarpophalangeal joints (MCP) digitus 2 and 3 by using Delayed Gadolinium-Enhanced MRI (dGEMRIC) in patients with early rheumatoid arthritis (eRA) treated with Methotrexate (MTX). MCP joints of the index and middle finger of 28 patients with eRA (disease duration ≤ 6 months) from the AthroMark cohort were examined prior to MTX-therapy (baseline) as well as 3 and 6 months after initiation of MTX-therapy (follow up). Perfusion parameters and dGEMRIC index were calculated. OMERACT RA MRI score (RAMRIS), including synovitis, edema and erosion subscores, and the clinical parameter Disease Activity Score 28 (DAS28) were registered at all time points. In follow-up measurements, the local perfusion in dynamic MRI decreased significantly between months 0 and 3 and between months 0 and 6. Decreasing of local perfusion correlates significantly with the DAS28 improvement at 3 months ($p < 0.05$). The extent of local inflammation (MCP II or MCP III) was significantly correlated with dGEMRIC values at all time points ($p < 0.05$). Furthermore, local inflammation and cartilage composite measurements showed significant correlation with edema subscore in follow up after 3 months and with RAMRIS and erosion subscore in follow up after 6 months ($p < 0.05$). In patients with eRA synovial local hyperperfusion measured by dynamic MRI correlated significantly with the local cartilage composite and decreased significantly after 3 and 6 months after initiating MTX-therapy. Dynamic MRI seems to be a useful parameter of therapy success, since DAS28, RAMRIS and edema/erosion subscores showed significant correlation.

Abkürzungsverzeichnis

3DFLASH	3D fast low angle shot
ACR	American College of Rheumatology
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelle synthetische Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
D	digitus
DAS28	Disease Activity Score 28
DCE	Dynamic Contrast-Enhanced
dGEMRIC	delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage
EULAR	European League Against Rheumatism

G-SCF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor
KM	Kontrastmittel
MCP	Metacarpophalangealgelenk
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MTX	Methotrexat
OMERACT	Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score
RANKL	Receptor Activator of Nuklear Faktor- κ B Liganden
RANK	Receptor Activator of Nuklear Faktor- κ B

ROI	Region of Interest
s	Sekunde
SE	spin echo
STIR	short tau inversion recovery
TNFα	Tumornekrosefaktor α
TSE	turbo spin echo

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Epidemiologie	1
Pathophysiologie	2
Klinische Diagnostik	8
Laborchemische Diagnostik.....	9
Konventionelle Röntgendiagnostik	10
Sonographische Diagnostik.....	11
Magnetresonanztomographische Diagnostik.....	12
Therapie	16
Ziel der Studie	18
Methodik	20
Patientenkollektiv.....	20
Datenerhebung.....	21
Protokoll der konventionellen Magnetresonanztomographie	23
Protokoll dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging	24

Protokoll delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage	24
Datenanalyse.....	27
Statistik.....	30
Ergebnisse	31
Deskriptive Analyse	31
Korrelationsanalyse zwischen dem Verlauf der Perfusionsparameter und dem DAS28	44
Korrelationsanalyse zum Zeitpunkt V0	44
Korrelationsanalyse zum Zeitpunkt V3	47
Korrelationsanalyse zum Zeitpunkt V6	50
Diskussion.....	53
Interpretation der Daten und Vergleich mit anderen Studien	53
Limitationen	57
Fazit.....	58
Literaturverzeichnis	59

Einleitung

Epidemiologie

Erkrankungen des Bewegungsapparats zählen zu den häufigsten und kostenintensivsten Behandlungen in den westlichen Industrienationen (1). Die rheumatoide Arthritis gehört zu dem Formenkreis der chronisch-entzündlichen Autoimmunerkrankungen. Sie ist eine Erkrankung mit vielfältigen Manifestationen, kommt jedoch bevorzugt an den kleinen Fingergelenken vor (2).

In Deutschland liegt die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis schätzungsweise zwischen 0,5 bis 0,8 % (3). Damit ist sie die häufigste entzündlich rheumatische Erkrankung (4). Frauen erkranken circa doppelt so häufig wie Männer. Die Inzidenzrate liegt bei Frauen zwischen 34 - 83/100000 pro Jahr. Insgesamt zeigt jedoch die Inzidenz zuletzt eine abnehmende Tendenz (5, 6). Der Häufigkeitsgipfel der Neuerkrankungen tritt bei Frauen mit zwischen 55 und 64 Jahren früher ein als bei Männern (65 bis 75 Jahren) (7-9).

Bedingt durch die entzündlichen Veränderungen kommt es im Verlauf der Erkrankung zu Funktionseinschränkungen betroffener Gelenke bis hin zum vollständigen Funktionsverlust (10). Patienten mit rheumatoider Arthritis weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils eine gesteigerte Mortalität auf (11). Ihre Lebenserwartung sinkt je nach Krankheitsausprägung und Behandlung oder Nichtbehandlung um 3 bis 18 Jahre (12, 13). Das Ausmaß und der Verlauf der Erkrankung sind sehr variabel. Es gibt selbstlimitierende und milde Formen. Jedoch haben Studien gezeigt, dass

in den ersten 10 Jahren nach der Erkrankung circa die Hälfte aller Patienten über Funktionseinschränkungen der betroffenen Gelenke klagt (10).

Der Verlust sozialer und finanzieller Selbstständigkeit sowie die langfristigen Behandlungskosten stellen große Herausforderungen an das Gesundheitssystem dar. Die durchschnittlichen Behandlungskosten belaufen sich in den Vereinigten Staaten von Amerika jährlich auf circa 6000 Dollar pro Patient (14). Neben den direkten Kosten für die vielfältigen medizinischen Leistungen haben auch die indirekten Kosten eine schwerwiegende Relevanz. Hierunter fallen zum einen Produktivitätsausfälle durch Arbeitsunfähigkeit (15). Zum anderen kommt es durch Erwerbsminderungen zu vermehrten Rentenzahlungen. Zink et al. erfassten, dass 2007 circa 35% der Erwerbstätigen in Deutschland mit einer entzündlichen rheumatischen Erkrankung, die nicht länger als 48 Monate erkrankt waren, mindestens eine Krankschreibung innerhalb der letzten 12 Monate einreichten. Die durchschnittliche Dauer dieser Arbeitsunfähigkeiten betrug 43 Tage. Als weiteres Beispiel sind 2007 insgesamt 1898 Zugänge an Renten wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund entzündlicher rheumatischer Erkrankungen verzeichnet worden. Daher kommt der frühen Diagnosestellung und Therapieeinleitung sowie einem verlässlichem Therapiemonitoring eine hohe sozioökonomische Bedeutung zu.

Pathophysiologie

Die genauen Ursachen der Erkrankung sind bis heute nicht geklärt. Man vermutet, dass es bei entsprechender genetischer Disposition zu einer Immunreaktion auf einen bisher unbekanntem Infekt kommt. Neben den Allgemeinsymptomen Myalgien, nächtlichem Schwitzen und subfebrilen Temperaturen ist der Leitbefund der rheumatoiden Arthritis die Polyarthritid bevorzugt in den kleinen Fingergelenken. Die rheumatoide Arthritis imponiert

klassischerweise polytop und seitensymmetrisch, aber auch größere Gelenke in anderen Körperregionen können betroffen sein (16). Begleitend kann es auch zu einer Tendovaginitis und Bursitis kommen. In den Endstadien weisen die betroffenen Gelenke Destruktionen mit Versteifungen und Fehlstellungen auf. Charakteristisch hierbei ist die sogenannte Rheumahand, die sich durch Schwanenhalsdeformitäten mit Überstreckung im Fingermittelgelenk und Beugestellung im Fingerendgelenk auszeichnen. Weitere assoziierte Fehlstellungen sind die Knopflochdeformitäten bei Beugestellung im Fingermittelgelenk und Überstreckung im Fingerendgelenk, die Daumenbeugekontrakturen mit Streckdefizit im Daumengrundgelenk und Überstreckung im Daumenendgelenk sowie die ulnare Deviation der Finger.

Zudem können neben den typischen Gelenkerscheinungen auch weitere Organmanifestationen auftreten. Am häufigsten ist dabei die Lunge betroffen, meist im Rahmen einer asymptomatischen Pleuritis. In schweren Verläufen reichen die Veränderungen jedoch bis zu einer Lungenfibrose (17). Ebenso kann das Herz im Sinne einer Peri- oder Myokarditis beteiligt sein (18). Im Rahmen eines sekundären Sjögren-Syndroms klagen Rheumapatienten über Entzündungen der Speichel- und Tränendrüsen. Seltener sind vaskuläre Manifestationen der rheumatoiden Arthritis mit beispielsweise Livedo reticularis oder dem Raynaud-Syndrom (19). Ist der erste Manifestationsort der rheumatoiden Arthritis die Halswirbelsäule mit frühmorgendlichen Nackenschmerzen in Ruhe, dann spricht man von der Zervikalarthritis (20). Hierbei ist eine der gefürchtetsten Komplikationen ein Querschnittssyndrom bei zunehmender Instabilität der Halswirbelsäule. Beim Felty-Syndrom, einer schweren seropositiven Form der rheumatoiden Arthritis, kommt es zur Haupttrias aus Arthritiden, Splenomegalie und Granulozytopenie (21, 22).

In den Entzündungsprozess der Gelenke sind die verschiedenen am Gelenkaufbau beteiligten Komponenten involviert. Durch autoimmunologische Vorgänge kommt es zu entzündlichen Veränderungen der Synovialis, der sogenannten Synovialitis. Die Synovialis ist Bestandteil der Gelenkkapsel und

kann als Gelenkschleimhaut beschrieben werden. Eine Gelenkkapsel besteht aus der Membrana fibrosa und Membrana synovialis. Die aus straffem Faserknorpel bestehende Lamina fibrosa schließt den Gelenkspalt nach außen hin ab. Ihr innen anliegend ist die Membrana synovialis. Diese besteht aus einer Intima, welche sich aus ein bis vier Lagen Synovialozyten zusammensetzt, die ohne Basalmembran in eine Extrazellulärmatrix eingebettet sind. Die Subintima besteht aus fibrillärem Bindegewebe, Fettzellen sowie einem Blut- und Lymphgefäßnetz.

Synovialozyten können in zwei Zelltypen differenziert werden. Es gibt Typ-A-Synovialozyten, die stark den Makrophagen ähneln und für die Resorption und Reinigung der Gelenkflüssigkeit sorgen. Die Typ-B-Synovialozyten sind spezialisierte Fibroblasten und hauptsächlich für die Produktion der Synovialflüssigkeit und deren Hauptbestandteil Hyaluronsäure verantwortlich. Die Synovialflüssigkeit oder auch Synovia genannt stellt zum einen die Ernährung des bradytrophen Gelenkknorpels sicher und reduziert zum anderen die bei Bewegung zwischen den Gelenkflächen entstehenden Reibungskräfte (23).

Bei der rheumatoiden Arthritis kommt es durch verschiedene Mediatoren zu der Synovialitis. Hauptprotagonisten in der Entzündungskaskade sind der Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α) sowie das Interleukin-1 und Interleukin-6 (24).

Der hauptsächlich von Monozyten und Makrophagen, weniger von B-Zellen, T-Zellen und Fibroblasten sezernierte TNF- α ist ein außerordentlich potentes auto- und parakrines Cytokin, das zur Ausschüttung weiterer Entzündungsmediatoren, wie dem Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin 8 oder Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) führt (25-27).

Interleukin-1 initiiert die Bildung weiterer proinflammatorischer Cytokine sowie die Aktivierung von T-Lymphozyten und Endothelzellen. Ebenso wird die Synthese von Akute-Phase-Proteinen forciert. Des Weiteren führen aktivierte Makrophagen, T-Lymphozyten und Fibroblasten zu einer vermehrten Angiogenese (28). Zudem inhibieren der TNF- α und das Interleukin-1 die Produktion der Gewebsinhibitoren, sprich der Metalloproteinasen in den Synovialozyten (29). Produziert wird das Interleukin-1 von Makrophagen, Monozyten und Endothelzellen.

Interleukin-6 ist als B-Zell-stimulierender Faktor für deren Ausreifung zu Plasmazellen verantwortlich. Im Rahmen der rheumatoiden Arthritis ist die durch das Interleukin-6 induzierte synoviale Fibroblastenproliferation von großer Bedeutung (30). Gebildet wird Interleukin-6 von Makrophagen, Monozyten, T-Zellen und synovialen Fibroblasten.

Bei der Synovialitis im Rahmen der rheumatoiden Arthritis kommt es zu Interaktionen zwischen den Synovialozyten und dem knorpeligen Überzug der Gelenkflächen. Der Gelenkknorpel ist eine Sonderform des hyalinen Knorpels. Er zeichnet sich durch das fehlende Perichondrium aus, welches die Ernährung des hyalinen Knorpels sicherstellt. Die Nutrition wird beim Gelenkknorpel durch die Synovia gewährleistet (31).

Zellulärer Hauptbestandteil des Knorpelgewebes sind die glykogenreichen Chondrozyten (32). Diese sind in eine Extrazellulärmatrix aus Kollagenfibrillen und Proteoglykanen eingebettet. Proteoglykane sind Proteine aus vielen kovalent verknüpften Glykosaminglykanen. Diese wiederum bestehen aus langen Kohlenhydratketten mit sich wiederholenden Disaccharideinheiten ohne Proteinanteile. Hauptvertreter der Proteoglykane im Gelenkknorpel sind das Aggrecan sowie Hyaloronaggregate. Sie können große Mengen Wasser binden und gewährleisten damit die Verformbarkeit des Knorpels (31). Unter mechanischem Druck strömt das Wasser aus den Proteoglykanen heraus und kann bei nachlassendem Druck wieder rückresorbiert werden. Die

Kollagenfibrillen ihrerseits limitieren die übermäßige Ausdehnung der Proteoglykane und sorgen für die Integrität des Knorpelgefüges.

Charakteristisch für den Knorpel ist sein vierschichtiger Aufbau. Die unterste Schicht ist die Mineralisationszone. Hieran schließen sich die nicht mineralisierten Radiär- und Übergangszone an. Die oberste Schicht stellt die Tangentialzone dar. Die im subchondralen Knochen verankerten Kollagenfibrillen des hyalinen Knorpels nehmen einen arcadenförmigen Verlauf mit ihrem Scheitelpunkt in der Tangentialzone (33).

Die Anwesenheit von Interleukin-1 bei der Synovialitis triggert einen Abbau der Glykosaminglykane innerhalb der Proteoglykane des hyalinen Knorpels und führt somit konsekutiv zu Knorpelschäden (34). Es kommt zu einer autokrinen Unterhaltung des Glykosaminglykanabbaus, indem die Chondrozyten ihrerseits Interleukin-1 produzieren und ausschütten. Dadurch wird zum einen der Abbau der Knorpelmatrix weiter forciert, zum anderen bewirkt es eine Interaktion mit den Synovialozyten. Es wird vermutet, dass das von den Chondrozyten produzierte Interleukin-1 und Syndecan-4 die Synovialozyten zu einem aggressiveren Phänotypen umwandeln (24). Die transformierten Synovialozyten wachsen in den Gelenkknorpel ein und führen dadurch wiederum zu strukturellen Knorpelschäden.

In den fortgeschrittenen Stadien greifen die Destruktionen vom Knorpel auf die ossären Strukturen über. Eine zentrale Bedeutung bei den knöchernen Gelenkveränderungen im Rahmen der rheumatoiden Arthritis kommt den Osteoklasten zu. Osteoklasten sind mehrkernige, aus fusionierten Monozyten entstandene Zellen, welche mineralisierten Knochen abbauen (31). Unter physiologischen Gegebenheiten besteht eine Balance zwischen Knochenabbau durch Osteoklasten und Knochenaufbau durch die Osteoblasten. Die Osteoklasten sorgen mittels aktivem Protonentransport für ein saures Milieu zwischen sich und der Knochenmatrix, wodurch die Mineralsalze aus der

Knochenmatrix herausgelöst werden. Additiv kommt es zur Sezernierung von Proteasen, welche die Kollagenfibrillen abbauen (35).

Die pathologisch gesteigerte Osteoklastenaktivität im Rahmen der rheumatoiden Arthritis erfolgt über verschiedene Signalkaskaden. Durch Bindung des Receptor Activator of Nuklear Faktor- κ B Liganden (RANKL) an den entsprechenden Rezeptor der Osteoklastenvorläuferzellen kommt es zur Ausreifung der Osteoklasten (32). Das lösliche Osteoprotegrin bindet an den Receptor Activator of Nuklear Faktor- κ B (RANK), so dass dieser blockiert wird und Osteoprotegrin damit als Gegenregulation der Osteoklastendifferenzierung fungiert (36). In der entzündlich veränderten Synovia herrscht eine Dysbalance zu Gunsten des RANKL.

Auch Osteoblasten nehmen durch die Synthese von RANKL und Osteoprotegrin Einfluss auf die Osteoklastengenese (37). Weiterhin beeinflussen proinflammatorische Zytokine, die von Makrophagen und Leukozyten in der entzündeten Synovialis gebildet werden, die Synthese der Osteoklasten. Darunter zählen unter anderem der TNF- α , Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-17 und der G-SCF (38).

Im Rahmen des Knochenabbaus kommt es zu einem Austritt von Wasser nach extrazellulär bei noch erhaltener Trabekelstruktur, dem sogenannten Knochenmarksödem. Im weiteren Verlauf entstehen dann fokale Knochenerosionen, auch Geoden genannt (39).

Frühere Studien konnten nachweisen, dass die Entstehung von Knochenerosionen und der Verlust von Knorpelmatrix mit der damit verbundenen Gelenksspaltverschmälerung auch unabhängig voneinander ablaufen können (40). Landewé et al. wiesen nach, dass bereits vorexistierende Knochenerosionen auch zu Gelenksspaltverschmälerungen führen können ohne klinisch nachweisbare Synovialitis (41).

Klinische Diagnostik

Die Diagnosestellung rheumatoide Arthritis erfolgt mittels der American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)-Kriterien von 2010 (42). Die Kriterien finden Anwendung bei klinisch gesicherter Synovialitis in mindestens einem Prädilektions-Gelenk ohne Nachweis einer anderweitigen Ursache wie Trauma, degenerativer oder anderer entzündlicher Gelenkaffektionen (43). In einem Punktesystem werden die Anzahl geschwollener oder schmerzhafter Gelenke, die Symptombdauer (mehr oder weniger als 6 Wochen), die Serologie (Rheumafaktor und Anti-cyklisch-citrulliniertes-Peptid-Antikörper) und Entzündungsparameter im Blut (C-reaktives-Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit) erfasst. Die hierbei zu berücksichtigenden kleinen Gelenke sind Hand-, Finger- und Zehengelenke, ausgenommen die Daumensattelgelenke, Großzehengrundgelenke sowie Finger- und Zehenendgelenke. Zudem werden die großen Gelenke Sprung-, Knie-, Hüft-, Ellenbogen- und Schultergelenke evaluiert.

Ein System zur quantitativen Beurteilung der Krankheitsaktivität stellt der Disease Activity Score 28 (DAS28) dar. Dieser findet mittlerweile in der klinischen Routine zur Statuserhebung sowie Evaluation des Krankheitsverlaufs breite Anwendung (44). Zur Erhebung des Scores werden die von der EULAR definierten Gelenke auf Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit hin untersucht (45). Des Weiteren fließen die subjektive Krankheitseinschätzung durch den Patienten selber und laborchemische Entzündungsparameter wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder C-reaktiven-Protein (CRP) mit ein.

Laborchemische Diagnostik

Zu den wichtigsten laborchemischen Parametern zur Diagnosesicherung der rheumatoiden Arthritis zählen die sogenannten Rheumafaktoren. Es handelt sich dabei um Autoantikörper, die mit ihrem Fab-Teil an den Fc-Teil körpereigener Immunglobuline vom Typ G binden. Diese können selber Immunglobuline (IG) vom Typ G sein, jedoch auch als andere IG-Typen, wie beispielsweise Typ M vorliegen. Eine Erhöhung des Rheumafaktors vom Typ M hat eine Sensitivität von circa 70 Prozent und eine Spezifität von circa 80 Prozent (46).

Der Nachweis von Antikörpern gegen cyclisch citrullinierte Peptide erhärtet die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis. Hierunter fallen Antikörper gegen cyclisches Citrullin, mutiertes und nicht mutiertes citrulliniertes Vimentin sowie citrulliniertes Fibrinogen. Die wichtigsten Vertreter sind die Antikörper gegen cyclisches Citrullin. Studien zeigen im Vergleich zu den Rheumafaktoren eine etwas geringere Sensitivität (64-76 Prozent versus 64-86 Prozent), jedoch weisen Antikörper gegen cyclisches Citrullin eine deutlich höhere Spezifität auf (>95 Prozent versus 84-90 Prozent) (47-56). Der Nachweis von Antikörpern gegen cyclisches Citrullin kann bis zu Jahren der klinischen Manifestation einer rheumatoiden Arthritis voraus gehen. Auch als prädiktiver Indikator bezüglich eines schweren erosiv-destruierenden Verlaufs können die Antikörper verwendet werden (57-60).

Die unspezifischen Entzündungsmarker CRP und die BSG sind weniger zur Diagnosesicherung, eher zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs geeignet. Sie zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität, jedoch begrenzte Spezifität aus (61). Weniger verbreitet ist die Verwendung von Alpha-2-Globulin (62) und Ferritin (63).

Konventionelle Röntgendiagnostik

Im Bereich der apparativen Diagnostik mittels bildgebender Verfahren hat sich die Röntgenuntersuchung der Hände und Füße in dorsovolarer Aufnahme etabliert (64). Zudem werden häufig die sogenannte Zitherspielaufnahme, sprich schräg aufliegende Hand bei fächerartig aufgereihten Fingern (65) oder eine Schrägaufnahme des Fußes angefertigt. Untersuchungen von größeren Gelenken können im Einzelfall je nach klinischem Erscheinungsbild erwogen werden. Die Röntgenuntersuchung gibt eine sehr gute Darstellung der knöchernen Strukturen. Sie ist jedoch für die Beurteilung der Weichteilkomponenten nur eingeschränkt geeignet.

Man unterscheidet zwischen indirekten und direkten Arthritiszeichen in der konventionellen Röntgenaufnahme (66). Die indirekten Zeichen umfassen Weichteilschwellungen durch Synovialisproliferation, Gelenkerguss, perifokales Ödem und gelenksnahe Osteoporose. Erosionen sind definiert als eine Unterbrechung der Kortikalis um mindestens einen Millimeter (mm) sowie Ausdünnung der Grenzlamelle und Gelenksspaltverschmälerungen (67). Sie sind Ausdruck der Beschädigung des artikulierenden Knochens und werden als direkte Arthritiszeichen geführt. Auf Basis dieser Veränderungen gibt es eine Vielzahl an Scoringsystemen, wovon die Einteilungen von Steinbrocker, Larsen und Sharp am verbreitetsten sind.

Die charakteristischen erosiven Veränderungen treten erst in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf, so dass dieses Verfahren zur Beurteilung der frühen rheumatoiden Arthritis nur bedingt geeignet ist (43). Bei der fortgeschrittenen rheumatoiden Arthritis besteht jedoch eine hohe Korrelation zwischen Krankheitsstadium und übersichtsradiologisch fassbaren Gelenkveränderungen.

Sonographische Diagnostik

Ebenso wie die Röntgenuntersuchung ist die Ultraschalldiagnostik ein flächendeckend verfügbares und kostengünstiges Verfahren zur Abklärung einer rheumatoiden Arthritis (68). Im Gegensatz zur Röntgenuntersuchung kommt die Sonographie ohne den Einsatz ionisierender Strahlen aus und ist somit für den Patienten gänzlich risikofrei. Sie ermöglicht eine gute Darstellung der Weichteile, Gelenke und Sehnen. Die Knochenoberflächen sind ebenfalls adäquat zu beurteilen.

Der Nachteil dieser Untersuchungsmethode ergibt sich aus der schweren beziehungsweise nicht möglichen Evaluation der Knochenbinnenstrukturen sowie aus dem Umstand, dass nicht alle Knochenoberflächen einsehbar sind. Zumindest für die darstellbaren Bereiche gilt, dass in der Sonographie frühe Erosionen detektierbar sind, welche häufig röntgenologisch noch nicht zu erfassen sind (69). Des Weiteren können das Ausmaß der Synovialhyperthrophie, die Tenosynovitis und Enthesiopathien beurteilt werden (70).

Die Farbdopplersonographie kann mittels des Ausmaßes der Perfusion Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität geben (71). Bei ihr werden die Frequenzverschiebungen als Farb- und Kurvenspektrum richtungsabhängig kodiert. Neben der Farbdopplersonographie kommt auch die Powerdopplersonographie bei der Evaluation der rheumatoiden Arthritis zum Einsatz. Hierbei wird der Energiegehalt der reflektierten Signale dargestellt. Mehrere Studien haben Zusammenhänge der Powerdoppleraktivität und dem radiologisch sichtbaren Progress nachgewiesen (72-78).

Zudem können bei unklaren Befunden sonographisch gesteuerte Punktionen zur bioptischen Sicherung durchgeführt werden. Da der Ultraschall Veränderungen, die den knöchernen Erosionen vorausgehen, aufzeigen kann, eignet sich dieses

Verfahren durchaus zur Diagnostik der frühen rheumatoiden Arthritis. Zusätzlich ist ein sonographisches Monitoring des Krankheitsverlaufs möglich.

Magnetresonanztomographische Diagnostik

Einen immer größeren Stellenwert, insbesondere bei der Früherkennung einer rheumatoiden Arthritis stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar (79). Aufgrund ihres hohen Weichteilkontrastes kann sie schon frühe Veränderungen sichtbar machen, die röntgenologisch noch okkult sind (80). Als Schnittbildverfahren erlaubt sie eine dreidimensionale Darstellung der Weichteilstrukturen wie Muskulatur, Bänder, Sehnen, Kapsel, Synovialis und Knorpel in hochauflösender Qualität sowie eine gute Beurteilbarkeit der ossären Strukturen. Kontrastmittelgestützte Untersuchungen geben zudem Aufschlüsse über die Krankheitsaktivität. Die MRT ist eine geeignete Methode zum Therapiemonitoring, da sie ohne viel Vorlaufzeit die Veränderungen an Knochen und Weichteilstrukturen darstellt (81). Des Weiteren kommt die MRT ohne ionisierende Strahlung aus.

Als Nachteile sind der hohe Zeitaufwand, die Kosten sowie der Ausschluss vieler Patienten mit Metallimplantaten wie beispielsweise Herzschrittmachern oder Defibrillatoren zu nennen. Patienten mit Klaustrophobie oder Rückenschmerzen tolerieren die langen Liegezeiten in der engen Röhre nicht.

Die generelle Funktionsweise der MRT basiert auf dem Effekt eines künstlich erzeugten Magnetfeldes und von ausgesendeter Hochfrequenzimpulse auf die Atomkerne im menschlichen Körper (82). Nach Sistieren der Hochfrequenzimpulse senden die Atome ein Resonanzsignal in Form von elektromagnetischer Strahlung aus. Je nach Art und Beschaffenheit des

Gewebes kann die Intensität des Signals variieren und somit von einer spezifischen Kontraststärke repräsentiert werden.

Entscheidend für den Bildkontrast sind Frequenz und Dauer der ausgesendeten Hochfrequenzpulse sowie die Zeiten, in denen das Resonanzsignal auftritt. Hier wird zwischen der T1-Längsrelaxationszeit oder Spin-Gitter-Relaxations-Zeit und der T2-Querrelaxationszeit beziehungsweise Spin-Spin-Relaxations-Zeit unterschieden. Grundlegend stellen sich Gewebearten mit einer kurzen T1-Relaxationszeit wie beispielsweise Fettgewebe signalreich und analog dazu Gewebe mit einer langen T1-Relaxationszeit wie Wasser und andere Flüssigkeiten signalarm dar. In T2-gewichteten Sequenzen stellen sich Gewebearten mit einer langen T2-Relaxationszeit, unter anderem Flüssigkeiten, hyperintens und Gewebe mit kurzen T2-Relaxationszeiten wie exemplarisch Muskelgewebe oder die Kortikalis des Knochens hypointens dar. Kontrastmittelgestützte Untersuchungen erfolgen meist unter der Verwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel (KM), welche intravenös appliziert werden können. Gadolinium zeichnet sich durch seine starken paramagnetischen Eigenschaften aus und führt zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit und somit zu einer Signalsteigerung in den T1-gewichteten Sequenzen (83).

Ein entscheidender Parameter, der mittels MRT beurteilt werden kann, ist das Knochenmarksödem als Ausdruck des beginnenden Integritätsverlustes der ossären Strukturen. Die Kernspintomographie ist das einzige Verfahren, welches eine genaue Evaluierung des Knochenmarksödems erlaubt (84). Hierzu eignen sich besonders gut fettsupprimierte T2-gewichtete Sequenzen. Einen hohen Stellenwert hat das Knochenmarksödem, da in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass es ein verlässlicher Prädiktor für das Entstehen von Erosionen ist (85-92).

Das Kapselödem sowie der Gelenkerguss sind zwei unspezifische Kriterien, können jedoch insbesondere in fettgesättigten T2-Sequenzen, wie beispielsweise der short tau inversion recovery (STIR)-Sequenz sehr sensitiv

nachgewiesen werden (80). Veränderungen der Bänder und Sehnen im Sinne einer Tendinitis oder Tendovaginitis bei einer rheumatoiden Arthritis sind in der MRT ebenfalls gut zu beurteilen.

Im Gegensatz zur Übersichtsradiographie, welche ein Summationsbild der erfassten Knochen darstellt, können in der MRT die ossären Strukturen in sämtlichen Raumrichtungen betrachtet werden. Aufgrund der Gewebestruktur ist die physiologische Knochenkompakta in der Magnetresonanztomographie signallos. Wird die Kompakta beispielsweise durch entzündliche Vorgänge abgebaut oder durch Fremdgewebe ersetzt, dann führt dies zu Veränderungen des Signalverhaltens, was wiederum registriert werden kann. Einzelne Veränderungen, wie beispielsweise die Bildung subchondraler Zysten können in der MRT sogar früher als im konventionellen Röntgen detektiert werden (93). Die Spezifität der Darstellung von Erosionen im MRT ist in mehreren Studien anhand von Computertomographiekontrollen als „Goldstandard“ der Knochendarstellung validiert worden (87, 94-98). Die Gelenkspaltweite kann sowohl in der konventionellen Röntgenaufnahme als auch in der MRT bestimmt werden.

Einer der wichtigsten Parameter bei der Früherkennung der rheumatoiden Arthritis ist der Nachweis sowie die Quantifizierung der Synovialitis (99). Der Schweregrad der Entzündungsreaktionen korreliert mit der Hypertrophie der Synovialis. Die physiologische Synovialis und die anliegende Gelenkkapsel weisen ein gleiches T1-hypointenses Signalverhalten auf und sind somit nicht voneinander zu differenzieren. Kommt es durch die rheumatoide Arthritis zu einer synovialen Volumenzunahme, kann man diese in der MRT nachweisen. Einen zusätzlichen Informationsgewinn erhält man durch Aufnahmen nach Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel, da die entzündlich veränderte Synovialis ein gesteigertes Kontrastmittelenhancement aufweist.

Als weitere gelenkbildende Komponente kann auch der Gelenkknorpel zur Evaluierung einer rheumatoiden Arthritis herangezogen werden. Die Knorpelbildung in der MRT gewinnt in der jüngeren Vergangenheit immer

weiter an Bedeutung. Es gibt bereits heute eine Vielzahl verschiedener Techniken, wovon eine der etabliertesten die delayed-Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC) darstellt.

Gemessen wird indirekt der Gehalt an Glykosaminoglykanen, welcher essentiell für die Integrität und Funktionalität des Gelenkknorpels ist. Sie sind an das Makroproteoglykan Aggrecan gebunden und macht neben dem Kollagen den Hauptbestandteil der Faserknorpelmatrix des Gelenkknorpels aus. Die Technik basiert auf der Tatsache, dass sich der Glykosaminoglykangehalt umgekehrt proportional zu Gadoliniumanreicherungen innerhalb des Knorpels verhält, sodass sich Veränderungen in der Zusammensetzung des Gewebes, sprich fokale oder generalisierte Reduktionen der Glykosaminoglykane anhand einer vermehrten Kontrastmittelaufnahme im Gelenk erkennen lassen (100).

Die Auswertung einer MRT der Hand kann anhand quantitativer und semiquantitativer Methoden erfolgen. Die quantitativen Methoden umfassen die Messung des Volumens der entzündeten Synovialis und die Bestimmung des relativen Signalanstieges in den T1-gewichteten Sequenzen in festgelegten Zeitabständen nach intravenöser Kontrastmittelapplikation (81). Nach Definition der Arbeitsgruppe Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials (OMERACT) sind semiquantitative Parameter, wie Erosionen, Defekte, Knochenödem, Synovialitis und Knorpel zur Graduierung der Krankheitsaktivität geeignet. Basierend auf Parametern Erosion, Synovialitis und Knochenmarködem hat die Arbeitsgruppe der OMERACT das aktuell gängigste Scoringsystem entwickelt, den Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS).

Therapie

Die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis umfasst ein ganzheitliches Therapiekonzept durch ein multidisziplinäres Team unter Beteiligung von Rheumatologen, Hausärzten, Orthopäden, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Pflegekräften, Sozialarbeitern, Psychologen und anderen Berufsgruppen (101).

Die sicherlich größte Bedeutung innerhalb dieses ganzheitlichen Therapieansatzes kommt der medikamentösen Behandlung zu. Das zentrale Ziel der antirheumatischen Therapie ist die vollständige Krankheitsremission (102). Den Beginn der Erkrankung stellt das Stadium dar, in dem die radiologisch detektierbaren Gelenkzerstörungen am schnellsten voranschreiten. Jedoch ist es auch die Zeitspanne, in denen eine antirheumatische Therapie diese Veränderungen am effektivsten unterbinden kann (103). Studien haben gezeigt, dass bei Einleitung einer antirheumatischen Therapie innerhalb der ersten sechs Monate das Risiko für dauerhafte Funktionseinschränkungen der Gelenke signifikant reduziert und die Chancen auf eine vollständige Krankheitsremission deutlich gesteigert wird (104, 105). Insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil kann durch frühe Therapieeinleitung das Risiko eines radiologisch-sichtbaren Progresses deutlich gemindert werden (106). Dies hat auch Auswirkungen auf die Mortalität, welche im Gegensatz zur nicht-therapierten rheumatoiden Arthritis nach früher Einleitung der antirheumatischen Therapie keine signifikante Erhöhung gegenüber der Normalbevölkerung aufweist (107, 108). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass ein Therapieeinleiten bei undifferenzierter Arthritis vor der Diagnosesicherung einer rheumatoiden Arthritis die definitive Diagnosestellung und auch die radiologische Progression hinauszögern kann (109).

Grundpfeiler der medikamentösen Therapie ist die dauerhafte Einnahme der sogenannten Basistherapeutika, auch konventionelle synthetische Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARD) genannt. Über ihre

entzündungshemmende Wirkung kommen ihnen neben symptomatischen Effekten durch Immunsuppression auch krankheitsmodifizierende Eigenschaften zu. Hierdurch kann Gelenkerstörungen vorgebeugt werden. Ein kausaler Therapieansatz existiert aktuell jedoch nicht.

Hauptvertreter der Basistherapeutika ist das kostengünstige und relativ gut verträgliche Zytostatikum Methotrexat (MTX). Als Hemmstoff der Dihydrofolatreduktase fungiert es als Folsäureantagonist. Dadurch kommt es zu einer verringerten Bildung von Purinnukleotiden und somit zur Reduktion der Desoxyribonukleinsäuresynthese. Die Nebenwirkungsrate wird durch eine zeitversetzte Gabe von Folsäure deutlich gesenkt. Im Regelfall beinhaltet die Therapieeinleitung eine Monotherapie von MTX (110). Hierunter kommt es in 20 bis 30 Prozent der Fälle zur Remission (111, 112).

Das Ziel einer Remission beziehungsweise einer niedrigen Krankheitsaktivität sollte möglichst schnell erreicht werden. Ist dies unter MTX-Monotherapie nicht herbeizuführen oder besteht eine MTX-Unverträglichkeit, sollte auf ein anderes Medikament aus der Gruppe der csDMARD zurückgegriffen werden wie beispielsweise Leflunomid oder Sulfasalazin. Persistiert die Krankheitsaktivität unter optimierter csDMARD-Monotherapie, dann kombiniert man zwei Präparate aus der Gruppe der csDMARD oder greift auf eine Kombination aus csDMARD meist MTX und einem Biologikum zurück.

Biologika sind rekombinant hergestellte Antikörper, seltener Proteine mit Bindungsfunktion. Sie finden klassischerweise Einsatz in der onkologischen Therapie, doch auch bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis kann man auf diese Arzneistoffe zurückgreifen. Ihre Herstellung ist sehr aufwendig und somit auch mit hohen Kosten verbunden. Bei der rheumatoiden Arthritis kommen vornehmlich Hemmstoffe des Tumornekrosefaktor-alpha (zum Beispiel Adalimumab, Infliximab oder Etanercept), des Oberflächenproteins von B-Lymphozyten Cluster of Differentiation 20 (zum Beispiel Rituximab) oder Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (zum Beispiel Anakinra) zur Anwendung.

Insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität bietet sich der Einsatz der Biologika in Kombination mit MTX an (113). Eine Monotherapie mit Biologika ist nicht empfohlen, da im Vergleich zur MTX-Monotherapie zwar eine Überlegenheit bezüglich des radiologischen Progresses besteht, jedoch bislang kein Benefit bezüglich des klinischen Outcomes nachgewiesen werden konnte (111, 114-116).

Additiv kann die Gabe von Glukokortikoiden insbesondere als Akutmedikation erwogen werden. Hier sind neben der systemischen Therapie auch intraartikuläre Injektionen durchführbar, welche zu einer raschen Linderung im betroffenen Gelenk führen können. Bei besonders schweren Verläufen kann auch auf interventionelle Therapiemöglichkeiten zurückgegriffen werden. Neben der Synovektomie, sprich die Entfernung der entzündlich veränderten Synovialis, gibt es auch die Radiosynoviorthese. Hierbei werden beta-strahlende Isotope intraartikulär injiziert und bewirken lokal eine Wachstumshemmung durch fibrotische Transformation der Synovialis (117).

Ziel der Studie

Rheumatoide Arthritis als chronische autoimmune Erkrankung verursacht eine Entzündung und Proliferation der Synovialis, Knochenmarksödeme, Erosionen und Knorpelschäden (118-120). Unkontrollierte Verläufe der rheumatoiden Arthritis führen zu Veränderungen der kleinen Fingergelenke bis hin zur vollständigen Gelenkzerstörung sowie langanhaltenden Funktionseinschränkungen oder Funktionsausfällen mit hoher Morbidität und begleitenden sozioökonomischen Belastungen für die Patienten und das Gesundheitssystem (34, 121). Das zentrale Ziel in der Rheumatherapie ist die Krankheitsremission. Laut Empfehlungen der ACR/EULAR sollten alle Patienten primär mit csDMARD behandelt werden.

Die Magnetresonanztomographie ist eine etablierte Bildgebungstechnik bei der Diagnosestellung der rheumatoiden Arthritis und findet zunehmend Anwendung im klinischen Alltag bei der Frühdiagnose und Therapiekontrolle von Rheumapatienten (122-124). Dynamische, kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie-Untersuchungen, sogenannte dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRT), ermöglichen eine suffiziente Beurteilung der synovialen Entzündungsprozesse (125). Das DCE-MRT kann quantitativ und semi-quantitativ analysiert werden (126, 127). Studien haben gezeigt, dass sich das DCE-MRT zur Einschätzung der Krankheitsaktivität eignet (128-130). Des Weiteren konnten Korrelationen nachgewiesen werden zwischen dem DCE-MRT und dem auf konventionellen MRT-Bildern basierendem RAMRIS der OMERACT-Arbeitsgruppe (126, 131).

Knorpelbildung in der MRT mittels der dGEMRIC-Technik gibt Aufschlüsse über die Knorpelqualität des hyalinen Gelenkknorpels. Ihre Anwendung ist auch bei den kleinen Fingergelenken möglich, welche vornehmlich bei der rheumatoiden Arthritis betroffen sind (126, 132). Der dGEMRIC-Index korreliert mit dem Glykosamingehalt in der Matrix des Gelenkknorpels und kann zur Beurteilung von Gelenkschäden bei rheumatoider Arthritis herangezogen werden (120, 133).

Ziel der Studie war die Untersuchung der lokalen Entzündungsaktivität bzw. Knorpelqualität mittels DCE-MRT und dGEMRIC. Diese wurden jeweils an den Metacarpophalangealgelenken (MCP) II und III als Ausgangsbefund vor Einleitung einer MTX-Monotherapie sowie im drei- und sechsmonatigen Verlauf erhoben. Zur mehrdimensionalen Beurteilung wurde zudem ein Abgleich mit den klinischen Parametern der rheumatoiden Arthritis zu den jeweiligen Zeitpunkten durchgeführt (134).

Methodik

Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 28 Patienten aus der Kohorte der ArthroMark-Studie mit der Erstdiagnose einer frühen rheumatoiden Arthritis in diese prospektive Studie eingeschlossen. Das ArthroMark-Projekt ist eine von dem Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte Kooperation bei der das Universitätsklinikum Düsseldorf einer von mehreren Partnern aus verschiedenen nationalen Zentren ist. Der Verbund gehört in die anwendungsorientierte Forschung auf den Gebieten der rheumatoiden Arthritis, der Spondylarthritiden sowie der Psoriasis Arthritis und weist eine enge Kooperation zwischen Forschung und Versorgung auf (135). Hauptziel des Verbundes sind die Identifikation neuer Biomarker und Etablierung moderner bildgebender Verfahren für Diagnose und Verlaufskontrolle bei Rheumapatienten. Die Kooperation der Zentren soll standortspezifische Ressourcen wie Biomarker oder Studienergebnisse gemeinsam nutzbar machen. Damit soll die Gewinnung neuer Biomarker noch effizienter gestaltet werden. Gemeinsames Datenmanagement, Vereinheitlichung der Datenerhebung und Optimierung der Patientencharakterisierung durch moderne bildgebende Verfahren sollen die Qualität der Überprüfung der Biomarker verbessern.

Die ausgewählten Patienten für unsere Studie erfüllten die Diagnosekriterien der ACR/EULAR von 2010. Ausschlusskriterien waren eine über sechs Monate bestehende Beschwerdesymptomatik sowie eine bereits eingeleitete Therapie mit einem Medikament aus der Gruppe der csDMARD. Ebenso konnten Patienten mit einer relativen oder absoluten Kontraindikation gegen Untersuchungen in einem Magnetresonanztomographen nicht eingeschlossen werden. Stattgehabte allergische Reaktionen auf gadoliniumhaltiges

Kontrastmittel oder eine eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 30 Milliliter pro Minute) galten als weitere Ausschlusskriterien. Die Ethikkommission der Universität Düsseldorf gab ein positives Ethikvotum vor Beginn der Studie (Studennummer 3828). Alle teilnehmenden Patienten sind im Vorfeld der Untersuchungen individuell beraten und aufgeklärt worden (134).

Datenerhebung

Die Untersuchungszeitpunkte waren die Ausgangsuntersuchung vor dem Einleiten der MTX-Therapie sowie die Therapiekontrolle jeweils drei und sechs Monate nach Therapiestart. Die klinischen Kollegen der Rheumatologie kontrollierten mit den DAS28 jeweils unmittelbar vor der Magnetresonanztomographie zusätzlich klinische und laborchemische Parameter. Zur Erhebung des Scores werden insgesamt 28 Gelenke untersucht. Die Gelenke sind von der EULAR vorgegeben und beinhalten die kleinen Fingergelenke - ausgenommen die Fingerendgelenke II bis V -, beide Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke (45). Alle Gelenke, die positiv auf Schwellung oder Druckschmerzhaftigkeit getestet werden, müssen in den Score mit aufgenommen werden. Des Weiteren fließt die subjektive Krankheitseinschätzung durch den Patienten mittels visueller Analogskala (0-100 Punkte) in die Bewertung mit ein. Ursprünglich wurde als laborchemischer Parameter die Blutsenkungsgeschwindigkeit mit herangezogen, jedoch kommt es zu einer zunehmenden Verwendung des C-reaktiven-Proteins. Anhand folgender Formeln wird der Score errechnet:

$$\text{DAS28 (C-reaktives-Protein)} = 0.56 \cdot \sqrt{(\text{druckschmerzhaftes Gelenke})} + 0.28 \cdot \sqrt{(\text{geschwollene Gelenke})} + 0.014 \cdot \text{Krankheitseinschätzung} + 0.36 \cdot \ln(\text{CRP} + 1) + 0.96$$

oder analog dazu

$$\text{DAS28 (Blutsenkungsgeschwindigkeit)} = 0.56 \cdot \sqrt{(\text{druckschmerzhaftes Gelenke})} + 0.28 \cdot \sqrt{(\text{geschwollene Gelenke})} + 0.014 \cdot \text{Krankheitseinschätzung} + 0.70 \cdot \ln(\text{BSG})$$

Es können Werte von 0 bis 9,4 erreicht werden (136). Eine geringe Krankheitsaktivität wird durch Werte $< 3,2$ definiert, eine mittlere zwischen 3,2 und 5,1 und eine hohe Krankheitsaktivität als $> 5,1$ eingestuft. Eine klinische Remission ist ab einem Score von $< 2,6$ erreicht. Die EULAR definiert innerhalb eines Intervalls von drei Monaten ein gutes Therapieansprechen bei einer Reduktion des Scores um $> 1,2$ Punkte bei einer aktuellen Punktzahl von $\leq 3,2$. Ein moderates Ansprechen liegt bei einer Verbesserung um $> 0,6$ bis $\leq 1,2$ mit einem aktuellen Score von $\leq 5,1$ oder einer Verbesserung von $> 1,2$ bei einem aktuellen Stand von $> 3,2$. Ein Nicht-Ansprechen definiert sich über eine Verbesserung von $\leq 0,6$ oder einer Verbesserung von $> 0,6$ bis $\leq 1,2$ bei einem Punktestand von $> 5,1$.

Untersuchungen der jeweils klinisch dominanten Hand sind in einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom Trio A Tim System; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) durchgeführt worden. Ein Untersuchungstermin beinhaltete insgesamt drei verschiedene Messungen. Zu Beginn wurde eine konventionelle Magnetresonanztomographie vor und nach Kontrastmittelapplikation angefertigt, anhand dessen die Morphologie der Gelenke mittels dem Rheumatoid Arthritis Magnetic Imaging Score (RAMRIS) evaluiert wurde. Zudem wurden die dynamischen kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Sequenzen angefertigt, die DCE-MRT. Als letzter

Untersuchungsschritt wurden dann die dGEMRIC-Sequenzen zur Knorpeldarstellung generiert (134).

Protokoll der konventionellen Magnetresonanztomographie

Zu Beginn der Untersuchung wurden vor der Kontrastmittelgabe zwei Sequenzen zur anatomischen Darstellung angefertigt. Die gewählten technischen Parameter orientieren sich an einer im hiesigen Institut durchgeführten Vorgängerstudie (126). Zuerst wurde eine koronare STIR-Sequenz bei einer Echozeit von 31 Millisekunden (ms) und Repetitionszeit von 5560 ms bei einem Anregungswinkel 120 Grad durchgeführt. Als Schichtdicke wurden 2,5 mm gewählt bei einem Untersuchungsfeld von 120 mal 120 mm. So entstand eine Bildserie mit 17 akquirierten Bildern.

Anschließend, ebenfalls mit 17 Bildern in koronarer Schnitfführung, wurde eine T1-gewichtete turbo spin echo-Sequenz (TSE) erzeugt. Sie zeichnet sich durch eine Echozeit von 25 ms und Repetitionszeit von 860 ms bei einem Anregungswinkel von 150 Grad aus. In einem Untersuchungsfeld von 120 mal 120 mm betrug die Schichtdicke wieder 2,5 mm.

Nach gewichtsadaptierter (0,4 Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht), intravenöser Kontrastmittelapplikation (Gadopentetat-Dimeglumin, Magnevist; Schering) und zwischenzeitlicher Anfertigung der DCE-Sequenzen, welche im nachfolgenden Abschnitt genauer beschrieben wird, ist zum Abschluss der konventionellen Magnetresonanztomographie eine koronare TSE-Sequenz, eine transversale spin echo-Sequenz (SE) und eine 3D fast low angle shot-Sequenz (3DFLASH) angefertigt worden. Die transversale post-KM-Sequenz wurde in

Fettsättigungstechnik angefertigt. 12 ms Echozeit und 765 ms Repetitionszeit bei einem Anregungswinkel von 90 und 120 Grad zeichnen die transversale SE-Sequenz aus. 17 Bilder mit einer Schichtdicke von 2,5 mm bei einem Untersuchungsfeld von 120 mal 60 mm sind dabei generiert worden.

Die TSE-Sequenz nach Kontrastmittelapplikation unterscheidet sich gegenüber der vorangegangenen nur in einer reduzierten Repetitionszeit von 120 ms. Die übrigen Parameter waren identisch (134).

Protokoll dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging

Das DCE-MRT umfasst insgesamt 200 Bildserien in koronarer Schnitfführung mit jeweils 5 Bildern in T1-gewichteter turbo flash-Sequenz. Gestartet wurden die Aufnahmen 20 Sekunden (s) vor Kontrastmittelinjektion. Das Zeitintervall zwischen den einzelnen Bildserien betrug 1,7 Sekunden. Die T1-gewichtete turbo flash-Sequenz zeichnet sich durch eine Echozeit von 1,46 ms und Repetitionszeit von 333 ms aus. Der Anregungswinkel liegt bei 8 Grad, die Schichtdicke bei 4 mm und das Untersuchungsfeld bei 120 mal 120 mm (134).

Protokoll delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage

Noch vor der Kontrastmittelapplikation sind zwei koronare Serien à 14 Bilder in der 3DFLASH angefertigt worden. Ihre Parameter waren dabei eine Echozeit von

1,44 ms, Repetitionszeit von 15 ms, Schichtdicke von 3 mm und ein Untersuchungsfeld von 160 mal 160 mm. Der Unterschied zwischen den beiden Serien in derselben Technik besteht im Anregungswinkel, welcher einmal 5 und einmal 26 Grad betrug.

40 Minuten nach Kontrastmittelgabe ist eine 3DFLASH-Sequenz in sagittaler Schnitfführung generiert worden. Im Vergleich zur nativen koronaren Aufnahme weist sie eine kürzere Echozeit sowie Repetitionszeit mit 3,34 ms beziehungsweise 15 ms auf. Eine Bildserie wurde bei einem Anregungswinkel von 5 und eine weitere bei 26 Grad angefertigt. Die Schichtdicke der 22 Bilder betrug 2,0 mm bei einem Untersuchungsfeld von 90 mal 53 mm. Die Parameter wurden in Anlehnung an vorangegangene Studien mit dGEMRIC im hiesigen Institut gewählt (122, 126, 137, 138).

Alle technischen Daten der verschiedenen Sequenzen des Untersuchungsprotokolls sind der in der nachgeführten Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle1. Übersicht der verwendeten Sequenzen und ihre technischen Details. STIR = short tau inversion recovery; TSE = turbo spin echo; FLASH = fast low angle shot; TSE = turbo spin echo; SE = spin echo.

Sequenz	STIR	T1-TSE	3D-FLASH	T1-TurboFLASH	T1-TSE	T1-SE	3D-FLASH
Kontrastmittel (KM)	Nativ	Nativ	Nativ	Während der Applikation	Post KM	Post KM	Post KM
Protokoll	Konventionell	Konventionell	dGEMRIC	DCE	Konventionell	Konventionell	dGEMRIC
Schnittführung	Koronar	Koronar	Koronar	Koronar	Koronar	Transversal	Sagittal
Echozeit/ Repetitionszeit [ms/ms]	31 / 5560	25 / 860	1,44 / 15	1,46 / 333	25 / 120	12 / 765	3,34 / 15
Anregungswinkel [Grad]	120	150	5 und 26	8	150	90 und 120	5 und 26
Schichtdicke [mm]	2,5	2,5	3	4	2,5	2,5	2,0
Untersuchungsfeld [mm x mm]	120 x 120	120 x 120	160 x 160	120 x 120	120 x 120	120 x 60	90 x 53,5
Anzahl akquirierter Bilder pro Serie	17	17	14	5	17	17	22
Zeitintervall zwischen zwei Serien [s]	-	-	-	1,7 s	-	-	-

Anzahl der Serien	1	1	2	200	1	1	2
--------------------------	---	---	---	-----	---	---	---

Einheiten: mm = Millimeter, ms = Millisekunde; s = Sekunde.

Datenanalyse

Die konventionelle Magnetresonanztomographie diente als Grundlage zur Erhebung des RAMRIS der OMERACT-Arbeitsgruppe. Der RAMRIS ist ein semiquantitativer Score, welcher an den Metacarpophalangealgelenken II-V, an den Handwurzelknochen sowie am radiocarpalen und ulnocarpalen Übergang folgende Veränderungen evaluiert: Knochenerosionen, Knochenmarksödem und Synovialitis (139). Die Knochenerosionen werden jeweils auf einer Skala von 0-10 eingeteilt, entsprechend ihres erodierten Anteils am gesamten Knochenvolumen 0% = 0, 1-10%=1, 11-20% = 2 und so weiter. Die Einteilung beim Knochenmarksödem erfolgt von 0-3. Dabei ist bei 0 kein Ödem nachweisbar, bei Grad 1 sind bis zu 33% des Knochens betroffen, bei 2 sind 34-66% und 67-100 % entsprechen einer Einstufung der Klassifizierungsstufe 3. Bei den Erosionen und dem Knochenmarksödem sind folgende Regionen jeweils nach dem oben genannten Schema zu untersuchen: Handwurzelknochen, distaler Radius, distale Ulna, die Basen der Mittelhandknochen, die Köpfe der Mittelhandknochen, sowie die Basen der Grundphalangen. Bei der Bewertung der Synovialitis sind drei Regionen des Handgelenks definiert: A das distale Radioulnargelenk, B das Radiocarpalgelenk und C die Intercarpal- und Carpometacarpalgelenke. Zudem werden die Metacarpophalangealgelenke beurteilt. Ausgenommen sind das Carpometacarpalgelenk I und Metacarpophalangealgelenk I. Wie bei dem Knochenmarksödem wird auch bei der Synovialitis von 0-3 skaliert (0 = keine Synovialitis, 1 = mild, 2 = moderat und 3 = ausgeprägt).

Neben der Erhebung des RAMRIS wurden zudem die RAMRIS-Subscores Erosion, Knochenmarksödem und Synovialitis von den Metacarpophalangealgelenken II und III bestimmt.

Das DCE-MRT kann sowohl quantitativ als auch semiquantitativ analysiert werden (125-127). Das Prinzip basiert auf dem von Tofts 1997 eingeführten Zwei-Kompartimenten-Modell (140, 141). Der quantitative Perfusionsparameter K_{Trans} ist die Transferkonstante zwischen dem Blutplasma und dem extrazellulären, extravaskulären Raum. Der semiquantitative Parameter Peak ist die maximale Signalanreicherung der Konzentration-Zeit-Kurve. Ein weiterer semiquantitativer Parameter ist die initial slope und ist definiert als Anstiegssteilheit der Signalkurve, ermittelt anhand der linearen Regression innerhalb der ersten 17 Sekunden.

Mit dem Programm MATLAB (MathWorks, Natick, R2015a) und dem auf dem auf dem MATLAB-Programm basierenden "The DCE Tool" (The DCE Tool for ClearCanvas 2.0 SP1, <http://thedcetool.com>) wurden die Perfusionsparameter bestimmt. Anhand der nativen 3D-FLASH Sequenzen wurden T1-Karten angefertigt (126, 142). Vier regions of interest (ROI) wurden ulnar- und radiallyseitig am Metacarpophalangealgelenk des Indexfingers sowie am dritten Finger platziert. Für jede ROI ist eine Konzentration-Zeit-Kurve erstellt worden. Diese wurde anhand folgender Formel errechnet:

$$C(t) = \frac{S(t) - S_0}{S_0 T_1 R}$$

T_1 ist die festgelegte Zeit ohne die Anwesenheit von Kontrastmittel, R die Relaxation des Kontrastmittels und S_0 die durchschnittliche Signalintensität der ROI ohne Kontrastmittel.

Um mit den dGEMRIC-Sequenzen die Knorpelqualität bestimmen zu können, wurden ebenfalls T1-Karten unter der Verwendung von ROIs analysiert (122, 137). Dabei sind die T1-Werte pixelweise unter Verwendung folgender Formel bestimmt worden:

$$T1(x, y, z) = \frac{TR}{\frac{\sin\alpha_1 x \cos\alpha_2 - Q(x,y,z)x \sin\alpha_2 x \cos\alpha_1}{\sin\alpha_1 - Q(x,y,yz)x \sin\alpha_2}} \text{ wobei gilt } Q(x, y, z) = \frac{S1(x,y,z)}{S2(x,y,z)}$$

S1(x,y,z) sind die zu den verschiedenen Anregungswinkeln korrespondierenden Pixelintensitäten. Die Bilddaten wurden in eine externe Arbeitsstation (Leonardo, Siemens Medical Solution) übertragen. Die T1-Karte repräsentiert dabei die dGEMRIC-Werte. Gradientenechoaufnahmen mit einem Anregungswinkel von 5° sind als anatomische Referenz zur Knorpelidentifizierung verwendet worden. Es wurden ROIs in den Knorpel der Phalangen und Metacarpalia der Metacarpophalangealgelenke des Index- und Mittelfingers platziert. Die ROIs wurden anschließend in die oben beschriebene T1-Karte transferiert. Aufgezeichnet wurde dann der dGEMRIC-Index, sprich die entsprechende T1-Relaxationszeit in ms sowie die Größe der ROIs mit der entsprechenden Anzahl der Pixel pro ROI.

Statistik

Es wurden deskriptive Analysen für den DAS28, den RAMRIS, die einzelnen RAMRIS-Subscores Knochenerosion, Knochenmarksödem und Synovialitis, den DCE-Parametern K_{Trans} , Peak, initial slope sowie den dGEMRIC-Werten zu folgenden Zeitpunkten angefertigt: vor Therapiebeginn, drei und sechs Monate nach dem Start der MTX-Therapie. Für die Analyse der Verteilungen wurde der Kolmogorow-Smirnow-Lilliefors-Test angewandt.

Der Wilcoxon-Test für nicht-normal verteilte Daten und der Paired-Student`s-Test für die normal verteilten Daten überprüften die signifikanten Differenzen zu den drei unterschiedlichen Zeitpunkten. Der Wilcoxon Rank Sum Test wurde angewandt, um zu beweisen, dass sich die Perfusionsparameter zu den verschiedenen Zeitpunkten unterscheiden.

Der Nachweis von Korrelationen zwischen den Perfusionsparametern K_{Trans} , Peak, initial slope, dGEMRIC, RAMRIS, RAMRIS-Subscores und DAS 28 wurde mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman erbracht.

P-Werte von 0,05 und weniger wurden als signifikant betrachtet (134).

Ergebnisse

Deskriptive Analyse

In der deskriptiven Analyse wurden die Parameter DAS28, RAMRIS, die RAMRIS-Subscores, die Perfusionswerte K_{Trans} , Peak und initial slope sowie der dGEMRIC-Index ausgewertet. Betrachtet wurden die einzelnen Parameter zu den Zeitpunkten V0 vor Beginn der MTX-Therapie, V3 nach drei Monaten und V6, sechs Monate nach Einleiten der MTX-Therapie. Eine Übersicht der deskriptiven Statistik ist in der Tabelle 2 aufgeführt.

Der klinische Score DAS28 zeigt im Verlauf einen Rückgang von im Mittel 4,69 (SD 0,84) auf 2,57 nach sechs Monaten MTX-Therapie (SD 0,84) wie in Abb. 1 dargestellt.

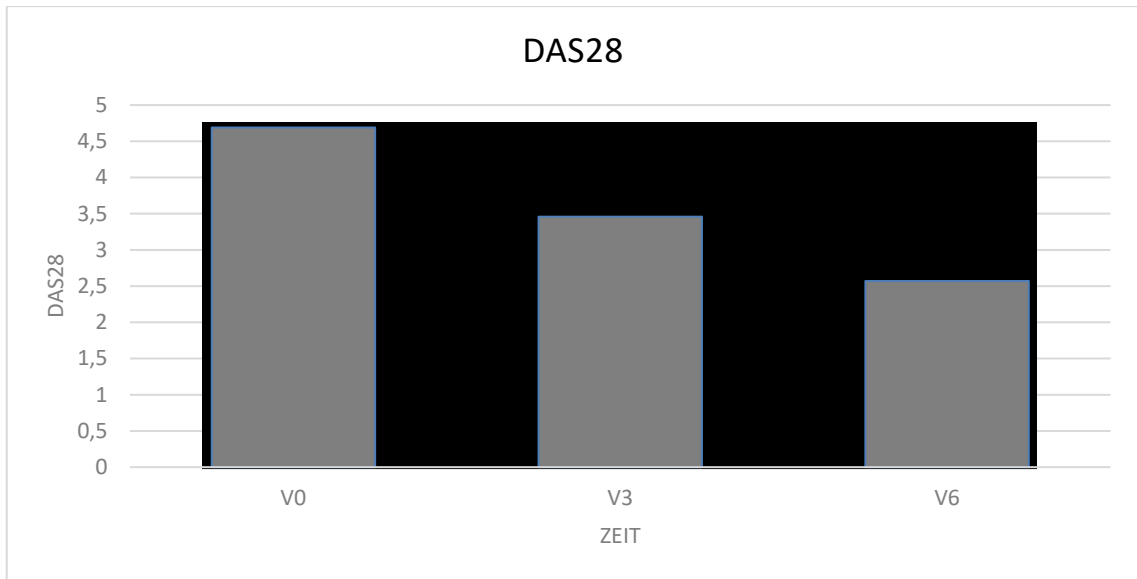


Abb. 1. **Deskriptive Analyse des Disease Activity Score 28 (DAS28).** Verlauf des DAS28 vor Therapiestart (V0) sowie nach drei (V3) und sechs Monaten (V6).

Nach drei Monaten kann eine Reduktion des RAMRIS von 29,25 (SD 12,53) auf 27,38 (SD 11,35) nachgewiesen werden (Abb. 2.).

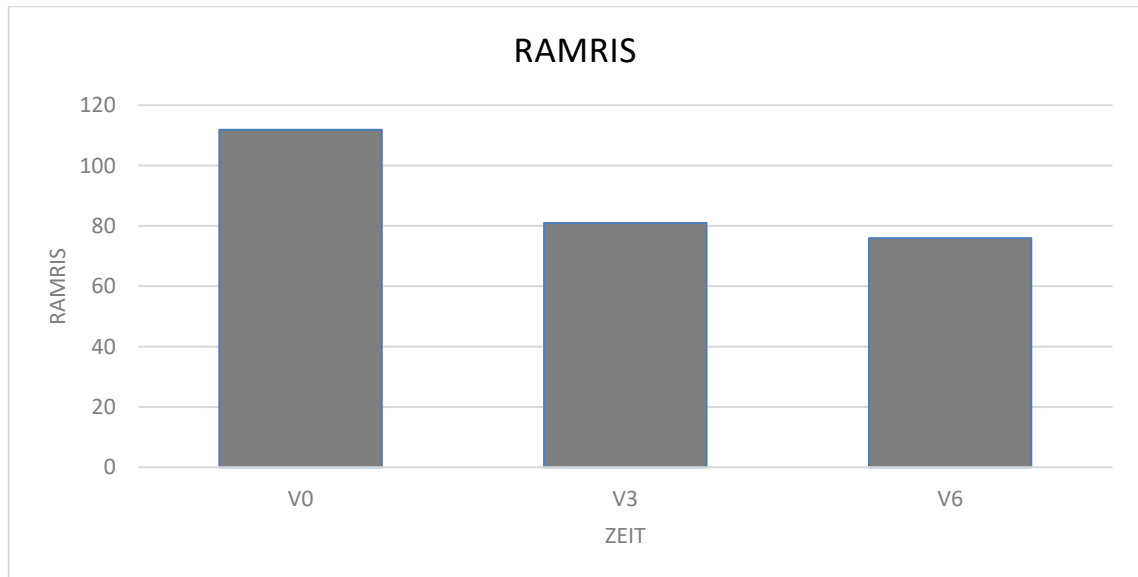


Abb. 2. Deskriptive Analyse des Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS). Verlauf des RAMRIS vor Therapiestart (V0) sowie nach drei (V3) und sechs Monaten (V6).

Die RAMRIS-Subscores besserten sich ebenfalls unter Therapie. Der Subscore Knochenmarksödem digitus II (DII) fällt von 0,11 (SD 0,42) auf 0,08 (SD 0,41) und an digitus III (DIII) von 0,43 (SD 1,35) auf 0,29 (SD 1,00) jeweils zum Zeitpunkt V6. Im dreimonatigen Verlauf nach Therapiestart konnte der Subscore Synovialitis an DII von 2,50 (SD 0,75) auf 2,00 (SD 0,72) und an DIII von 2,36 (SD 0,78) auf 2,04 (SD 0,86) gesenkt werden (Abb. 3 und 4).

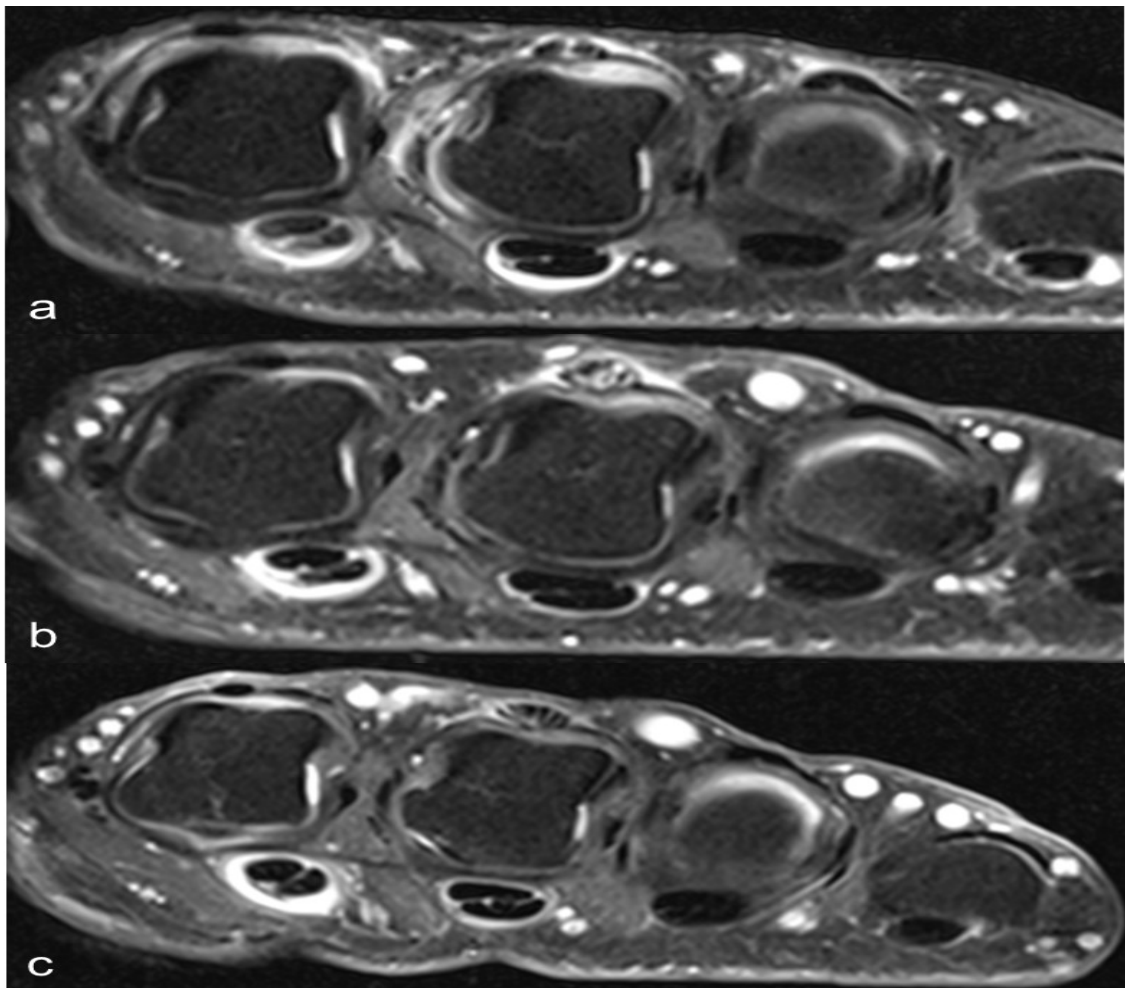


Abb. 3. **Bildbeispiel ausgeprägte Synovialitis.** Axiale fettsupprimierte T1-Bilder der Metacarpophalangealgelenke (MCP) nach Kontrastmittelapplikation bei einem Patienten mit ausgeprägter Synovialitis. Der Subscore Synovialitis wird im Rahmen des Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) erhoben. Bild a ist der Ausgangsbefund vor Therapieeinleitung (V0). Die Bilder b und c zeigen die rückläufige Synovialitis im MCP II und III bei dem Patienten.

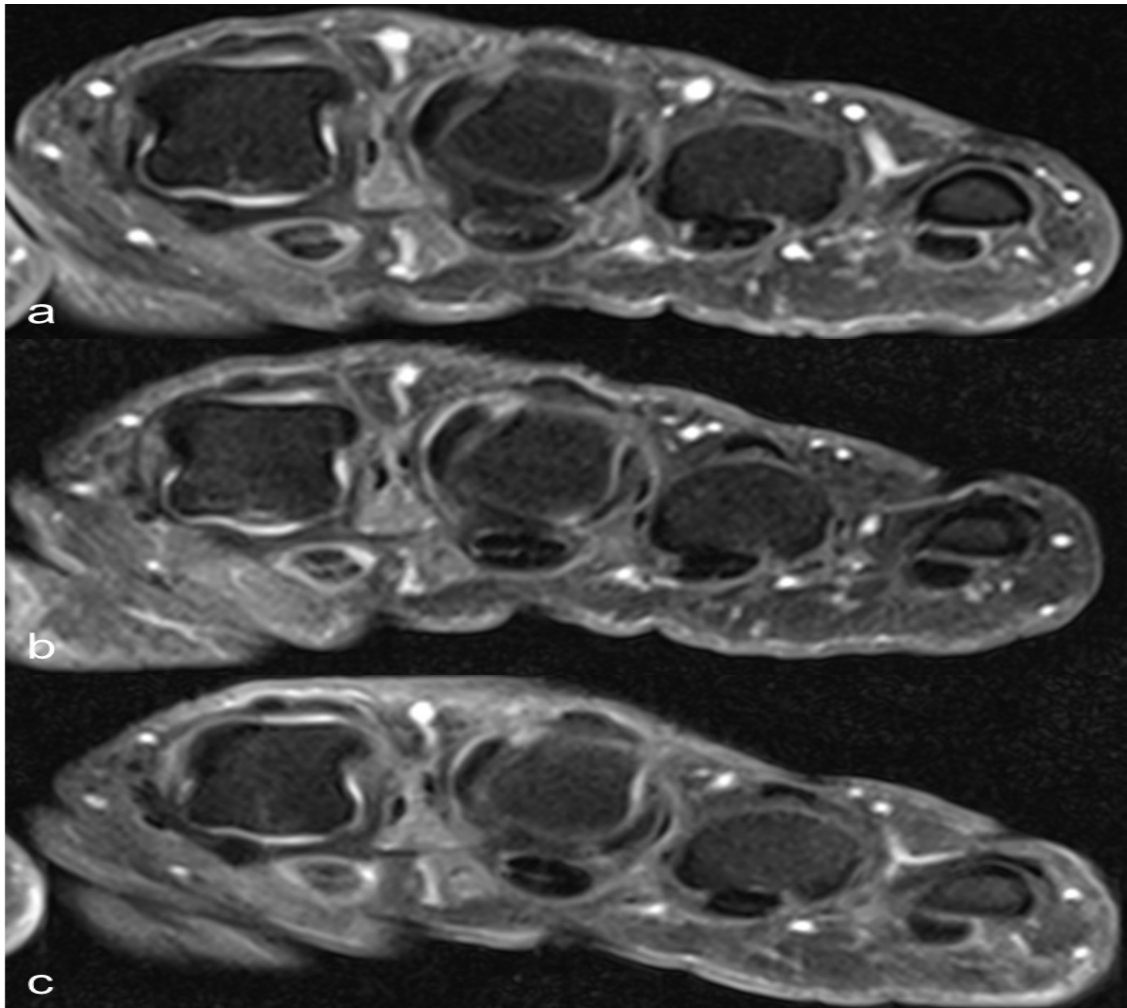


Abb. 4. **Bildbeispiel moderate Synovialitis.** Axiale fettsupprimierte T1-Bilder der Metacarpophalangealgelenke (MCP) nach Kontrastmittelapplikation bei einem Patienten mit moderater Synovialitis. Der Subscore Synovialitis wird im Rahmen des Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) erhoben. Bild a ist der Ausgangsbefund vor Therapieeinleitung (V0). Die Bilder b und c zeigen die rückläufige Synovialitis im MCP II und III bei dem Patienten nach drei (V3) und sechs Monaten (V6).

Eine kontinuierliche Abnahme des Perfusionsparameters K_{Trans} von 0,24 (SD 0,18) auf 0,16 (SD 0,13) und Reduktion von Peak von 111,88 (SD 47,73) auf 75,96 (SD 50,01) kann im sechsmonatigen Verlauf nachgewiesen werden (Abb. 5 bis 7).

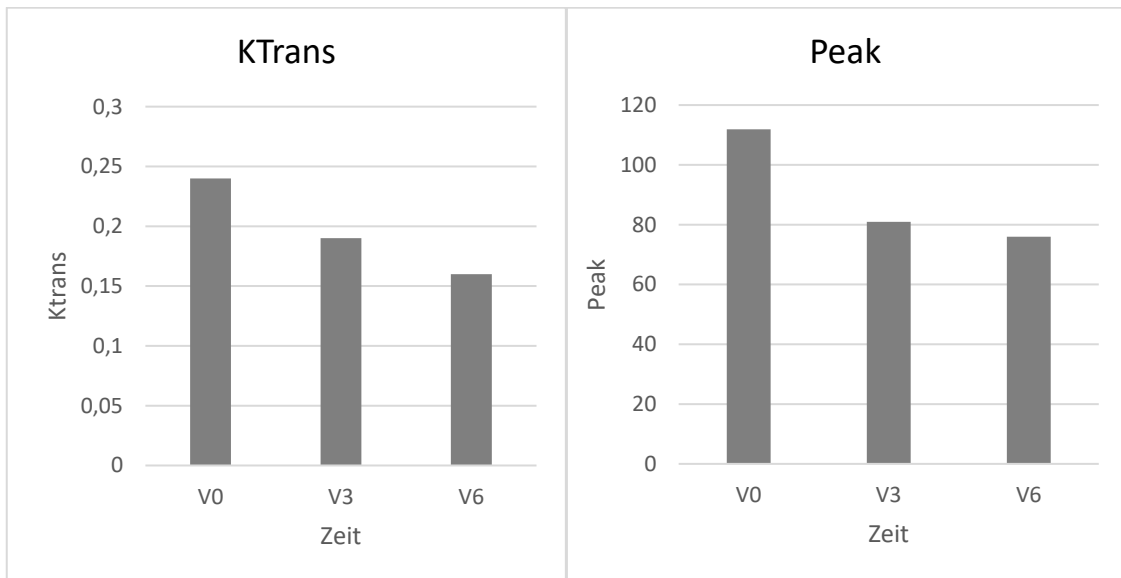


Abb. 5. **Deskriptive Analyse der Perfusionsparameter K_{Trans} und Peak.** Verlauf der Perfusionsparameter K_{Trans} und Peak jeweils vor Therapiestart (V0) sowie nach drei (V3) und sechs Monaten (V6).

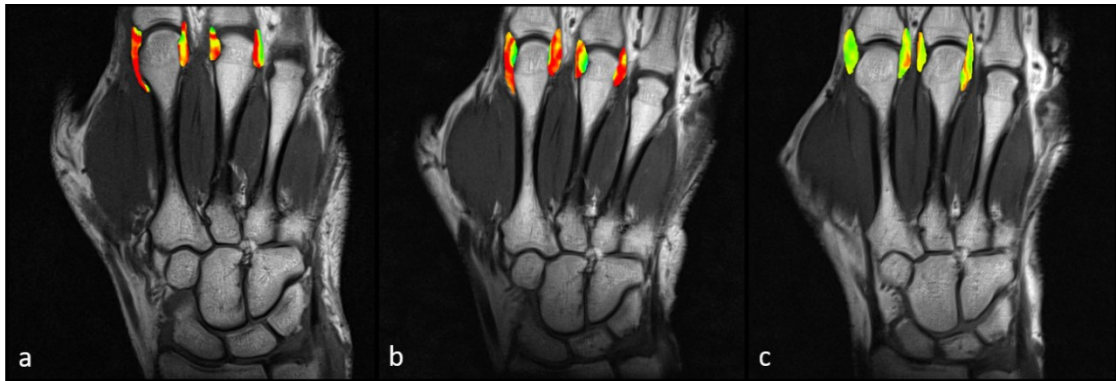


Abb. 6. **Bildbeispiel erhöhte Perfusion.** Fusionierte Bilder aus nativen T1-Aufnahmen der Metacarpophalangealgelenke (MCP) II und III in koronarer Schnitfführung mit der farbkodierten Karte der dynamic contrast-enhanced Magnetresonanztomographie. Blau = niedrige Perfusion, grün = moderate Perfusion, gelb = erhöhte Perfusion und rot = sehr hohe Perfusion. Bild a ist der Ausgangsbefund vor Therapieeinleitung (V0). Die Bilder b und c zeigen die rückläufige Perfusion im MCP II und III bei dem Patienten mit initial hoher Perfusion nach drei (V3) und sechs Monaten (V6).

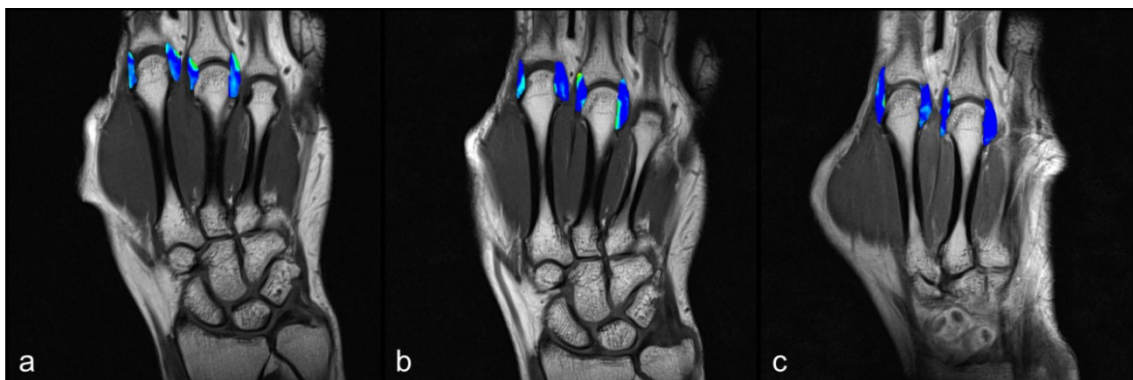


Abb. 7. **Bildbeispiel moderate Perfusion.** Fusionierte Bilder aus nativen T1-Aufnahmen der Metacarpophalangealgelenke (MCP) II und III in koronarer Schnitfführung mit der farbkodierten Karte der dynamic contrast-enhanced Magnetresonanztomographie. Blau = niedrige Perfusion, grün = moderate Perfusion, gelb = erhöhte Perfusion und rot = sehr hohe Perfusion. Bild a ist der Ausgangsbefund vor Therapieeinleitung (V0). Die Bilder b und c zeigen die rückläufige Perfusion im MCP II und III bei dem Patienten mit initial geringer Perfusion nach drei (V3) und sechs Monaten (V6).

Die dGEMRIC-Werte zeigen eine Zunahme für DII von V0 mit 345,40 (SD 79,35) auf 370,37 (SD 69,62) an V6 und für DIII von V0 mit 389,42 (SD 103,24) zu 412,86 (SD 124,76) an V3 (Abb. 8 bis 10).

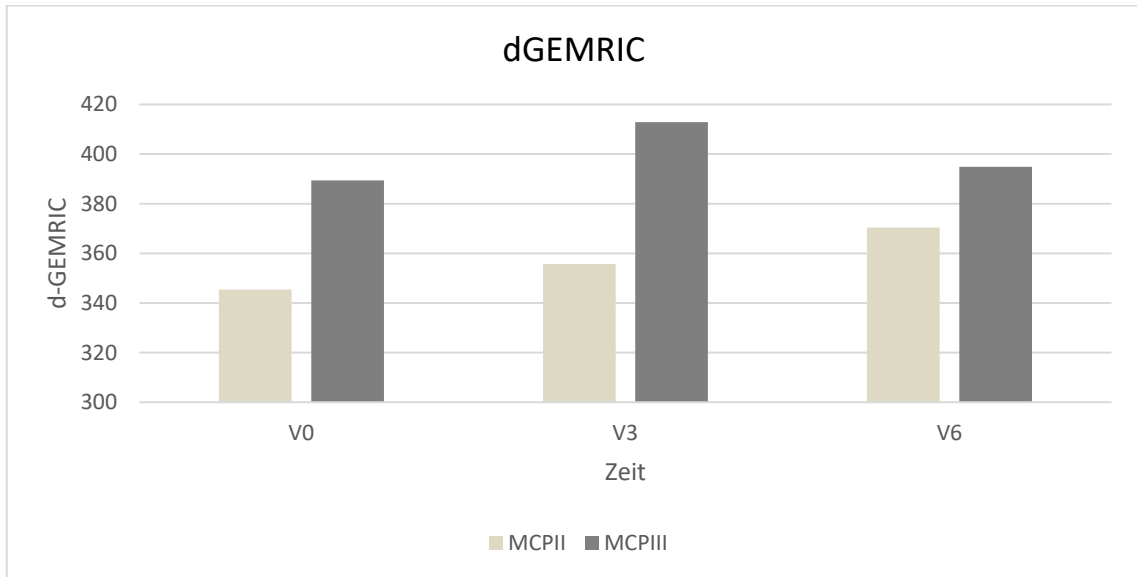


Abb. 8. Deskriptive Analyse der delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC). Verlauf der dGEMRIC-Werte an den Metacarpophalangealgelenken II und III jeweils vor Therapiestart (V0) sowie nach drei (V3) und sechs Monaten (V6).



Abb. 9. Bildbeispiel delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC) bei initial ausgeprägten Knorpelschäden. Fusionierte Bilder aus nativen T1-Aufnahmen des Metacarpophalangealgelenks (MCP) II in sagittaler Schnittführung mit der farbkodierten Karte der dGEMRIC. Blau = hoher Gehalt an Glykosaminglykanen (GAG), grün = leicht erniedrigter Gehalt an GAG, gelb = verminderter Gehalt an GAG und rot = stark verminderter Gehalt an GAG. Bild a ist der Ausgangsbefund vor Therapieeinleitung (V0). Die Bilder b und c zeigen den zunehmenden GAG-Gehalt im MCP II bei dem Patienten mit initial deutlichen Knorpelschäden nach drei (V3) und sechs Monaten (V6).

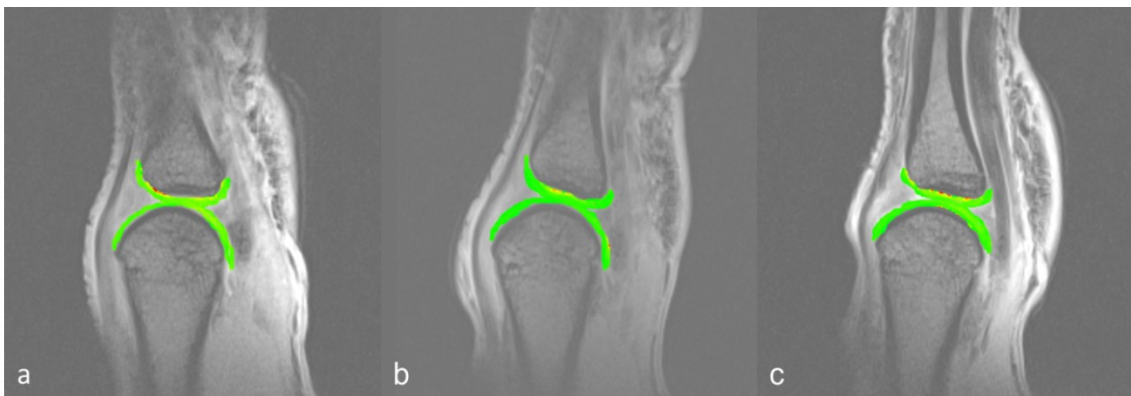


Abb. 10. Bildbeispiel delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC) bei initial moderaten Knorpelschäden. Fusionierte Bilder aus nativen T1-Aufnahmen des Metacarpophalangealgelenks (MCP) II in sagittaler Schnittführung mit der farbkodierten Karte der dGEMRIC. Blau = hoher Gehalt an Glykosaminglykanen (GAG), grün = leicht erniedrigter Gehalt an GAG, gelb = verminderter Gehalt an GAG und rot = stark verminderter Gehalt an GAG. Bild a ist

der Ausgangsbefund vor Therapieeinleitung (V0). Die Bilder b und c zeigen den zunehmenden GAG-Gehalt im MCP II bei dem Patienten mit initial moderaten Knorpelschäden nach drei (V3) und sechs Monaten (V6).

Tabelle 2. **Deskriptive Analyse der gemessenen Parameter.** Aufführung der Parameter Disease Activity Score 28 (DAS28), Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS), den RAMRIS-Subscores, K_{Trans} , maximal peak, initial slope und delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC) zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten (V0 = Baseline-Magnetresonanztomographie vor der Methotrexat (MTX)-Therapie; V3 = drei Monate nach Therapiestart mit MTX; V6 = sechs Monate nach Therapiestart mit MTX).

	V0	V3	V6
	Standardabweichung	Standardabweichung	Standardabweichung
	Median (Min;Max)	Median (Min;Max)	Median (Min;Max)
DAS28	4,69(0,84) 4,75(3,3;6,3)	3,46(1,29) 3,55(1,4;6,2)	2,57(0,84) 2,5(1,6;4,8)
RAMRIS	29,25(12,53) 25,5(10;59)	27,38(11,35) 25(11;57)	27,61(10,5) 25(9;52)
RAMRIS Subscore Ödem DII	0,11(0,42) 0(0;2)	0(0) 0(0;0)	0,08(0,41) 0(0;2)

RAMRIS Subscore Ödem DIII	0,43(1,35) 0(0;6)	0,29(1) 0(0;4)	0,29(1) 0(0;4)
RAMRIS Subscore Synovialitis DII	2,5(0,75) 3(1;3)	2(0,72) 2(1;3)	2,13(0.76) 2(1;3)
RAMRIS Subscore Synovialitis DIII	2,36(0,78) 3(1;3)	2,04(0,86) 2(1;3)	2,3(0.7) 2(1;3)
RAMRIS Subscore Erosion MCP DII-DIV	2,36(3,27) 1(0;12)	2,46(3,49) 1,5(0;13)	2,57(3.62) 1(0;13)
K_{Trans} [ml/g pro min]	0,24(0,18) 0,17(0,04;0,55)	0,19(0,17) 0,14(0,02;0,55)	0,16(0.13) 0,11(0,03;0,44)

Peak [mm/l pro s]	111,88(47,73) 120,55(22,81;179,61)	80,96(50,29) 67,22(11,95;178,16)	75,96(50,01) 58,48(11,57;169,65)
Initial slope [mm/l pro s]	0,01(0,01) 0,01(0,001;0,03)	0,01(0,01) 0,01(0,001;0,03)	0,01(0,01) 0,01(0,001;0,03)
dGEMRIC DII [ms]	345,4(79,35) 331,46(250,23;514,22)	355,7(78,06) 351,24(189,46;528,97)	370,37(69,62) 380,02(192,28;505,29)
dGEMRIC DIII [ms]	389,42(103,24) 360,72(212,05;576,98)	412,86(124,76) 384,5(217,92;724,2)	394,9(81,35) 369,95(244,54;556,74)

Einheiten: ml = Milliliter; mm = Millimeter, ms = Millisekunde; s = Sekunde, l = Liter, g = Gramm

Korrelationsanalyse zwischen dem Verlauf der Perfusionsparameter und dem DAS28

Der Perfusionsparameter Peak sank signifikant unter der MTX-Therapie nach drei ($p = 0,015$) und sechs Monaten ($p = 0,003$) gegenüber der Ausgangsuntersuchung. K_{Trans} zeigte signifikant geringere Perfusionswerte nach drei Monaten ($p = 0,03$). Ebenfalls nach drei Monaten MTX-Therapie korrelierten alle drei Perfusionsparameter mit den DAS28-Werten (K_{Trans} rho = 0,58, $p < 0,05$; Peak rho = 0,56, $p < 0,01$; initial slope rho = 0,62, $p < 0,05$).

Korrelationsanalyse zum Zeitpunkt V0

Die initialen dGEMRIC-Werte korrelierten mit den Perfusionsparametern Peak in der kombinierten Analyse von DII/DII (rho = -0,48; $p = 0,012$) und der individuellen Analyse von DII (rho = -0,49; $p = 0,010$), DIII (rho = -0,40; $p = 0,035$) sowie K_{Trans} in DII (rho = -0,59; $p = 0,036$). Es konnten signifikante Korrelationen zwischen den RAMRIS-Werten und K_{Trans} (rho = 0,61; $p < 0,05$), initial slope (rho = 0,62; $p < 0,05$) und dem RAMRIS-Subscore Knochenerosion (rho = 0,87; $p < 0,001$) nachgewiesen werden. Des Weiteren bestanden Korrelationen zwischen den Perfusionsparametern untereinander (Tabelle 3): Peak korrelierte mit K_{Trans} (rho = 0,88; $p < 0,001$) und initial slope (rho = 0,85; $p < 0,001$) sowie K_{Trans} mit initial slope (rho = 0,95; $p < 0,001$).

Tabelle 3. Kreuztabelle der Korrelationsanalyse nach Spearman vor Einleitung der Therapie mit Methotrexat (MTX). Aufführung der Korrelationen zwischen der delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC) vom Metcarpophalangealgelenk (MCP) II, MCP III und MCP II/III, dem Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS), K_{Trans} , Peak, initial slope, sowie den RAMRIS-Subscores Ödem MCP II und III sowie Erosion.

	dGEMRIC DII	dGEMRIC DIII	dGEMRIC DII/III	RAMRIS	Peak	K_{Trans}	Initial slope	Ödem MCP II	Ödem MCP III	Erosion
dGEMRIC DII	X	X	X	-0,13	-0,49	-0,59	-0,49	-0,1	-0,28	-0,32
dGEMRIC DIII	X	X	X	-0,16	-0,4	-0,02	-0,03	-0,14	-0,35	-0,23
dGEMRIC DII/III	X	X	X	-0,16	-0,48	-0,34	-0,26	-0,13	-0,37	-0,30
RAMRIS	-0,13	-0,16	-0,16	X	0,24	0,61	0,62	0,27	0,33	0,87
Peak	-0,49	-0,40	-0,48	-0,24	X	0,88	0,85	0,06	0,22	0,25
K_{Trans}	-0,59	-0,02	-0,34	0,61	0,88	X	0,95	X	0,39	0,50

Initial slope	-0,49	-0,03	-0,26	0,62	0,85	0,95	X	X	0,39	0,60
Ödem MCPII	-0,10	-0,14	-0,13	0,27	0,06	X	X	X	0,32	0,32
Ödem MCPIII	-0,28	-0,35	-0,37	0,33	0,22	0,39	0,39	0,32	X	0,37
Erosion	-0,32	-0,23	-0,30	0,87	0,25	0,50	0,60	0,32	0,70	X

Korrelationsanalyse zum Zeitpunkt V3

In der Korrelationsanalyse zum Zeitpunkt V3 korrelierten die dGEMRIC-Werte signifikant mit den Perfusionsparametern Peak von DII/DIII ($\rho = -0,57$; $p = 0,006$), DII ($\rho = -0,45$; $p = 0,031$) und DIII ($\rho = -0,59$; $p = 0,004$) sowie K_{Trans} von DII ($\rho = -0,53$; $p = 0,044$). Ebenso bestand eine signifikante Korrelation zwischen den dGEMRIC-Werten von DII/DIII und DIII und dem RAMRIS-Subscore Knochenmarksödem (DII/DIII: $\rho = -0,48$; $p = 0,018$; DIII: $\rho = 0,48$; $p = 0,018$). Nach drei Monaten MTX-Therapie gab es signifikante Korrelationen zwischen RAMRIS und der Perfusion, sprich mit K_{Trans} ($\rho = 0,57$; $p < 0,05$), initial slope ($\rho = 0,53$; $p < 0,05$) und dem RAMRIS-Subscore Erosion ($\rho = 0,87$; $p < 0,001$). Zudem korrelierte der RAMRIS-Subscore Knochenmarksödem vom MCP-Gelenk III mit dem Perfusionsparameter Peak ($\rho = 0,77$; $p < 0,001$). Innerhalb der einzelnen Perfusionsparameter konnten auch zum Zeitpunkt V3 Korrelationen nachgewiesen werden (Tabelle 4): Peak und K_{Trans} ($\rho = 0,91$; $p < 0,001$), Peak und initial slope ($\rho = 0,77$; $p < 0,001$) sowie K_{Trans} und initial slope ($\rho = 0,87$; $p < 0,001$).

Tabelle 4. **Kreuztabelle der Korrelationsanalyse nach Spearman drei Monate nach Einleiten der Therapie mit Methotrexat (MTX).** Aufführung der Korrelationen zwischen der delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC) vom Metcarpophalangealgelenk (MCP) II, MCP III und MCP II/III, dem Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS), K_{Trans} , Peak, initial slope, sowie den RAMRIS-Subscores Ödem MCP III sowie Erosion.

	dGEMRIC DII	dGEMRIC DIII	dGEMRIC DII/III	RAMRIS	Peak	K_{Trans}	Initial slope	Ödem MCP III	Erosion
dGEMRIC DII	X	X	X	-0,31	-0,45	-0,53	-0,40	-0,25	-0,23
dGEMRIC DIII	X	X	X	-0,27	-0,59	-0,52	-0,40	-0,48	-0,23
dGEMRIC DII/III	X	X	X	-0,16	-0,57	-0,47	-0,29	-0,48	-0,18
RAMRIS	-0,31	-0,27	-0,16	X	0,36	0,57	0,53	0,24	0,87
Peak	-0,45	-0,59	-0,57	0,36	X	0,91	0,77	0,47	0,19

K_{Trans}	-0,53	-0,52	-0,47	0,57	0,91	X	0,87	0,31	0,35
Initial slope	-0,40	-0,40	-0,29	0,53	0,77	0,87	X	0,28	0,30
Ödem MCP III	-0,25	-0,48	-0,48	0,24	0,47	0,31	0,28	X	0,22
Erosion	-0,23	-0,23	-0,18	0,87	0,19	0,35	0,30	0,22	X

Korrelationsanalyse zum Zeitpunkt V6

Die Untersuchungen zum Zeitpunkt V6 ergaben Korrelationen zwischen dem dGEMRIC-Index und den Perfusionsparametern Peak von DII/DIII ($\rho = -0,61$; $p = 0,004$) und DIII ($\rho = -0,67$; $p = 0,001$). Signifikante Korrelationen bestanden zwischen den dGEMRIC-Werten DII/DIII und DII und dem RAMRIS-Index (DII/DIII: $\rho = -0,46$; $p = 0,031$, DII: $\rho = -0,71$; $p < 0,0001$). Es konnte ebenso gezeigt werden, dass die dGEMRIC-Werte von DII und der RAMRIS-Subscore Knochenerosion miteinander signifikant korrelieren ($\rho = -0,58$; $p = 0,005$). In den Kontrollen nach sechs Monaten zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen RAMRIS und den Perfusionsparametern Peak ($\rho = 0,55$; $p < 0,01$), K_{Trans} ($\rho = 0,60$; $p < 0,01$), initial slope ($\rho = 0,54$; $p < 0,05$) sowie dem RAMRIS-Subscore Knochenerosion ($\rho = 0,93$; $p < 0,001$). Beim Vergleich der Perfusionsparameter untereinander zeigte sich nach sechs Monaten MTX-Therapie, dass K_{Trans} und initial slope miteinander korrelieren ($\rho = 0,94$; $p < 0,001$). Die Perfusionsparameter K_{Trans} und initial slope korrelierten signifikant mit dem RAMRIS-Subscore Knochenerosion (K_{Trans} $\rho = 0,63$; $p < 0,01$; initial slope $\rho = 0,55$; $p < 0,05$). Der RAMRIS-Subscore Knochenmarksödem des MCP-II-Gelenks korrelierte signifikant mit dem Knochenmarksödemscore des MCP-III-Gelenks (Tabelle 5).

Tabelle 5. Kreuztabelle der Korrelationsanalyse nach Spearman sechs Monate nach Einleiten der Therapie mit Methotrexat (MTX). Aufführung der Korrelationen zwischen der delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC) vom Metcarpophalangealgelenk (MCP) II, MCP III und MCP II/III, dem Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS), K_{Trans} , Peak, initial slope, sowie den RAMRIS-Subscores Ödem MCP II und III sowie Erosion.

	dGEMRIC DII	dGEMRIC DIII	dGEMRIC DII/III	RAMRIS	Peak	K_{Trans}	Initial slope	Ödem MCP II	Ödem MCP III	Erosion
dGEMRIC DII	X	X	X	-0,71	-0,31	-0,46	-0,43	-0,36	-0,12	-0,57
dGEMRIC DIII	X	X	X	-0,39	-0,67	-0,33	-0,34	-0,36	-0,36	-0,34
dGEMRIC DII/III	X	X	X	-0,46	-0,61	-0,39	-0,48	-0,36	-0,40	-0,39
RAMRIS	-0,71	-0,39	-0,46	X	0,55	0,60	0,54	0,35	0,18	0,93
Peak	-0,31	-0,67	-0,61	0,55	X	0,69	0,71	0,22	0,39	0,54
K_{Trans}	-0,46	-0,33	-0,39	0,60	0,69	X	0,94	0,26	0,26	0,63

Initial slope	-0,43	-0,34	-0,48	0,54	0,71	0,69	X	0,28	0,28	0,55
Ödem MCP II	-0,36	-0,36	-0,36	0,35	0,22	0,26	0,28	X	0,72	0,35
Ödem MCP III	-0,12	-0,36	-0,40	0,18	0,39	0,26	0,28	0,72	X	0,23
Erosion	-0,57	-0,34	-0,39	0,93	0,54	0,63	0,55	0,35	0,23	X

Diskussion

Interpretation der Daten und Vergleich mit anderen Studien

Die Magnetresonanztomographie findet heute flächendeckenden Einsatz in der Diagnostik der rheumatoiden Arthritis. Insbesondere das von der OMERACT-Arbeitsgruppe entwickelte Scoringssystem RAMRIS ist ein etabliertes Diagnoseinstrument zur Evaluierung der Krankheitsaktivität (143, 144). Neben dem etablierten RAMRIS gibt es jedoch noch weitere Untersuchungsmethoden. Die dynamische MRT-Untersuchung ermöglicht eine Statuserhebung der Entzündungsaktivität (120, 125, 131). Die Knorpelbildgebung beispielsweise mittels dGEMRIC-Technik erlaubt eine Analyse der Integrität des Gelenkknorpels (145). Beides kann als ergänzende Diagnostik zur initialen Statuserhebung als auch zur Verlaufskontrolle unter Therapie verwendet werden.

Gemäß der Remissionskriterien von ACR/EULAR ist eine Remission definiert als eine klinische Krankheitsaktivität von einem DAS28-Wert von $<2,8$ (136, 146).

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung von Entzündungsaktivität und biochemischer Knorpelqualität der Fingergelenke mittels MRT bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter MTX-Therapie. Unsere Daten legen nahe, dass die im Rahmen der rheumatoiden Arthritis nachzuweisende lokale Hyperperfusion der Synovialis in den Metacarpophalangealgelenken mittels dynamischer MRT-Untersuchung gemessen werden kann und signifikant mit der biochemischen Zusammensetzung des lokalen Gelenkknorpels korreliert. Unter MTX-Monotherapie gab es eine signifikante Reduktion beider Parameter sowohl nach drei als auch sechs Monaten (134).

Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen bereits vorangegangener Studien, die den Effekt von MTX auf die Entzündungsaktivität (127, 147) und deren Korrelation mit der Zusammensetzung des Gelenkknorpels bei rheumatoider Arthritis nachgewiesen haben (126).

Des Weiteren gibt es Studien, die mittels der DCE-MRT die therapeutischen Effekte, sprich die Reduzierung der entzündlichen Gelenkveränderungen unter csDMARD- und Biologikatherapie bei rheumatoider Arthritis quantifizieren konnten (148-151).

Axelsen et al. zeigten in der DCE-MRT eine Abnahme der initialen Rate der Kontrastmittelanreicherungen (initial slope), als auch der maximalen Anreicherungen bei Rheumapatienten unter MTX-Therapie, unter Adalimumab und bei intraartikulären Glukokortikoidinjektionen (148).

Mac Isaac et al. untersuchten den Einfluss einer Infliximab-Therapie in Abhängigkeit zur Genexpression im Blut mittels des Perfusionsparameters K_{Trans} (149). Die gemessenen K_{Trans} -Werte der Synovia im Handgelenk zeigten signifikante Veränderungen zwischen den Untersuchungen vor Beginn der Infliximabtherapie und der Kontrolle nach zwei Wochen nach Einleitung der Therapie. Die Autoren definierten eine neue, aus 256 Genen bestehende Gensignatur, die mit den Veränderungen der K_{Trans} -Werte nach 14 Wochen assoziiert war. Es gelang mit Hilfe der quantitativen Perfusionsparameter das Therapieergebnis zu erfassen.

Die Arbeitsgruppe um Reece et al. untersuchten Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die entweder unter Therapie mit Leflunomid oder MTX standen (150). Es wurden Ausgangsuntersuchungen vor Therapiestart und eine Kontrolle nach vier Monaten durchgeführt. Es konnte eine signifikante Verbesserung der initialen Rate der Kontrastmittelanreicherungen (initial slope) bei Patienten unter Leflunomidtherapie im Vergleich zu den Patienten, die mittels

MTX behandelt wurden, aufgezeigt werden. Der Parameter maximale Anreicherung ließ auf einen Rückgang der Entzündungsaktivität sowohl bei Leflunomid als auch bei MTX schließen.

Tam et al. untersuchten Patienten mit rheumatoider Arthritis klinisch und mittels MRT vor und 14 Wochen nach Einleiten einer Kombinationstherapie aus MTX und Infliximab (151). Es konnte eine signifikante Reduktion des Perfusionsparameters initial slope nachgewiesen werden.

Waterton et al. untersuchten den Perfusionsparameter K_{Trans} als Therapiekontrolle unter Fostamatinib und Adalimumab sowohl nach sechs als auch nach 24 Wochen nach Therapiestart (125).

Die frühen Therapieeffekte bei Rheumapatienten durch Fostamatinib, Adalimumab und einer Kombinationstherapie aus beidem mittels DCE-Bildgebung wurde durch Conaghan und Kollegen untersucht und nachgewiesen (127).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse unserer Untersuchungen deutliche Übereinstimmungen mit den oben aufgeführten Studien hinsichtlich der frühen Therapieeffekte. Wir konnten in der DCE-Bildgebung zeigen, dass es in dem Patientenkollektiv mit rheumatoider Arthritis unter MTX-Therapie zu einer Abnahme der Perfusionsparameter innerhalb der entzündlich veränderten Synovialis in den MCP-Gelenken kommt.

Zwischen den dGEMRIC-Werten und den Perfusionsparametern konnten signifikante Korrelationen nachgewiesen werden. Daraus ist zu schließen, dass das Ausmaß der synovialen Entzündung mit den biochemischen Veränderungen im Gelenkknorpel einhergeht. Zusammenhänge zwischen dem Entzündungsgrad der Synovialis und der Knorpelqualität der angrenzenden Gelenkflächen sind schon bereits in der Vergangenheit beschrieben worden (134).

Herz et al. konnten signifikante Korrelationen zwischen den dGEMRIC-Werten der Metacarpophalangealgelenken und den RAMRIS-Werten nachweisen (145).

Schleich und Kollgen wiesen nach, dass der dGEMRIC-Index bei Gelenken mit schwerer Synovialitis deutlich erniedrigt ist im Vergleich zu Gelenken, die eine weniger stark ausgeprägte Synovialitis aufwiesen (138). In einer Vorgängerstudie, welche sich auf die Untersuchung des Metacarpophalangealgelenks II beschränkte, konnten Zusammenhänge zwischen der mittels dGEMRIC gemessenen Knorpelqualität und des durch das DCE-MRT ermittelten Entzündungsgrads der Synovialis bestätigt werden (126).

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Perfusionsparameter signifikant mit den RAMRIS-Werten und den RAMRIS-Subscore Knochenmarksödem in der Kontrolluntersuchung nach drei Monaten korrelierten. Ebenfalls nach drei Monaten wies auch der dGEMRIC-Index signifikante Korrelationen mit dem Subscore Knochenmarksödem auf.

Sechs Monate nach Therapiebeginn zeigten sowohl die Perfusionsparameter als auch die dGEMRIC-Werte signifikante Korrelationen zu den RAMRIS-Ergebnissen und dem Subscore Knochenerosion (134).

Nach drei Monaten MTX-Therapie zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem klinischem Erscheinungsbild, quantifiziert durch den DAS28 und den Perfusionsparametern in der DCE-MRT. Die Ergebnisse decken sich mit denen der Studie von Liu et al., die Zusammenhänge aufzeigen konnte zwischen dem DAS28 und den Perfusionsparametern nach drei Monaten Behandlung mit einer Kombinationstherapie aus MTX und Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (147).

Vorgängerstudien haben gezeigt, dass die Ergebnisse der DCE-MRT sowohl mit dem RAMRIS (152, 153) als auch den dGEMRIC-Indizes korrelieren (126). Unsere Studie konnte jedoch zusätzlich nachweisen, dass die Perfusionsparameter und die Werte in der dGEMRIC eine signifikante Korrelation

mit dem RAMRIS-Subscore Knochenmarksödem nach drei Monaten MTX-Therapie haben. Des Weiteren konnten wir im Vergleich zu den Vorgängerstudien zeigen, dass DCE- und dGEMRIC-Werte mit dem RAMRIS-Subscore Knochenerosion nach sechs Monaten Therapie korrelierten (134).

Somit konnte nachgewiesen werden, dass sowohl das DCE-MRT als auch die dGEMRIC nützliche Untersuchungsmethoden im Rahmen der frühen Diagnostik und Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sind. Insbesondere gilt diese Erkenntnis mit dem Vorwissen, dass Knochenmarksödeme eine hohen prädiktiven Wert für die Entwicklung von Knochenerosionen darstellen (89).

Limitationen

Als Limitation unserer durchgeführten Studie ist primär die geringe Größe des eingeschlossenen Patientenkollektivs zu nennen. Die geringe Teilnehmerzahl war in erster Linie den strikten Einschlusskriterien geschuldet, sprich nur Patienten mit früher, unbehandelter rheumatoider Arthritis konnten eingeschlossen werden. Zudem mussten die Patienten an allen drei Kontrolluntersuchungen teilgenommen haben, um nicht ausgeschlossen zu werden.

Daher braucht es weitere longitudinal geplante Studien, um die erzielten Ergebnisse unserer Studie bestätigen zu können.

Eine weitere Limitation der Studie ist der fehlende Abgleich mit Probiopsien aus der entzündeten Synovialis und des Gelenkknorpels. So hätte ein Vergleich mit der histopathologischen Quantifizierung der Entzündungsaktivität der Synovialis oder der Knorpelqualität des Gelenkknorpels herangezogen werden können. Dies konnte aufgrund von ethischen Überlegungen nicht realisiert werden.

Zudem herrschen relevante Unterschiede in Hinblick auf das Protokoll der dGEMRIC-Sequenzen zwischen unserer Studie und den Vorgängerstudien anderer Zentren. Somit ist die Vergleichbarkeit der dGEMRIC-Indizes der verschiedenen Studien herabgesetzt bzw. kaum möglich. Somit gilt es für zukünftige Studien, die dGEMRIC-Protokolle so zu vereinheitlichen, dass eine bessere Vergleichbarkeit der Studien gegeben ist (134).

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in unserer Studie bei den untersuchten Patienten mit früher rheumatoider Arthritis die mittels DCE-MRT gemessene lokale Hyperperfusion der entzündeten Synovialis signifikant mit der lokalen Knorpelbeschaffenheit korreliert und nach drei sowie sechs Monaten MTX-Therapie eine signifikante Reduktion aufweist.

Dadurch konnte die mögliche Verwendung der DCE-MRT und der dGEMRIC zur initialen Statuserhebung sowie zum Therapiemonitoring bei früher rheumatoider Arthritis aufgezeigt werden. Die DCE-MRT scheint eine adäquate Untersuchungsmethode zu sein, um den Therapieverlauf zu beurteilen, nicht zuletzt aufgrund der signifikanten Korrelationen mit DAS28, RAMRIS und den RAMRIS-Subscores Knochenmarksödem und Knochenerosion (134).

Literaturverzeichnis

1. Mody GM, Brooks PM. Improving musculoskeletal health: global issues. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26(2):237-49.
2. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):34-45.
3. Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe HH. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1989;79:33-44.
4. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):707-22.
5. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(7):793-800.
6. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15-25.
7. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):625-31.
8. Shichikawa K, Inoue K, Hirota S, Maeda A, Ota H, Kimura M, et al. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(12):751-6.
9. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol.* 1994;33(8):735-9.
10. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their

lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(6):603-11.

11. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1309-13.

12. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, Eijsbouts AM, van Riel PL, Laan RF. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(3):362-70.

13. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously--predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol*. 1986;13(5):841-5.

14. Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum*. 1999;42(6):1209-18.

15. Zink A MK, List SM. *Entzündliche-rheumatische Erkrankungen*. Berlin: Statistisches Bundesamt; 2010.

16. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Erosions in inflammatory polyarthritis are symmetrical regardless of rheumatoid factor status: results from a primary care-based inception cohort of patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(3):246-52.

17. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1676-82.

18. Kitas G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med (Lond)*. 2001;1(1):18-21.

19. Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(8):1013-9.

20. Miehle W, Schattenkirchner M, Lattermann K. [Changes in the cervical spine in chronic polyarthritis]. *Rofo*. 1985;142(2):173-8.

21. Herold G. Innere Medizin 2017. Köln: Herold; 2016.
22. Dietel M SN, Zeitz M. Harrisons Innere Medizin: Thieme; 2013.
23. Graumann W SD. Compact Lehrbuch Allgemeine Anatomie. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2004.
24. Korb-Pap A, Stratis A, Muhlenberg K, Niederreiter B, Hayer S, Echtermeyer F, et al. Early structural changes in cartilage and bone are required for the attachment and invasion of inflamed synovial tissue during destructive inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):1004-11.
25. Nawroth PP, Bank I, Handley D, Cassimeris J, Chess L, Stern D. Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. *J Exp Med.* 1986;163(6):1363-75.
26. Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures. Comparison of monoclonal anti TNF-alpha antibody with the interleukin-1 receptor antagonist. *Eur Cytokine Netw.* 1995;6(4):225-30.
27. Haworth C, Brennan FM, Chantry D, Turner M, Maini RN, Feldmann M. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor-alpha. *Eur J Immunol.* 1991;21(10):2575-9.
28. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001;344(12):907-16.
29. Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol.* 1993;94(1):145-9.
30. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol.* 1990;8:253-78.
31. Aumüller G EJ, Kirsch J, Mense S. Duale Reihe Anatomie. Stuttgart: Thieme; 2017.
32. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Thieme; 2015.

33. Junqueira LCU, Carneiro J. Histologie. Heidelberg: Springer; 2004.
34. Lafeber FP, Van der Laan WH. Progression of joint damage despite control of inflammation in rheumatoid arthritis: a role for cartilage damage driven synovial fibroblast activity. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):793-5.
35. Karmakar S, Kay J, Gravallesse EM. Bone damage in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and approaches to prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(2):385-404.
36. Haynes DR, Crotti TN, Loric M, Bain GI, Atkins GJ, Findlay DM. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(6):623-30.
37. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev*. 2008;29(4):403-40.
38. Adamopoulos IE, Mellins ED. Alternative pathways of osteoclastogenesis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(3):189-94.
39. McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):222.
40. Smolen JS, van der Heijde DM, Aletaha D, Xu S, Han J, Baker D, et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1535-40.
41. Landewe R, Smolen JS, Florentinus S, Chen S, Guerette B, van der Heijde D. Existing joint erosions increase the risk of joint space narrowing independently of clinical synovitis in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:133.
42. Schneider M LM, Abholz H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H, Kunz R, Krüger K, Mau W, Specker C, Zellner M. Interdisziplinäre Leitlinie - Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Berlin: Springer; 2011.
43. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.

44. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):916-20.
45. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. 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.* 2009;68(6):954-60.
46. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;47(2):155-65.
47. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797-808.
48. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):456-64; W155-66.
49. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(7):809-14.
50. van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res.* 2002;4(2):87-93.
51. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):196-201.
52. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):709-15.

53. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2004;63(9):1085-9.
54. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):453-8.
55. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1731-6.
56. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1744-9.
57. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Odegard S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):212-7.
58. Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(6):1072-82.
59. Machold KP, Eberl G, Leeb BF, Nell V, Windisch B, Smolen JS. Early arthritis therapy: rationale and current approach. *J Rheumatol Suppl.* 1998;53:13-9.
60. Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *Br J Rheumatol.* 1995;34 Suppl 2:87-90.
61. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1387-90.
62. Cylwik B, Chrostek L, Gindzienska-Sieskiewicz E, Sierakowski S, Szmikowski M. Relationship between serum acute-phase proteins and high

disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Adv Med Sci.* 2010;55(1):80-5.

63. Porter DR, Sturrock RD, Capell HA. The use of serum ferritin estimation in the investigation of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(2):179-82.

64. Rau R LG, Wassenberg S, Schorn C, Scherer A. Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis. In: Verfahren DGfR-KB, editor. *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie.* 1. Heidelberg: Steinkopff; 2007. p. 1-27.

65. Schmitt Rea. *Bildgebende Diagnostik der Hand.* Stuttgart: Thieme; 2015.

66. Dihlmann W. *Gelenke und Wirbelverbindungen.* Stuttgart: Thieme Verlag; 1987.

67. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1977;18(4):481-91.

68. Schmidt A BM, Sattler H, Kellner H. Sonographie bei der rheumatoiden Arthritis. In: Verfahren DGfR-KB, editor. *Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie.* 1. Heidelberg: Steinkopff; 2007. p. 71-87.

69. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum.* 2000;43(12):2762-70.

70. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2485-7.

71. Hau M, Schultz H, Tony HP, Keberle M, Jahns R, Haerten R, et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum.* 1999;42(11):2303-8.

72. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013;72(6):804-14.

73. Saleem B, Brown AK, Quinn M, Karim Z, Hensor EMA, Conaghan P, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(8):1316-21.
74. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An Explanation for the Apparent Dissociation Between Clinical Remission and Continued Structural Deterioration in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;58(10):2958-67.
75. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission - Evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54(12):3761-73.
76. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tulusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(1):172-5.
77. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology*. 2009;48(9):1092-7.
78. Nguyen H, Ruysse-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2014;53(11):2110-8.
79. Ostendorf B SA, Backhaus M, Edelmann E, Kellner H, Schalm J, Rau, R. Magnetresonanztomographie bei rheumatoider Arthritis. In: *Verfahren DGfR-KB*, editor. *Bildgebende Verfahren in der rheumatoiden Arthritis*. 1. Heidelberg: Steinkopff; 2007. p. 47-71.
80. Foley-Nolan D, Stack JP, Ryan M, Redmond U, Barry C, Ennis J, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis--a comparison with plain film radiographs. *Br J Rheumatol*. 1991;30(2):101-6.
81. Ostergaard M, Szkudlarek M. Magnetic resonance imaging of soft tissue changes in rheumatoid arthritis wrist joints. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2001;5(3):257-74.

82. Link TM HA. *Physikalische und technische Grundlagen der Radiologie*. New York: Springer Verlag; 1998.
83. Strich G, Hagan PL, Gerber KH, Slutsky RA. Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. *Radiology*. 1985;154(3):723-6.
84. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, et al. 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*. 1998;57(6):350-6.
85. Nieuwenhuis WP, van Steenberg HW, Stomp W, Stijnen T, Huizinga TW, Bloem JL, et al. The Course of Bone Marrow Edema in Early Undifferentiated Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study at Bone Level. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1080-8.
86. Hetland ML, Ejbjerg B, Horslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):384-90.
87. American College of Rheumatology Rheumatoid Arthritis Clinical Trials Task Force Imaging G, Outcome Measures in Rheumatology Magnetic Resonance Imaging Inflammatory Arthritis Working G. Review: the utility of magnetic resonance imaging for assessing structural damage in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2513-23.
88. Mundwiler ML, Maranian P, Brown DH, Silverman JM, Wallace D, Khanna D, et al. The utility of MRI in predicting radiographic erosions in the metatarsophalangeal joints of the rheumatoid foot: a prospective longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R94.
89. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R, Jartti A, Niemela RK, Karjalainen A, et al. Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA--a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(12):1542-8.
90. Boyesen P, Haavardsholm EA, van der Heijde D, Ostergaard M, Hammer HB, Sesseng S, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):176-9.

91. Lisbona MP, Pamies A, Ares J, Almirall M, Navallas M, Solano A, et al. Association of bone edema with the progression of bone erosions quantified by hand magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis in remission. *J Rheumatol.* 2014;41(8):1623-9.
92. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1814-27.
93. Scherer A, Ostendorf B, Engelbrecht V, Poll LW, Becker A, Dann P, et al. [MR-morphological changes of the metacarpophalangeal joints in patients with rheumatoid arthritis: Comparison of early and chronic stages]. *Rofo.* 2001;173(10):902-7.
94. Peterfy C, Ostergaard M, Conaghan PG. MRI comes of age in RA clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):794-6.
95. Jimenez-Boj E, Nobauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, Dorotka R, Wanivenhaus AH, Kainberger F, et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1118-24.
96. McQueen FM, Gao A, Ostergaard M, King A, Shalley G, Robinson E, et al. High-grade MRI bone oedema is common within the surgical field in rheumatoid arthritis patients undergoing joint replacement and is associated with osteitis in subchondral bone. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1581-7.
97. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R110.
98. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Moller J, Thomsen HS, et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):R25.
99. Ostendorf B, Peters R, Dann P, Becker A, Scherer A, Wedekind F, et al. Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints: sensitive detection of morphologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2492-502.

100. Recht MP, Goodwin DW, Winalski CS, White LM. MRI of articular cartilage: revisiting current status and future directions. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(4):899-914.
101. Vliet Vlieland TP, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. A randomized clinical trial of in-patient multidisciplinary treatment versus routine out-patient care in active rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996;35(5):475-82.
102. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-7.
103. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(1):4-12.
104. Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Bukhari M, Silman AJ, Symmons DP, et al. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity. *Arthritis Rheum.* 2001;44(5):1033-42.
105. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):894-8.
106. Lard LR, Boers M, Verhoeven A, Vos K, Visser H, Hazes JM, et al. Early and aggressive treatment of rheumatoid arthritis patients affects the association of HLA class II antigens with progression of joint damage. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):899-905.
107. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):481-94.
108. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):889-94.
109. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1424-32.

110. Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P, Favret G, Damato R, Di Poi E. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(8):892-8.
111. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37.
112. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372(9636):375-82.
113. Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):91-8.
114. Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J Rheumatol*. 2008;35(2):206-15.
115. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1586-93.
116. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1443-50.
117. Beil FT, Ruther W. [Indications and contraindications for radiosynoviorthesis]. *Z Rheumatol*. 2015;74(9):780-5.
118. Cimmino MA, Innocenti S, Livrone F, Magnaguagno F, Silvestri E, Garlaschi G. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis can discriminate active from inactive disease. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1207-13.

119. Hodgson RJ, O'Connor P, Moots R. MRI of rheumatoid arthritis image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):13-21.
120. Miese F, Buchbender C, Scherer A, Wittsack HJ, Specker C, Schneider M, et al. Molecular imaging of cartilage damage of finger joints in early rheumatoid arthritis with delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):394-9.
121. Iking-Konert C, Ostendorf B, Schneider M. [Management of early rheumatoid arthritis]. *Med Monatsschr Pharm*. 2007;30(3):94-100; quiz 1.
122. Schleich C, Muller-Lutz A, Sewerin P, Ostendorf B, Buchbender C, Schneider M, et al. Intra-individual assessment of inflammatory severity and cartilage composition of finger joints in rheumatoid arthritis. *Skeletal Radiol*. 2015;44(4):513-8.
123. Moller-Bisgaard S, Horslev-Petersen K, Ejbjerg BJ, Boesen M, Hetland ML, Christensen R, et al. Impact of a magnetic resonance imaging-guided treat-to-target strategy on disease activity and progression in patients with rheumatoid arthritis (the IMAGINE-RA trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:178.
124. Sewerin P, Vordenbaeumen S, Hoyer A, Brinks R, Buchbender C, Miese F, et al. Silent progression in patients with rheumatoid arthritis: is DAS28 remission an insufficient goal in RA? Results from the German Remission-plus cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):163.
125. Waterton JC, Ho M, Nordenmark LH, Jenkins M, DiCarlo J, Guillard G, et al. Repeatability and response to therapy of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers in rheumatoid arthritis in a large multicentre trial setting. *Eur Radiol*. 2017;27(9):3662-8.
126. Muller-Lutz A, Schleich C, Sewerin P, Gross J, Pentang G, Wittsack HJ, et al. Comparison of quantitative and semiquantitative dynamic contrast-enhanced MRI with respect to their correlation to delayed gadolinium-enhanced MRI of the cartilage in patients with early rheumatoid arthritis. *J Comput Assist Tomogr*. 2015;39(1):64-9.
127. Conaghan PG, Ostergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, van der Heijde D, et al. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory

randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1024-33.

128. Ostergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen-Nielsen P, Volck B, Sonne-Holm S, Lorenzen I. Quantification of synovitis by MRI: correlation between dynamic and static gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and microscopic and macroscopic signs of synovial inflammation. *Magn Reson Imaging.* 1998;16(7):743-54.

129. Fritz J, Galeczko EK, Schwenzer N, Fenchel M, Claussen CD, Carrino JA, et al. Longitudinal changes in rheumatoid arthritis after rituximab administration assessed by quantitative and dynamic contrast-enhanced 3-T MR imaging: preliminary findings. *Eur Radiol.* 2009;19(9):2217-24.

130. Hodgson RJ, Barnes T, Connolly S, Eyes B, Campbell RS, Moots R. Changes underlying the dynamic contrast-enhanced MRI response to treatment in rheumatoid arthritis. *Skeletal Radiol.* 2008;37(3):201-7.

131. Cimmino MA, Parodi M, Zampogna G, Boesen M, Kubassova O, Barbieri F, et al. Dynamic contrast-enhanced, extremity-dedicated MRI identifies synovitis changes in the follow-up of rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5):647-52.

132. Tiderius CJ, Sandin J, Svensson J, Dahlberg LE, Jacobsson L. Knee cartilage quality assessed with dGEMRIC in rheumatoid arthritis patients before and after treatment with a TNF inhibitor. *Acta Radiol.* 2010;51(9):1034-7.

133. Bittersohl B, Miese FR, Dekkers C, Senyurt H, Kircher J, Wittsack HJ, et al. T2* mapping and delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in cartilage (dGEMRIC) of glenohumeral cartilage in asymptomatic volunteers at 3 T. *Eur Radiol.* 2013;23(5):1367-74.

134. Anja Müller-Lutz PS, Florian Fichter, Markus Eichner, Ruben Sengewein, Lien Le, Falk Miese, Hans-Jörg Wittsack, Benedikt Ostendorf, Christoph Schleich. The Value of Dynamic Contrast-Enhanced MRI and Delayed Gadolinium Enhanced MRI of the Cartilage in Patients with early Rheumatoid Arthritis: Leads Local Hyperperfusion to Cartilage Loss? *Skeletal Radiology* Aktueller Stand: Submission.

135. Gesamtziel des Vorhabens [Internet]. 2017 [cited 2017 04.08.2017]. Available from: <http://www.arthromark.de>. .

136. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. 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.* 1995;38(1):44-8.

137. Miese FR, Ostendorf B, Wittsack HJ, Reichelt DC, Mamisch TC, Zilkens C, et al. Metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis: delayed gadolinium-enhanced MR imaging of cartilage--a feasibility study. *Radiology.* 2010;257(2):441-7.

138. Schleich C, Müller-Lutz A, Sewerin P, Ostendorf B, Buchbender C, Schneider M, et al. Intra-individual assessment of inflammatory severity and cartilage composition of finger joints in rheumatoid arthritis. *Skeletal Radiol.* 2014.

139. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejlertsen B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1385-6.

140. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1997;7(1):91-101.

141. Sourbron SP, Buckley DL. On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI. *Magn Reson Med.* 2011;66(3):735-45.

142. Miese F, Kropil P, Ostendorf B, Scherer A, Buchbender C, Quentin M, et al. Motion correction improves image quality of dGEMRIC in finger joints. *Eur J Radiol.* 2011;80(3):e427-31.

143. Peterfy CG, Olech E, DiCarlo JC, Merrill JT, Countryman PJ, Gaylis NB. Monitoring cartilage loss in the hands and wrists in rheumatoid arthritis with magnetic resonance imaging in a multi-center clinical trial: IMPRESS (NCT00425932). *Arthritis Res Ther.* 2013;15(2):R44.

144. Ostergaard M, Duer A, Nielsen H, Johansen JS, Narvestad E, Ejlertsen B, et al. Magnetic resonance imaging for accelerated assessment of drug effect and prediction of subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: a study of patients receiving combined anakinra and methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1503-6.

145. Herz B, Albrecht A, Englbrecht M, Welsch GH, Uder M, Renner N, et al. 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.* 2013.

146. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):404-13.
147. Liu J, Pedoia V, Heilmeier U, Ku E, Su F, Khanna S, et al. High-temporospatial-resolution dynamic contrast-enhanced (DCE) wrist MRI with variable-density pseudo-random circular Cartesian undersampling (CIRCUS) acquisition: evaluation of perfusion in rheumatoid arthritis patients. *NMR Biomed*. 2016;29(1):15-23.
148. Axelsen MB, Eshed I, Horslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Moller J, et al. A treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone with or without adalimumab effectively reduces MRI synovitis, osteitis and tenosynovitis and halts structural damage progression in early rheumatoid arthritis: results from the OPERA randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):867-75.
149. Maclsaac KD, Baumgartner R, Kang J, Loboda A, Peterfy C, DiCarlo J, et al. Pre-treatment whole blood gene expression is associated with 14-week response assessed by dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in infliximab-treated rheumatoid arthritis patients. *PLoS One*. 2014;9(12):e1113937.
150. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A, Veale DJ, O'Connor PJ, Ridgway JP, et al. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):366-72.
151. Tam LS, Griffith JF, Yu AB, Li TK, Li EK. Rapid improvement in rheumatoid arthritis patients on combination of methotrexate and infliximab: clinical and magnetic resonance imaging evaluation. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6):941-6.
152. Wojciechowski W, Tabor Z, Urbanik A. Assessing synovitis based on dynamic gadolinium-enhanced MRI and EULAR-OMERACT scores of the wrist in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):850-6.
153. Boesen M, Kubassova O, Bouert R, Axelsen MB, Ostergaard M, Cimmino MA, et al. Correlation between computer-aided dynamic gadolinium-enhanced MRI assessment of inflammation and semi-quantitative synovitis and bone marrow oedema scores of the wrist in patients with rheumatoid arthritis--a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):134-43.

