

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

**Eine Methotrexat-Therapie bei früher rheumatoider Arthritis
kann eine biochemische Knorpelschädigung aufhalten**

Dissertation

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

vorgelegt von
Sina Odendahl
2022

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD Dr. Schleich

Zweitgutachter/in: PD Dr. Bittersohl

Meinen Kindern
Johann, Charlotte und Karolina

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Sewerin, P., Müller-Lutz, A., Abrar, D.B., Odendahl, S., Eichner, M., Schneider, M., Ostendorf, B., Schleich, C., (2019), Prevention of the progressive biochemical cartilage destruction under methotrexate therapy in early rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, (Volume 37), (2):179-185

Zusammenfassung (deutsch)

Ziel der Studie war es, den Einfluss der Methotrexat (MTX)-Therapie auf die Knorpelzusammensetzung unter Verwendung der verzögerten Gadolinium-verstärkten MRT (dGEMRIC) bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (eRA) zu messen. Unter Verwendung der dGEMRIC-Technik wurden Metakarpophalangealgelenke (MCP) des Zeige- und Mittelfingers von 28 Patienten aus der ArthroMark-Kohorte zum Zeitpunkt jeweils vor (0) sowie drei (3) und sechs (6) Monate nach MTX-Therapie untersucht. Zu jedem dieser Zeitpunkte während der Studie wurden für jeden Patienten *Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials* (OMERACT), MRI-Scores für rheumatoide Arthritis und die klinischen Parameter C-reaktive Proteine (CRP) und *Disease Activity Score 28* (DAS28) gemessen. Das zweite und dritte MCP-Gelenk jedes Patienten wurde gemäß dem *Rheumatoide Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score* (RAMRIS) *Synovitis Subscore* in das Gelenk mit deutlich ausgeprägter Synovialitis gegenüber dem Gelenk mit weniger ausgeprägter Synovialitis dichotomisiert. Es wurde dabei festgestellt, dass Metakarpophalangealgelenke mit schwererer Synovialitis zu den Zeitpunkten 0 und 3 Monaten signifikant niedrigere dGEMRIC-Werte aufwiesen als Metakarpophalangealgelenke mit weniger schwerer Synovialitis. Nach 6-monatiger MTX-Therapie wurde kein signifikanter Unterschied des dGEMRIC-Wertes zwischen weniger schweren und schwerer betroffenen Gelenken festgestellt. Zusammenfassend zeigt die Studie, dass unter einer MTX-Therapie die biochemische Knorpelintegrität stabil bleibt und keine fortschreitende Knorpelzerstörung auftritt, wenn die Patienten früh im Krankheitsverlauf therapiert werden. Darüber hinaus führt eine sechsmonatige MTX-Therapie nach intraindividuelle Untersuchung zu einer Angleichung des dGEMRIC-Wertes von Metakarpophalangealgelenken mit anfänglich schwerer Synovialitis und weniger schwerer Synovialitis. Dies unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen Behandlung bei früher rheumatoider Arthritis (eRA) zur Verhinderung weiterer Knorpelschäden der entzündeten Gelenke.

Zusammenfassung (englisch)

Preventive therapy with methotrexate in early rheumatoid arthritis can stabilize biochemical cartilage integrity

The aim of the study was to investigate biochemical cartilage composition under methotrexate (MTX) therapy and to intra-individually assess the impact of inflammation severity on cartilage composition by using Delayed Gadolinium-Enhanced MRI (dGEMRIC) in patients with early rheumatoid arthritis (eRA). Using the dGEMRIC-method, metacarpophalangeal (MCP) joints of the index and middle finger of 28 patients from the ArthroMark cohort were examined prior to (0), as well as three (3) and six (6) months after MTX therapy. At any such point in time during the study, Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials (OMERACT), rheumatoid arthritis MRI scores and clinical parameters such as C-reactive Proteins (CRP) and Disease Activity Score 28 (DAS28) were measured for each patient. Each patient's second and third MCP joint were dichotomized into the joint with more severe synovitis versus the joint with less severe synovitis according to the Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) synovitis subscore. Results can be drawn that metacarpophalangeal joints with more severe synovitis demonstrated significantly lower dGEMRIC values compared to metacarpophalangeal joints with less severe synovitis at time points 0 and 3 months. After 6 months of MTX therapy, no significant difference of dGEMRIC values was found between less severe and more severe affected joints. The study thereby shows that under MTX therapy, biochemical cartilage integrity remained stable and no further cartilage destruction occurred, if patients were treated early in the course of the disease. In addition, in an intra-individual assessment, six months of MTX therapy triggered an alignment of dGEMRIC values of MCP joints with initially severe synovitis and less severe synovitis. This underlines the importance of an early treatment in eRA to reduce further cartilage damage of the inflamed joints.

Abkürzungsverzeichnis

3DFLASH	3D fast low angle shot
A-CCP	Anti-cyclisch citrulliniertes Peptid
ACPA	Anti-citrullinated peptide Antibody
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
bDMARD	Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
BME	Bone Marrow Edema
BMfBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CMC	Carpometacarpal Gelenk
COBRA	Combinatietherapie Bij Rheumatoide Arthritis
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Konventionelle synthetische Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
CT	Computertomographie
D	Digitus
DAS28	Disease Activity Score 28
DCE	Dynamic Contrast-Enhanced
dGEMRIC	Delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage
DIP	Distales Interphalangeal Gelenk
dv	Dorsovolar
eRA	Early Rheumatoid Arthritis
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
EULAR	European League Against Rheumatism
FDS	Farb-Doppler-Sonographie
FLS	fibroblast-like Synoviocyte
FOV	Field of view
GAG	Glykosaminoglykane
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GK	Glucokortikoide
G-SCF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor
HIF	Hypoxia Inducible Factor
HLA	Humane Leukozyten Antigen
IL-	Interleukine

KM	Kontrastmittel
MAGE -A1	Melanom-assoziierten Antigen
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MHC	Major histocompatibility complex
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MTP	Metatarsophalangeal Gelenk
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OMERACT	Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials
OPG	Osteoprotegerin
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PDS	Powerdopplersonographie
PIP	proximales interphalangeal Gelenk
RA	Rheumatoiden Arthritis
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score
RANK	Receptor Activator of Nuklear Faktor- κ B
RANKL	Receptor Activator of Nuklear Faktor- κ B Liganden
RF	Rheumafaktor
ROI	Region of Interest
rt-PCR	Reverse Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion
s	Sekunde
SE	Spin Echo
SpA	Spondylarthritis
STIR	Short Tau Inversion Recover
TNFα	Tumornekrosefaktor α
TSE	Turbo Spin Echo
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie	2
1.2	Klinik	3
1.3	Pathophysiologie	4
1.3.1	Prä-Arthritis.....	4
1.3.2	Verlust der Immuntoleranz	5
1.3.3	Verlauf der asymptomatischen in die symptomatische Synovialitis.....	5
1.3.4	Etablierte Arthritis	7
1.4	ACR/EULAR Klassifikation	9
1.5	Klinische und laborchemische Diagnostik	10
1.6	Apparative Diagnostik.....	12
1.6.1	konventionelles Röntgen	12
1.6.2	Sonographie	13
1.6.3	Magnetresonanztomographie.....	13
1.6.4	Magnetresonanztomographie in der R.A.	16
1.7	Therapieoptionen.....	18
1.8	Ziel der Studie.....	19
2	Material und Methodik	20
2.1	Studiendesign	20
2.1.1	Allgemeines, Ein- u. Ausschlusskriterien	20
2.1.2	Patientenkollektiv.....	20
2.2	Untersuchungsablauf.....	21
2.3	MRT- Protokoll.....	22
2.3.1	Protokoll der konventionellen MRT	22
2.3.2	Protokoll delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage	23
2.4	Das Verfahren der delayed Gadolinium- Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC).....	25
2.5	Datenanalyse	26
2.6	Statistische Auswertung	28
2.6.1	Mann-Whitney-U- Test	29
2.6.2	Wilcoxon-Test.....	29
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Deskriptive Analyse	29
3.2	Verlauf der dGEMRIC Indices des II. und III. MCP Gelenkes unter MTX-Therapie 31	
3.2.1	Analyse zum Zeitpunkt T0-T3:	31
3.2.2	Analyse zum Zeitpunkt T0-T6:	32
3.2.3	Dichotomisierung: Vergleich der Knorpelintegrität zwischen dem ‚guten‘ und ‚schlechten‘ Gelenk unter MTX-Therapie	34

4	Diskussion	36
4.1	Limitationen der Studie	44
4.2	Schlussfolgerung	45
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	47

1 Einleitung

Erkrankungen des Bewegungsapparates gehören zu den kostenträchtigensten und häufigsten Leiden der deutschen erwachsenen Bevölkerung, etwa 17 Millionen Menschen sind betroffen. (1) Ursachen für die muskuloskelettalen Beschwerden sind vielfältig und müssen nicht unbedingt entzündlich rheumatischer Genese sein. Entscheidend für die Erkennung einer rheumatoiden Genese ist die Unterscheidung zwischen einer Arthritis, die auf dem Boden einer Entzündung der Synovialis beruht, und einer reinen Arthralgie, die durch degenerative Gelenkveränderung hervorgerufen wird. (2) Die Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises lassen sich in drei große Gruppen einteilen. Zur ersten Gruppe zählen entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule und einzelner Gelenke sogenannte Spondylarthritiden, ferner bilden die Vaskulitiden und Kollagenosen eine Untergruppe, welche Entzündungen in den Gefäßen und dem Bindegewebe beschreiben, und als dritte Gruppe die Polyarthritiden, die Entzündungen an mehreren Gelenken betreffen. (2,3) Zur dritten Gruppe ist die rheumatoide Arthritis (RA) zugehörig, welche wiederum in eine etablierte sowie in eine frühe RA zu unterscheiden ist. Während die etablierte RA, aufgrund der schon nachweislich bestehenden Gelenkdestruktion recht leicht zu diagnostizieren ist, ist die frühe RA eher diskret, atypisch und unbeständig in ihren Symptomen. (1,4) Studien haben gezeigt, dass im Übergang von einer frühen RA zu einer persistierenden oder destruierenden RA, die Anamnese (Lokalisation und Dauer der Beschwerden), die klinische Untersuchung (Befund und Verteilung der Synovitiden) sowie die serologische Untersuchung (positiver Rheumafaktor, Nachweis von cyclischen citrullinierten Antikörpern (AK) eine wesentliche Rolle in der Erstellung der Diagnose spielen. (5) Definiert ist die RA in ihren frühen Stadien, mit dem Vorliegen einer Gelenkschwellung als Erstsymptom bei einer Dauer von mindestens 6 Wochen. Bei Persistenz von mehr als 3 bis 6 Monaten ist eine RA sehr wahrscheinlich anzunehmen. Auch die pathophysiologischen Erkenntnisse zur Gelenkschwellung bestätigen, dass die Synovialmembran der Hauptort der Entzündung der RA ist und die Ausbildung des infiltrierenden Pannusgewebes früh im Krankheitsverlauf stattfindet. (6) In der Regel wird die rheumatoide Arthritis leider eher spät und dann in ihrer manifesten destruierenden Erscheinung, diagnostiziert. Auch Ale-taha et al. zeigten, dass Knorpelschäden mit irreversiblen körperlichen Behinderungen verbunden sind, was im Fall der RA schon den Endzustand der chronischen Erkrankungen vorweist. (7) Daher ist die Empfehlung der aktuellen Leitlinien bei früher RA so wesentlich, einen frühzeitigen Therapieeinsatz mit *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD) zu beginnen, um nachweislich die

Folgen einer Gelenkdestruktion zu minimieren. (8) Diese Erkenntnisse sollten uns dazu bewegen, mehr diagnostische und therapeutische Anstrengung zum Nachweis auf die Knorpeldegeneration bei der frühen RA zu verwenden. (9)

1.1 Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische systemische Autoimmunerkrankung, die vorwiegend die Synovialgelenke befällt und zu Schmerzen und Funktionseinschränkungen des Bewegungsapparates führt. (10). Sie stellt sich klassischerweise als symmetrisch entzündliche Polyarthritis mit Beteiligung der stammfernen Gelenken dar. Bevorzugt in den kleinen Fingergelenken, wobei sie auch wichtige extraartikuläre Manifestationen, wie beispielsweise Hautveränderungen, kardiovaskuläre und respiratorische Organsysteme betreffen kann.(11,12)

Mit einer Prävalenz zwischen 0,5% - 0,8% der erwachsenen Bevölkerung innerhalb Deutschlands ist sie die häufigste entzündliche Arthritis und stellt damit eine bedeutende Ursache für Morbidität, Mortalität und dem Verlust von sozialer sowie finanzieller Autonomie dar. (13) Die Neuerkrankungen liegen bei 25-30 pro 100.000 erwachsenen Männern und 50-60 pro 100.000 erwachsenen Frauen, das zeigt eine dreifach erhöhte weibliche Inzidenz. Der Häufigkeitsgipfel steigt mit dem Alter und liegt zwischen dem 50.- 70. Lebensjahr. (14,15) Genetische Merkmale, Rauchen sowie Adipositas spielen neben dem Alter und dem weiblichen Geschlecht eine wesentliche Rolle in der Entstehung für eine RA. (16,17) Es ist bekannt, dass die Inzidenz der rheumatoiden Arthritis im 20. Jahrhundert eher rückgängig war, jedoch durch den demographischen Wandel in den letzten beiden Dekaden wieder an Zunahme gewonnen hat. (18)

Die schmerzhaften und geschwollenen Gelenke in den rheumatoiden Erkrankungen führen nicht nur zu einer eingeschränkten Lebensqualität, sondern durch die synoviale Entzündungsreaktion kommt es zu einer progressiven Gelenkzerstörung. (19) Der Verlauf und das Ausmaß der Erkrankung sind sehr unterschiedlich zu betrachten und reichen von mild, selbstlimitierend bis zu schweren Formen. Etwa 50% der Erkrankten mit dem Status undifferenzierter Arthritis und c.a. 65% aller Patienten mit diagnostizierter frühen RA entwickeln in den folgenden 5 Jahren einen schweren Verlauf mit wesentlichen Funktionseinschränkungen. (15) Das stellt eine große Herausforderung an unser Gesundheitssystem dar, sowohl auf der Ebene des interdisziplinärem Behandlungsmanagement als auch ökonomisch in der vor allem die sekundären Kosten zu erwähnen sind, die mit

Arbeitsausfällen, Erwerbsminderungsrente bis hin zur frühzeitigen Verrentung einhergehen. (4,20) Daher ist aus der Perspektive der Primärprävention ein ganzheitlicher Therapieansatz mit dem Ziel einer koordinierten und problemorientierten interdisziplinären Behandlung sowie das frühzeitige Erkennen der Krankheit und der damit verbundenen rechtszeitigen Therapie entscheidend für den Verlauf sowie dem Erhalt der Gelenkfunktion. (15)(21) Prognosebestimmend ist demzufolge das frühzeitige Durchbrechen der Entzündung im Gelenk.(22) Nach jahrzehnter langer Forschung können wir heute sagen, dass das wichtigste Ziel nicht die schnelle Linderung der Symptome ist, die mit nichtsteroidalen Antirheumatikern (NSAR) und Glucokortikoiden (GK) erreicht werden, sondern die rasche Blockierung des Fortschreitens der Krankheit. Dies erfordert den richtigen und konsequenten Einsatz von *disease modifying anti rheumatic drugs* (DMARDs). (23)

1.2 Klinik

Die Anamnese eines typischen Patienten mit einer neu aufgetretenen Gelenkschwellung und massiven Schmerzen sind wie folgt beschrieben. Neben häufig begleitenden Grippe-ähnlichen Allgemeinsymptomen, wie Myalgien, Abgeschlagenheit bis hin zu subfebrilen Temperaturen, kommen eine Morgensteifigkeit, Schwellungen und Schmerzen von den kleinen Fingergrundgelenken Metakarpophalangeal (MCP), den Fingermittelgelenken proximale Interphalangeal (PIP), und oder den Zehengrundgelenken Metatarsophalangeal (MTP) hinzu, aber auch größere Gelenke können betroffen sein. (4) Zu Beginn zeigt sich oft ein asymmetrisches, oligoartikuläres Manifestationsmuster, welches im Verlauf in einen symmetrischen Gelenkbefall übergeht. Beim Fortbestehen der Gelenkschwellung bei einer Dauer über 6 Wochen, ist das Vorliegen für eine frühe RA sehr wahrscheinlich. Eine frühe RA bedeutet, dass noch keine bleibenden Gelenkschäden aufgetreten sind. Persistieren die Symptome über 3-6 Monate hinaus, kann man von einer etablierten RA sprechen. (15) Komplikationen zeigen sich bei schweren Verläufen und oder unzureichender Behandlung, wenn irreversible Gelenkdestruktionen mit Versteifung und Fehlstellung auftreten. Kennzeichnend hierfür ist die sogenannte Rheumahand, bei der es zu einer Verwringung der Handwurzelknochen gegenüber dem Handgelenk, gefolgt von einer Ulnardeviation, mit relativer Tonuserhöhung der Interosseusmuskulatur und der daraus resultierenden Schwanenhalsdeformität mit Überstreckung im Fingermittelgelenk und Beugung im Fingerendgelenk kommt. (24,25)

1.3 Pathophysiologie

Rheumatoide Arthritis ist ein chronisches Autoimmun-Syndrom, das schubweise verläuft und während der einzelnen Schübe inaktive Phasen mit häufig Beschwerdefreien Intervallen zeigt. Bislang ist die Ätiologie dieser Erkrankung ungeklärt, allerdings kann man sagen, dass die Krankheitsentwicklung viele Jahre vor der subklinischen Synovialitis und dem Auftreten klinischer Symptome beginnt.(26) Der Ausbruch und die Entstehung der RA muss multifaktoriell betrachtet werden, beruhend auf Umwelteinflüssen, epigenetischen sowie genetischen Faktoren. Die Entzündungsprozesse, die verantwortlich für die Entstehung der aggressiven synovialen Hyperplasie, dem sogenannten Pannus Gewebe sind, und damit die Gelenkdestruktion bewirken, weisen ein Ungleichgewicht des Immunsystems nach, indem humorale und nicht humorale Zellen die Sekretion von proinflammatorischen Cytokinen und Chemokinen fördern. (27,28) Zum besseren Verständnis möchte ich an dieser Stelle, die verschiedenen Phasen der RA-Pathogenese beschreiben.

1.3.1 Prä-Arthritis

Die Pathophysiologie beschäftigt sich mit der Entstehung der Erkrankung auf molekular- chemischer Basis. Im Fall der RA wissen wir, dass der Prozess vor der Arthritis durch eine Kombination von Faktoren getriggert wird. Schaut man sich den Einfluss der Umwelt an, kann man sagen, dass Rauchen einer der erheblichsten Risikofaktoren ist. Hypothesen belegen, dass Rauchen den Citrullinierungsgrad in der Lunge erhöht, wodurch es zu einer gehäuften Präsentation von citrullinierten Antigenen kommt, die eine Toleranzunterbrechung des Immunsystems fördern. (17,29) Ebenfalls hat das Mikrobiom in der letzten Zeit viel Aufmerksamkeit erfahren, es wurde sowohl dem oralen- als auch dem Darm- Mikrobiom eine Rolle in der Genese der RA angedeutet. Die Hypothese bezieht sich auf der Annahme, dass durch eine Dysbiose des Mikrobioms eine lokale Entzündung ausgelöst wird, es zum Verlust der Barriere Funktion kommt, und somit eine bakterielle und virale Translokation von der Schleimhaut in den Blutkreislauf losgelöst wird. (29,30) Eine interessante Assoziation stellt den epidemiologischen Zusammenhang zwischen der RA und der Parodontitis dar, einer bakteriellen Zahnfleischentzündung, welche durch das Bakterium Porphyromonas gingivalis verursacht wird, und welches citrullinierte Alpha-Enolase an anticitrullinierte Protein Antikörper (ACPA) binden kann. (31) Aus Zwillingsstudien geht hervor, dass 50-60% der rheumatoiden Genese genetischer Natur ist. (29) Das Humane Leukozyten Antigen (HLA) System ist Bestandteil des unspezifischen Immunsystems

und ist definiert durch die Bindung von Glykoproteinen zur Oberflächenpräsentation auf der Zellmembran von nahezu allen kernhaltigen Körperzellen. Es handelt sich um Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC). Sie kodieren Proteine, die einen kritischen Schritt der Immunantwort vermitteln, indem sie durch ihre Präsentation eine Verbindung mit T-Zell-Rezeptoren triggern und darüber eine Immunantwort auslösen. (32) Die HLA-DRB1* 01, *04- und *10-Allele sind die stärksten genetischen Risikofaktoren für die Entstehung einer RA, insbesondere hat man diese unter ACPA positiven Rheuma Patienten gefunden. (29) Epigenetisch kann man sagen, dass jegliche Aktivierung des Immunsystems eine Modifikation und posttranslationale Proteinmodifikation induziert, die Schwelle zur Entstehung von Krankheiten bei genetisch prädisponierten Menschen ist dementsprechend niedriger. (26)

1.3.2 Verlust der Immuntoleranz

Während der Homöostase, ist die physiologische Aufgabe dendritischer Zellen (DCs) die Immunregulation und die Toleranz aufrechtzuhalten. Bei RA- Patienten ließ sich jedoch eine erhöhte Anzahl dieser Zellen in der Synovialflüssigkeit feststellen, wodurch es durch die Präsentation von Autoantigenen zu einer Aktivierung der autoreaktiven T-Zellen kommt. (26) In gesunden Organismen, zeigen T-Zellen eine Toleranz gegenüber Autoantigenen, in entzündlichen Prozessen der Synovia, zeigt die Anwesenheit von CD4+ T-Zellen, die mit Citrullin reaktiv sind, einen Zusammenhang im Toleranzverlust. Die Anti-cyclisch citrullinierten Peptid-Antikörper (A-CCP-AK) werden lokal in der entzündeten Synovialis von RA-Patienten produziert, was darauf hindeutet, dass sich citrullinierte Proteine in der entzündeten Synovialis befinden. (26,33) Hinzu kommt die Aktivierung der B-Zellen, die nicht nur durch die Produktion von Autoantikörpern, sondern auch der Modulation von T-Zellfunktionen und der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen ihren Beitrag zum Entzündungsgeschehen leisten. Autoantikörper, wie Anti-CCP- Antikörper, Antinukleäre Antikörper (ANA) und Rheumafaktoren (RF), sind mehrere Jahre vor dem Auftreten von klinischen Symptomen in den Seren von RA Patienten nachweisbar. (26)

1.3.3 Verlauf der asymptomatischen in die symptomatische Synovialitis

Die weitere Krankheitsentwicklung beruhend auf Autoimmunantworten gegen posttranslationale modifizierte Autoantigene, die zwar noch keine klinische Symptomatik hervorruft, zeigt dafür histologisch eine strukturelle Veränderung der Synovialis, in Form einer Hyperplasie dem sogenannten Pannusgewebe. (26)

Die Synovialis ist Bestandteil der Gelenkkapsel und kann als innere Gelenkschleimhaut beschrieben werden. Der Aufbau einer Gelenkkapsel setzt sich aus einer äußeren Schicht, der Membrana fibrosa und einer Inneren Schicht der Membrana Synovialis zusammen. Normales Synovialgewebe kleidet die Innenseite der Gelenkkapsel aus und besteht aus einer Intima und Subintima. Die Intima bestehend aus 1-3 Zellschichten ist ohne eine darunterliegende Basallamina in die Extrazellulärmatrix eingebettet. Die zwei Hauptzelltypen sind die Typ A-Synoviozyten, Makrophagen ähnliche Zellen, die für die Reinigung und Resorption der Synovia, verantwortlich sind. Die Typ B- Synoviozyten sind fibroblastenartige Synoviozyten (FLS), die Proteine und Glykosaminoglykane produzieren, welche den Hauptbestandteil der Hyaluronsäure ausmachen.

Demzufolge kann man die Synovia als Gelenkflüssigkeit beschreiben, die von den Zellen der Synovialis hergestellt wird. Ihre Funktion ist zum einen die Ernährung des bradytrophen Gelenkknorpels und zum anderen die Reduktion der Reibungskräfte bei Bewegung. Die Subintima ist normalerweise relativ azellulär und besteht aus fibrillärem Bindegewebe, Fettzellen sowie verstreute Blut- und Lymphgefäße. (34–36) Bei der rheumatoiden Arthritis kommt es in der intimalen Schicht zu einer erheblichen Zunahme beider Zelltypen, wobei die relative Zunahme der Makrophagen größer ist. Zusätzlich verändert sich auch das subintimale Gewebe durch Ödeme, erhöhte Angiogenese und der Infiltration von Immunzellen, wie T-Zellen, B-Zellen, Plasmazellen, Mastzellen, neutrophilen Zellen, natürliche Killerzellen und dendritischen Zellen.

Die Ausstülpung dieses hyperplastischen Pannusgewebes ragt und überwuchert in die Gelenkhöhle ein, was zur Folge der Gelenkentzündung und der Knochendestruktion führt. (27) Makrophagen spielen eine zentrale Rolle in der Progression der Arthritis Entwicklung, indem sie die Neovaskularisierung stimulieren, die Proliferation von Fibroblasten und die Sekretion von Proteasen fördern. RA Patienten weisen mikroanatomisch vermehrt Makrophagen auf, die zu einem hohen Maße, bei gleichzeitig geringer Expression von antiinflammatorischen Zytokinen, proinflammatorische Proteine (TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-17) sezernieren. Eine solche hohe Aktivierung von Makrophagen fördert die Expression von Toll-like-Rezeptoren (TLR), die wiederum die synoviale Entzündung und Knorpeldestruktion vorantreiben. (26)

Gegenteilig können auch TLR, je nach Art des Stimulus, die Produktion von IL-6 oder anderen entzündlichen Zytokinen, wie IL-1 oder Tumor-Nekrose-Faktor Alpha über den Nuklearfaktor-kappa B (NFkB) Signalweg induzieren. Zusätzlich

können IL-1 und TNF Alpha ebenfalls die Produktion von IL-6 aktivieren. Durch diese Dysregulation des IL-6 Proteins, kommt es zu einer persistierenden Entzündung und einem Fortschreiten der RA. (37) Hohe Konzentrationen von IL-17 in der Gelenkflüssigkeit oder im Serum sind mit einem schweren klinischen Verlauf und mit Krankheitsmarkern wie *anti-citrullinated peptide antibody* (ACPA) assoziiert. (38) Bei der Umwandlung von *fibroblast-like Synoviocyte* (FLS) in einen invasiven RA-FLS-Typ spielt IL-17 eine bedeutende Rolle, indem es die Migration sowie die Aktivierung erhöht. Der invasive RA-FLS Typ, sezerniert wiederum *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *hypoxia inducible factor* (HIF) und IL-8, die zur Neoangiogenese und zum Pannuswachstum beitragen. (26) Klinisch zeigt sich eine symptomatische Arthritis in einer Rötung und Schwellung des Gelenkes, in schmerzhaften Bewegungszuständen selbst in Ruhe, sowie in einer Morgensteifigkeit der Gelenke von > 30 Minuten Dauer. (39)

1.3.4 Etablierte Arthritis

Im fortgeschrittenen Stadium spricht man von einer etablierten Arthritis, die eine chronische Entzündung mit hoher Gelenkbelastung durch eine lang andauernde Erkrankung beschreibt. (40) Es manifestieren sich Antikörper-induzierte Knorpel- und Knochenveränderungen, die unbehandelt zu irreversiblen Gelenkzerstörungen, Knochenerosionen und körperlichen Behinderungen führen. (26) Bei der persistierenden Synovialitis, und der damit verbundenen Bildung des invasivem Pannusgewebes kommt es zu einer Interaktion mit dem Gelenkknorpel. (41) Der Gelenkknorpel ist eine Sonderform des hyalinen Knorpels, und hat im Gegensatz zum hyalinen Knorpel kein Perichondrium, welches für die Regeneration des Knorpels zuständig ist. Daher kann der Gelenkknorpel nicht regeneriert werden, sondern ausschließlich über die Synovia ernährt werden. (34) Die charakteristischen Eigenschaften des Gelenkknorpels sind neben der gleichmäßigen Verteilung der Kräfte über den Gelenkflächen, eine hohe Druckelastizität, die auf seine besondere fibrillenartige Kollagen Struktur zurückzuführen ist. In der Knorpelmatrix lagern Proteoglykane, eine starke Einheit von Glykoproteinen, die durch viele kovalente Verknüpfungen lange Kohlenhydratketten, sogenannte Glykosaminoglykane (GAG) Seitenketten bilden. Glykosaminoglykane besitzen eine hohe Wasserbindungskapazität und können sich somit wie ein elastisches Polster ausdehnen. Im Fall einer Belastung auf das Gelenk, limitieren die Kollagenfibrillen des Knorpels die vollständige Ausdehnung der Proteoglykane, so dass sie wie eine gespannte Sprungfeder vorliegen. Damit wird der Druck ebenemäßig abgefedert. (25)

Am Prozess des Knorpelabbaus sind zwei Zytokine besonders stark involviert, die man in der entzündlichen rheumatoiden Synovia detektieren konnte, hierbei handelt es sich um Interleukin-1 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF). Die Anwesenheit dieser beiden Entzündungsmediatoren triggert den Abbau der Glykosaminoglykane, indem sie Chondrozyten zur Sekretion von knorpelabbauenden Metalloproteasen anregen, die dann von Enzymen aus der Synovia aktiviert werden. Zusätzlich wird eine autokrine Kaskade induziert, sodass Chondrozyten ihrerseits eigenständig IL-1 produzieren. (41) Es wird vermutet, dass IL-1 die Invasion von entzündetem Synovialgewebe in den Knorpel aktiviert, was zu einem strukturellem Knorpelschaden führt. (42) Diese Zell- Matrix Interaktion ist die Einleitung für die destruktiv- entzündliche Überwucherung von Knorpel auf die ossären Strukturen. Bei der Knochendestruktion im Zusammenhang mit der RA spielt die Differenzierung und Aktivierung von knochenabbauenden Zellen, den sogenannten Osteoklasten, eine wesentliche Rolle. Physiologisch ist das Remodelling des Knochens, d.h. Knochenabbau durch Osteoklasten und Mineralisierung durch Osteoblasten in stetiger Balance. (9,43) Im Rahmen der rheumatoiden Arthritis kommt es zu einer pathologisch gesteigerten Osteoklasten-Zell-Aktivität, was über verschiedene Signalkaskaden erfolgt. Bei der entzündlichen rheumatoiden Arthritis ist die Aktivierung des RANK/RANKL Signalwegs, *Receptor of nuclear factor-kappa B ligand* (RANKL), ein pro-inflammatorisches Zytokin der TNF- Subfamilie, ein wichtiger Regulator. (44) Osteoprotegerin (OPG), ein TNF- Rezeptor, bindet RANKL und unterdrückt dessen Bindung an RANK maßgeblich, wodurch OPG als Gegenregulator der Osteoklastendifferenzierung fungiert. Nachweislich ist die Osteoklastenaktivität vom relativen Gleichgewicht zwischen RANKL und OPG abhängig. Eine hohe Expression zu Gunsten von RANKL in synovialen Fibroblasten und aktivierten T und B- Zellen bei RA konnte nachgewiesen werden. (45) In Studien mit Mäusen, denen RANKL fehlte, wurde die kritische Rolle der Osteoklastendifferenzierung untermauert. Bei Induktion von Serumtransfer-Arthritis in RANKL-defizienten Mäusen, waren diese zwar nicht vor einer ausgeprägten Arthritis, allerdings vor einem Gelenkknochenverlust geschützt. (46) Das Vorhandensein von zellulären lymphatischen Infiltraten im subchondralen Knochenmark, weisen auf einen pathologischen Prozess außerhalb der gelenknahen Strukturen hin, welche sich im MRT als *Bone marrow edema* (BME) zeigen. Das gehäufte Auftreten (68%-75%) von Knochenmarksödemen bei früher RA und seine Assoziation mit aggressiv erosiven Krankheitsverläufen, mit der Bildung von strukturellen Knochenschäden wie Erosionen und Geoden weisen auf die Bedeutung der Pathogenese hin. (47) Ostendorf et al. beschrieben in ihren Studien an Patienten mit undifferenzierter Arthritis, dass an den Mittelfußköpfen, Knochenmarködeme schon 2 Monate nach Beginn der

Symptome im MRT nachgewiesen werden konnten. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die Knochenmarkentzündung ein frühes immunpathologisches Ereignis bei der RA darstellt. (48)

1.4 ACR/EULAR Klassifikation

Die *American College of Rheumatism* (ACR) bietet Klassifizierungs- und Diagnoseschemata für verschiedene rheumatische Erkrankungen. Die Diagnosekriterien dienen zur Kategorisierung und Standardisierung basierend auf der Grundlage von klinischen Symptomen. Die Klassifikationskriterien aus 1987 vom *American College of Rheumatism* (ACR) wurden wegen ihrer mangelnden Sensitivität im Frühstadium der Erkrankung kritisiert. Daher wurde 2010 eine gemeinsame Arbeitsgruppe mit der ACR und der *European League Against Rheumatism* (EULAR) gebildet, die in 3 Phasen ein neues Klassifizierungssystem definierten, welche die aktuelle klinische Leitlinie in der Diagnosestellung der RA darstellt. Die Arbeit konzentriert sich darauf bei Patienten mit vorhandener Synovialitis, weitere klinische Faktoren zu finden, die eine Krankheitsentwicklung in persistierend, erosiv, selbstlimitierend oder chronifizierend einteilen. (49) Zielsetzung der neuen Kriterien ist eine frühzeitige Diagnosestellung und ein rechtzeitiger Therapiebeginn. (3) Doch leider werden trotz Einhaltung der Diagnosekriterien bis zu 20% der Patienten weiterhin falsch diagnostiziert, was Radiologen aufhorchen lässt und unsere Arbeitsthese insofern bestärkt, dass man neben dem frühzeitigen Therapiebeginn ebenfalls eine präzise Untersuchungsmethode wie dem MRT früh anwenden sollte, um möglichst schnell eine richtige Diagnose stellen zu können. (50)

Schwellung/Druckschmerz an Gelenken	Serologie	Akute Phase Proteine	Symptombdauer	Punkte
1 großes Gelenk	RF u. CCP negativ	CRP+ BSG normal	< 6 Wochen	0
2-10 kleine Gelenke		CRP+ BSG hoch	>= 6 Wochen	1
1-3 kleine Gelenke	RF oder CCP niedrigtitrig positiv			2
4-10 kleine Gelenke	RF oder CCP hochtitrig positiv			3

Schwellung/Druck-schmerz an Gelenken	Serologie	Akute Phase Proteine	Symptombdauer	Punkte
> 10 Gelenke, mind. 1 kleines Gelenk				5

Tabelle 1: **ACR/EULAR Klassifikation**; Diagnose einer RA ab ≥ 6 Punkten; Quelle Herold et al. Innere Medizin, Rheumatologie 2017

1.5 Klinische und laborchemische Diagnostik

Die drei Säulen für die Diagnosestellung einer rheumatologischen Erkrankung sind die Anamnese + klinische Befunde, die Laboruntersuchungen sowie die bildgebenden Verfahren. Neben den EULAR Klassifikationskriterien, ist die Anamnese und die klinische Untersuchung, die Methode der Wahl zum Nachweis einer Arthritis. Selbst bei nur einer Gelenkschwellung unklarer Genese, besteht die Indikation zur Ganzkörperuntersuchung, da rheumatoide Erkrankungen nicht selten extraartikuläre Manifestationen, wie Hautveränderungen als Beispiel bei der Psoriasis Arthritis oder Augenentzündungen wie Skleritiden zeigen. (15) Richtungsweisende Befunde für die Verdachtsdiagnose der RA sind Gelenkschwellung in mindestens einem Prädilektionsgelenk, seit mindestens 6 Wochen ohne Nachweis einer anderweitigen Ursache wie Trauma oder degenerativer Arthrose. Symmetrisches Verteilungsmuster und eine Morgensteifigkeit von mindestens ≥ 60 Minuten. (2) Zu den Prädilektionsgelenken zählt man die Hand-, Fingergrund- und Fingermittelgelenke sowie die Zehengrundgelenke (außer MTP I, CMC I & DIPs). Auch auf weitere typische Entzündungszeichen, wie Rubor und Calor sollte in dem betroffenen Gelenk geachtet werden. Das sogenannte Ganslen Zeichen, beschreibt eine zufällige oder gezielte Kompression der Hand auf Höhe der Fingergrundgelenke (MCP), was bei positivem Befund einen Querdrukschmerz auslöst. (51) Aufgrund der individuell unterschiedlichen Verläufe einer RA, bedarf es einer kontinuierlichen Erfassung der Krankheitsaktivität in Form einer quantitativ messbaren Skala. EULAR empfiehlt im klinischen und praxisnahen Alltag zu dem *Disease Activity Score* mit 28 Gelenk Zählungen (DAS28), der einen Überblick über die Aktivität sowie eine Beurteilung zur Krankheitsremission erfasst. (52) Zur Erhebung des Scores werden die Anzahl der geschwollenen und druckempfindlichen Gelenke untersucht, sowie das Subjektive Wohlempfinden des Patienten und laborchemische Entzündungswerte wie die *Erythrocyte sedimentation rate* (ESR) oder das C-reaktive Protein (CRP). Ein Score von $\leq 2,6$ zeigt eine geringe Krankheitsaktivität, während Werte von $> 5,1$ eine hohe Aktivität verzeichnen. Ziel ist es in regelmäßigen Abständen mit

Hilfe des DAS28 die Entzündungsaktivität zu kontrollieren um die Behandlung entsprechend anzupassen. (8)

Von wachsender Bedeutung zur Früherkennung der RA hat die serologische Diagnostik gewonnen. Neben den traditionellen Autoantikörpern, dem Rheumafaktor (RF) und dem *Anti- cyclisch citrulliniertem Peptid* (A-CCP), haben die Kollegen Aiman et al. in aktuellen Studien eine hohe Expression von ebenfalls spezifischen Markern den sogenannten *Melanoma antigen A1* (MAGE-A1) Antigenen in der Synovialflüssigkeit von RA Patienten zu 100% feststellen können. (53)

Schon im Jahr 1922 wurde erstmals der RF erwähnt, ein Autoantikörper mit mittlerer Sensitivität und Spezifität der sowohl Immunglobulin M (IgM) Zeichen von früher Immunantwort, Immunglobulin G (IgG) kennzeichnend von einer durchgemachten Infektion oder Immunglobulin A (IgA) vorwiegend in Gewebsflüssigkeiten zu finden ist, sein kann. Er ist Bestandteil der ACR/ EULAR Klassifikationskriterien und erkennt die Antigen- bindende Domäne des *fragment crystallizable* (Fc)- Segments des menschlichen IgGs. Der RF kann auch bei Gesunden oder chronischen Infektionen erhöht sein, das zeigt seine mittlere Spezifität von nur 79% und seiner Sensitivität von 60%. Der Anti-CCP Antikörper weist dagegen eine höhere Sensitivität von 96-98% auf und ist nicht nur hochspezifisch, sondern verbucht auch einen hohen prädiktiven Vorhersagewert für einen erosiven Krankheitsverlauf. Ein weiterer Vorteil des Anti-CCP-AK ist ein häufig erhöhter Nachweis in frühen Stadien der RA lange vor Ausbruch der Erkrankung. Damit gewinnt er zusätzlich an prognostischen und klinischen Stellenwert für die frühe und differenzierte Diagnose der RA und wurde 2010 in die ACR/ EULAR Diagnosekriterien aufgenommen. (54) Eine aktuelle Studie legt einen Zusammenhang zwischen der Expression von Melanom-assoziierten Antigen (MAGE -A1) in der Synovialflüssigkeit von RA Patienten und ihrer Pathogenese der chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankungen, nahe. Bisher wurde angenommen, dass die MAGE Proteine nur von bestimmten Tumorgenen exprimiert werden, die bei ihrer Antigenpräsentation eine Interaktion mit zytotoxischen T-Lymphozyten auslösen. (53) In einer Studie mit Patienten einer juvenilen rheumatoiden Arthritis wurde 2002 schon eine starke Expression von MAGE-A1 in entzündlichem Synovialgewebe mittels reverser Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) ermittelt. (55) Die Kombination zwischen RA Patienten mit hohen Serumspiegeln von RF und/ oder Anti-CCP und der 100% MAGE- A1 Transkript Expressionsrate aus den Zellen der Synovialflüssigkeit, ist beweisend für eine Korrelation zwischen den drei Biomarkern, nichtsdestotrotz ist die immunologische Pathogenese zur Entwicklung der RA noch nicht gänzlich verstanden. (53)

Neben den spezifischen AK sind auch die unspezifischen Entzündungsmarker wie CRP und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) nicht zu vernachlässigen. Sie sind gerade in der Beurteilung des Krankheitsverlaufes und der akuten Entzündungsreaktion von essenzieller Bedeutung. (54)

1.6 Apparative Diagnostik

1.6.1 konventionelles Röntgen

Das Röntgenbild ist in der Rheumatologie noch immer eine unverzichtbare Hilfe bei der Diagnosestellung und dient vor allem der Beurteilung des Krankheitsverlaufes der RA. Ein Vorteil der Diagnostik ist die jahrzehntelange Erfahrung der Befundinterpretation sowie ihre schnelle und günstige Praktikabilität.

Gut darstellen lassen sich primär die knöchernen Strukturen und weniger die Weichteilkomponenten, sodass sich die Knochendestruktion bei Fortschreitung der Erkrankung gut erkennen lässt. (56) Die aktuell verfassten Leitlinien von 2016 aus der EULAR Kommission empfehlen, bei nicht eindeutiger Diagnose eine Röntgenaufnahme der Hände und Vorfüße in 2 Ebenen. Die klassische Aufnahme ist die im dorsovolaren (dv) anterior posterior (a.p). Strahlengang, daneben gibt es noch die Schrägprojektion, auch Zitherspielerstellung genannt, in der eine überlagerungsfeiere Darstellung der Mittelhand möglich ist, und Erosionen an den Fingergrundgelenken besser gesehen werden. (5) (57) Wie in der Pathogenese beschrieben, kann Arthritis an allen Synovialgelenken auftreten, allerdings sind in den Scoring- Methoden nur die Gelenke der Hände und Füße mitbeinbezogen, da Scott et al. gezeigt haben, dass die kleinen Gelenke am frühesten und häufigsten betroffen sind. Außerdem sind sie wegen ihres geringen Durchmessers röntgenologisch auch besser darstellbar. (56,58) Um eine möglichst quantitative Verlaufsbeschreibung der knöchernen Destruktionen zu ermitteln wurden mehrere Scoringssysteme entwickelt. Die Scoringmethoden erfassen insbesondere die erosiven Veränderungen, Sharp und Larsen zählen die Erosionen pro Gelenk und beurteilen die Gelenkzerstörung global, v.d. Heijde ermittelt den Anteil der destruierten Gelenkoberfläche.

Grundübereinstimmend war die Annahme, dass die destruktiven Knochenveränderungen nicht reversibel sind und somit nur die Progression, allenfalls deren Stillstand beschrieben werden kann. (56,59) Nach Dihlmann lassen sich direkte von indirekten Arthritis Zeichen unterscheiden. Die indirekten Arthritis Zeichen umfassen Weichteilschwellung, Gelenkerguss, perifokales Ödem und gelenknahe Osteoporose, sie stellen die akute Krankheitsaktivität dar und sind potenziell reversibel. Dagegen weisen die direkten Arthritis Zeichen, wie Erosionen,

Verdünnung der Grenzlamelle und die Gelenkspaltverschmälerung auf eine Zerstörung der Knochenstruktur hin. (60)

1.6.2 Sonographie

Die Ultraschalldiagnostik ist ein flächendeckend verfügbares und etabliertes Verfahren zur Abklärung der RA. Im Gegensatz zur Erstellung eines Röntgenbildes, fallen in der Sonographie keine ionisierenden Strahlen an, was für den Patienten gänzlich risikofrei ist. Gut darstellbar, je nach Erfahrung des Untersuchers sind die Weichteile, Gelenke, Sehnen sowie Knochenoberflächen. (61,62) Die Hauptindikationen in der Arthrosonographie an den primär kleinen Gelenken sind der Nachweis von entzündlichen Veränderungen, der Differenzierung zwischen Erguss, Synovialitis und Tendosynovialitis, sowie destruierender Veränderungen in Form von Erosionen und Osteophyten.(63) Eine weitere wichtige Abklärung im Rahmen einer begleitenden Nervenkompression, dem sog. Karpaltunnelsyndrom, stellt die Darstellung des Nervus medianus dar, dabei kann der Durchmesser des Nervs distal des Karpaltunnels vergrößert sein. (61) Zur Abschätzung und Beurteilung intraartikulärer Strukturen und einer aktiven Entzündungsreaktion, vermittelt die Farbdopplersonographie gute Informationen. Eine vermehrte Perfusion gibt Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität und deutet auf ein Pannusgewebe hin. (64) Während die Farb-Doppler-Sonographie (FDS) die Flussquantifizierung nutzt, wird bei der Powerdopplersonographie (PDS) die Amplitude des Frequenzspektrums genutzt. Das hat den Vorteil in der Beurteilung der Entzündungsprogression, dass selbst die sehr kleinen Gefäße darstellbar sind. (65,66) Insgesamt kann man sagen, dass die Arthrosonographie insbesondere in der Frühdiagnostik aber auch im Therapie Monitoring eine große Bedeutung einnimmt, da es sich um ein hoch sensitives Verfahren handelt, welches schon kleinste Flüssigkeitsansammlungen nachweisen kann. Nachteilig dagegen zeigt sich, dass das Knochenmarködem, welche als Prädiktor der frühen RA gilt, technisch leider nicht darzustellen ist. (67)

1.6.3 Magnetresonanztomographie

Im folgenden Abschnitt erkläre ich detailliert die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT), um ein gutes Verständnis von Theorie und Praxis des bildgebenden Verfahrens zu vermitteln.

Die MRT nutzt im klinischen Umfeld zur Bildgebung die Eigenschaften des Wasserstoffatomkerns. Da der menschliche Körper zu 70% aus Wasser besteht (H₂O), ist das am häufigsten vorkommende Teilchen das Wasserstoffproton

(H⁺). Neben seiner positiv elektrischen Ladung besitzt das Proton noch die Eigenschaft des Spins, der auch als Drehimpuls um die eigene Achse beschrieben werden kann. Da bei dieser Rotation Ladung bewegt wird, und damit ein elektrischer Strom erzeugt wird, entsteht ein Magnetfeld. (68)

Bringt man den Patienten nun in ein starkes externes Magnetfeld ein (im klinischen Alltag derzeit bis zu 3 Tesla), so interagiert dieses mit dem magnetischen Moment des Protons, welches sich mit seinen kleinen Stabmagneten entlang des Feldes ausrichtet. Der Kernspin beginnt zudem in einer von der Feldstärke (gemessen in Tesla) abhängigen Frequenz, der sogenannten Larmor-Frequenz, um die Achse des Magnetfeldes zu kreisen, diese bestimmte Bewegung der Protonen nennt man auch Larmor-Präzession. Dabei kann die Richtung eine parallele (Spin-up) oder anti-parallele (Spin-down) Ausrichtung annehmen, die zuerst genannte, ist dabei energetisch günstiger und wird bevorzugt eingenommen.

Aus dieser Spin-up Präferenz ergibt sich nun ein theoretisch messbarer Vektor, der in die Längsrichtung des Magneten weist und somit als longitudinale Magnetisierung (M_z) bezeichnet wird. (68,69) Allerdings lässt sich die minimale Differenz der beiden Ausrichtungen nicht ohne weiteres messen. Um das sehr schwache longitudinale Signal zu amplifizieren, wird auf ein Hochfrequenzimpuls zurückgegriffen. Die Dauer eines HF-Impulses beträgt i.d.R. zwischen 0,5 und 5 ms. (70) Um die Spins durch den HF-Impuls anzuregen muss ein Resonanzeffekt bestehen. Eine Resonanzbedingung liegt nur dann vor, wenn die Eigenfrequenz der gewünschten transversalen Larmor-Frequenz mit der eingestrahlten Hochfrequenz übereinstimmt. Durch Einbringen von Energie mit der Larmor-Frequenz werden die Spins auf die energetisch höherwertige anti-parallele Ausrichtung gehoben, was zu einer Abnahme der longitudinalen Magnetisierung führt. Gleichzeitig wird die Präzessionsbewegung der Protonen „in Phase“ gebracht bzw. synchronisiert, woraus ein Quervektor, die sogenannte Quermagnetisierung (M_{xy}) entsteht.

Nach dieser Anregung präzediert die Quermagnetisierung um die Achse des Magnetfeldes. Diese Bewegung wirkt wie ein elektrischer Generator und induziert mit Hilfe einer Spule eine detektierbare Schwingung mit der Larmor-Frequenz, hierbei handelt es sich um das MR Signal. (68) Wenn das Signal über die Zeit wieder abnimmt, strebt das Spin System den Zustand des geringsten Energieaufwandes an, deshalb geht das System wieder in seinen Ausgangszustand zurück, d.h. es relaxiert. Dabei laufen zwei verschiedene Relaxationsvorgänge unabhängig voneinander ab. Zum einen baut sich die Längsmagnetisierung wieder

auf (T1-Relaxation) und die gerade aufgebaute Quermagnetisierung zerfällt, die Protonen geraten zunehmend wieder ‚außer Phase‘, sie dephasieren (T2-Relaxation). (69)

T1-Relaxation: Der Aufbau der longitudinalen Magnetisierung basiert auf der sogenannten Spin-Gitter-Relaxation. Dabei geben die Spins Energie an das Protonengitter ab wodurch die energetisch günstigere, parallele Ausrichtung wieder eingenommen wird. Die Zeitkonstante (T) bis 63 % der ursprünglichen Längsmagnetisierung wieder aufgebaut sind, nennt sich T1. Sie ist sowohl feldstärken- als auch gewebspezifisch, somit relaxiert bspw. Fettgewebe deutlich schneller als freie Flüssigkeit. (69,70)

T2-Relaxation: Die oben beschriebene Dephasierung der Protonen in der Transversalebene beruht auf dem Prinzip der Spin-Spin-Relaxation. Dabei kommt es zu unvermeidbaren Wechselwirkungen der einzelnen Spins untereinander, wodurch die Kohäsion der Teilchen zerfällt. Die vorher gebündelte bzw. synchronisierte transversale Magnetisierung wird wieder in die einzelnen Spin Magnete aufgefächert und das MR-Signal nimmt ab. Die Zeit bis die Quermagnetisierung auf 37% ihrer initialen Anregung wieder abgefallen ist, nennt man T2. (70)

Mit dem Einsatz von Kontrastmittel (KM) in der MRT wird der Einfluss auf das umliegende Gewebe abgebildet. Welcher Einflussfaktor dominierend auf das Bild wirkt, hängt von der Sequenzgewichtung und der pharmakokinetischen Eigenschaft des KM ab. Gut veranschaulichen lässt sich das an dem klinisch am häufigsten verwendeten gadoliniumhaltigen KM. (68)

Komplexe des Gadoliniums (Gd^{3+}) zeichnen sich durch ihre starken paramagnetischen Eigenschaften aus. Das führt dazu, dass eine schnellere Energieabgabe der Spins an das Gewebe erfolgt, d.h. sie verstärken die Spin-Gitter-Relaxation wodurch sich die T1-Relaxation verkürzt und eine Signalsteigerung in der T1-gewichteten Sequenz erkenntlich gemacht wird. (71)

Anders als beim Röntgen oder der Computertomographie (CT) bedarf die MRT demnach keiner ionisierenden Strahlung. Hält man sich vor Augen, dass die Funktion des MRTs auf einem großen Magnetfeld beruht, ergeben sich daraus wichtige Sicherheitsvorschriften. Als Kontraindikation für eine Untersuchung gelten metallische Implantate wie bspw. Herzschrittmacher, Neurostimulatoren und andere metallische Fremdkörper. Als relative Kontraindikation gelten Tätowierungen mit eisenhaltigen Farbstoffen. (72)

Des Weiteren muss bedacht werden, dass eine MRT Untersuchung relativ kostenintensiv und zeitaufwändig ist (pro Gelenkregion c.a. 30-60 min) und dass Patienten mit Klaustrophobie oder Rückenschmerzen eine lange Liegezeit in den geschlossenen MR-Tomographen kaum tolerieren. (61,69)

1.6.4 Magnetresonanztomographie in der R.A.

Die moderne MR-Bildgebung zeichnet sich in ihrem hervorragenden Weichteilkontrast mit hoher Bildauflösung, und ihrer Darstellungsmöglichkeit in mehreren Schichten aus. Sie leistet damit einen großen Beitrag zur Diagnose in der Früherkennung der RA.

Aufgrund des hohen Weichteilkontrastes können schon frühe Veränderungen sichtbar gemacht werden, die im Röntgenbild noch okkult bleiben. (73) Die MRT bildet insbesondere Weichteilstrukturen wie Muskulatur, Bänder, Sehnen, Kapsel- und Gelenkapparat, sowie Synovialis ab, und erlaubt damit eine dreidimensionale Darstellung der Gelenkstruktur. Eine Kontrastmittelapplikation gibt Auskunft über die lokale Entzündungsaktivität im Gelenk, was die Krankheitsbeurteilung und das Therapie Monitoring deutlich erleichtern. (61) Die Aktivitätsbeurteilung und die damit verbundene Synovialmembranhypertrophie dient als wichtiger Prädiktor für das Auftreten von knöchernen Erosionen.

In der T1- Wichtung nach KM-Gabe weist die entzündlich veränderte Synovialis ein gesteigertes Kontrastmittelenhancement auf und korreliert somit mit dem Schweregrad der Entzündungsreaktion sowie der möglichen Erosion. (73) Eine ödem-sensitive Sequenz zur Diagnose eines Knochenödems erlangt man am besten in einer fettsupprimierten T1-Wichtung. Um eine Fettsuppression einzustellen, ist die *short time inversion recovery* (STIR) eine gängige Methode. (74) Hier ist die MRT, die einzige Modalität, die in der Lage ist, Knochenmarködeme, die sich als hyperintense fleckförmige Signale zeigen, darzustellen. (75)

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die MRT aufgrund ihrer Fähigkeit Knochen und Weichgewebe dreidimensional darzustellen, gut geeignet ist, um quantitative und semiquantitative Messungen bei der RA durchzuführen. Dazu wurde von der Arbeitsgruppe *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials* (OMERACT) ein gut validiertes Scoring System, der sogenannte *Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score* (RAMRIS) entworfen. Eingestuft werden Synovialitis, Knochenmarködeme und Knochenerosionen in T1- gewichteten MR- Sequenzen um das Krankheitsgeschehen objektiver zu bewerten. (76)

Erosionen sind Knochendefekte mit scharfen Rändern und Kortikalisunterbrechung, die in der Regel an den sogenannten *bare areas* auftreten, also dort, wo kein Knorpelüberzug vorhanden ist. Bewertet wird jeder Knochen einzeln mit einem Punktesystem von 0-10, wobei das Ausmaß des Defektes in 10 er Schritten sich an dem Verhältnis des Knochenvolumens orientiert. Das Knochenvolumen von Röhrenknochen wird ab der Gelenkoberfläche bis 1 cm Tiefe gemessen, wohingegen bei den Handwurzelknochen der gesamte Knochen das Volumen beurteilt. Somit ergibt sich bei 0= keine Erosion, 1= 1-10% des Knochens erodiert, 2= 11-20% des Knochens erodiert...10= 91-100% erodiert.

Knochenmarködeme werden als Läsionen beschrieben mit unscharfer Begrenzung, die in der T1- Wichtung niedrige Signalintensität zeigen. Die Punkteskala ist von 0-3 basierend auf dem Anteil der Wasseransammlung im Knochen definiert, 0= kein BME, 1= 1-33% des Knochens betroffen, 2= 34-66%, 3=67-100%.

Die Synovialitis beschreibt eine Entzündungsreaktion im Bereich der Synovialmembran, und zeigt somit ein Enhancement und eine Ausbreitung über der Gelenkkapsel hinaus, was klinisch als Gelenkerguss zu beurteilen ist. Sie wird in 3 Handgelenksregionen beurteilt, dem distalen Radioulnargelenk, dem Radiokarpalgelenk, den Karpometakarpal,- sowie Interkarpalgelenken, und den Metakarpophalangealgelenken 2-5. Es werden von 0-3 Punkte vergeben, 0= keine KM-Anreicherung, während 1-3 (leicht, mäßig und schwer) jeweils ein Drittel des Enhancement Volumens im synovialen Kompartiment ausmachen. (77)

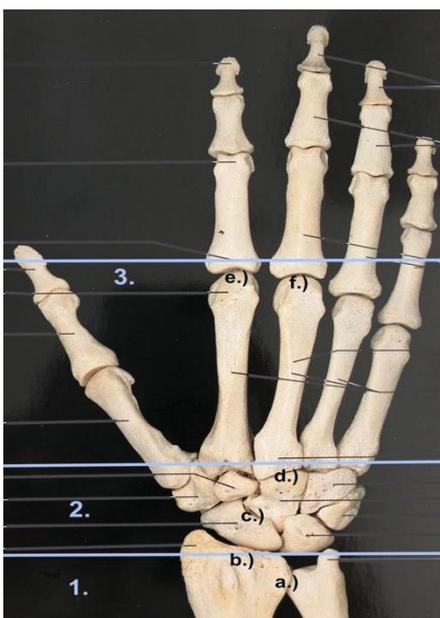


Abb. 1: **Foto eines knöchernen Handrückens** (dorsal), aus dem Fotoatlanten der Anatomie, J.W. Rohen, C. Yokochi, E.Lütjen-Decroll; 6. Edition. Darstellung der 3 Handregionen (1.- 3.) zur Beurteilung der Synovialitis im RAMRIS a.) distales Radioulnargelenk, b.) Radiokarpalgelenk, c.) Interkarpalgelenk, d.) Karpometakarpalgelenk, e.) MCP II, f.) MCP III

1.7 Therapieoptionen

Die Behandlungsmöglichkeiten haben sich in den letzten 25 Jahren sehr gewandelt. Erkenntnisse über die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose und des gleichzeitigen Beginns einer konventionellen, synthetischen krankheitsmodifizierten Therapie mit Antirheumatika (csDMARD) haben einen großen Beitrag zur Therapieveränderung geleistet. (78) Ziel der antirheumatischen Therapie ist eine vollständige Krankheitsremission und deren Erhalt.

Das erreicht man mit einem möglichst frühen Therapiebeginn ‚*hit hard and early*‘ und einem strikten ‚*Treat to target*‘ Konzept, durch regelmäßige Kontrollen hinsichtlich der Therapiefortschritte und Therapieanpassung bei Bedarf. (79) Studien haben gezeigt, dass bei Einleitung einer medikamentösen Therapie innerhalb der ersten drei Monate das Risiko für dauerhafte Funktionseinschränkungen der Gelenke signifikant reduziert und die Chancen auf eine vollständige Krankheitsremission deutlich gesteigert wird. (80,81) Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die Einleitung einer frühen Therapie bei undifferenzierter Arthritis vor der Diagnosesicherung einer rheumatoiden Arthritis, die definitive Diagnosestellung und auch die radiologische Progression hinauszögern kann. (82)

Das optimale Behandlungskonzept der RA basiert auf einem multimodalen Therapieansatz. Neben medikamentösen, physiotherapeutischen und psychotherapeutischen Therapieverfahren werden Patienten ebenso ermutigt regelmäßige dynamische Bewegungsübungen anzustreben, auch wenn valide Studienevidenz dazu fehlt. (83)

Die medikamentöse Behandlung nimmt den größten Stellenwert ein. Man unterscheidet zwischen den Akutmedikamenten, die eine rasche analgetische und antiphlogistische Wirkung zeigen wie den nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) und den Glukokortikoide (GK) sowie den Basistherapeutika, die nach einem verzögertem Wirkungseintritt langfristig antientzündlich wirken den sogenannten *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD). Dabei spielen die krankheitsmodifizierten Medikamente eine zentrale Rolle. Man teilt sie in zwei Gruppen ein, zum einen die *conventionale synthetic Disease modifying anti-rheumatic drugs* (csDMARD) wie zum Beispiel Methotrexate Leflunomid und Sulfasalazin sowie die *biological Disease modifying anti-rheumatic drugs* (bDMARD) wie Adalimumab, Infliximab und Etanercept. (8)

Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat (MTX) und einer moderaten Einstiegsdosis mit Prednisolon zu Beginn der RA Behandlung führte zu weniger Gelenkschäden und einer besseren Krankheitskontrolle. Ebenso konnte man durch die frühe Kombinationstherapie ermitteln, dass die Wahrscheinlichkeit geringer war, eine Therapieeskalation mit Biologika einzusetzen. (84) Das eine Kombinationsbehandlung mit einem anfänglich intensiven Einsatz von hochdosierten Kortikosteroiden bei Patienten mit früher RA zu einer nachhaltigen Unterdrückung der radiologischen Progressionsrate führt, konnte auch die COBRA (*Dutch acronym für COmbinatietherapie Bij Rheumatoide Arthritis*) Studie darlegen. (85) Als Hauptvertreter der Basistherapeutika in der Monotherapie gilt das kostengünstige und gut verträgliche Zytostatikum Methotrexat. Hierunter kommt es in 30% der Fälle zu einer Remission. (86,87)

Zeigt sich in den jährlichen Kontrollbildern eine radiologische Progression in den Gelenken, ist eine Therapieeskalation auf ein Biologikum zu erwägen. Die Kombinationstherapie mit MTX und Adalimumab zeigt sich bei Patienten mit aggressiver RA im Hinblick auf das Erzielen einer Remission, zu einer Monotherapie signifikant überlegen. (87) Das Deutsche Forschungs,-Rheumazentrum (DFRZ) schlussfolgert, dass eine Monotherapie mit den Biologika Abatacept, Entanercept und Tocilizumab im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit MTX ähnlich effektiv scheint, wobei ein klarer Vorteil in der Gesamtwirkung bei der Therapie mit Adalimumab in Kombination mit MTX zu sehen ist. Ebenfalls muss auch darauf hingewiesen werden, dass die Monotherapien nur bei erhöhter Cortison Dosierung eine vergleichbare Wirkung erreichen. (88)

1.8 Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Studie war es zu zeigen, dass bei früher rheumatoider Arthritis ein Knorpelschaden bereits im therapienaiven Zustand mittels dGEMRIC darstellbar ist sowie, dass eine fortschreitende biochemische Knorpeldestruktion unter einer MTX Therapie einzudämmen ist.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

2.1.1 Allgemeines, Ein- u. Ausschlusskriterien

Im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie wurde über einen Zeitraum von vier Jahren ein Kollektiv von 28 Patienten aus der ArthroMark Kohorte rekrutiert. Nach schriftlicher Aufklärung und unterzeichneter Einverständniserklärung erhielten die Patienten eine Untersuchung mittels dGEMRIC der MCP-Gelenke, des Zeige- und Mittelfingers. Als Merkmalsträger wurde die biochemische Knorpelsubstanz unter MTX Therapie zu drei Zeitpunkten ausgewertet. Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gab ein positives Votum vor Beginn der Studie (Studiennummer 3828).

Das Studienkollektiv wurde anhand bestimmter Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Zu den Einschlusskriterien zählten, ein Alter über 18 Jahre, eine freiwillige Teilnahme und eine schriftliche Einwilligung in die Studie. Die ausgewählten Patienten 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. Zum weiteren Ausschluss der Studie galten Patienten mit relativer oder absoluter Kontraindikation für die Durchführung einer MRT Untersuchung. Beim Vorliegen einer bekannten Kontrastmittelallergie und oder einer eingeschränkten Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min}$) konnten diese Patienten wegen der Gadolinium Gabe, ebenfalls in die Studie nicht miteingeschlossen werden.

2.1.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 28 Patienten, davon 18 weibliche und 10 männliche Probanden, aus der Kohorte der ArthroMark Studie mit der Erstdiagnose einer frühen rheumatoiden Arthritis (eRA) eingeschlossen. Sie erfüllten die klinischen Kriterien eines frühen Krankheitsbeginns, d.h. sie zeigten Synovitiden in mehr als zwei Gelenkregionen, eine Symptombdauer von über 6 Wochen und eine Morgensteifigkeit von über 60 min. (15)

Die Altersgruppe variierte zwischen 39 und 74 Jahre und lag im Median bei $56,8 \pm 17,8$ Jahren. Das ArthroMark Konsortium legt seinen Forschungsschwerpunkt

auf muskuloskelettale Erkrankungen. Es arbeitet in Kooperation mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMfBF) und besteht aus mehreren Teilprojekten (u.a. in Zusammenarbeit mit der Rheumatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf). Deren Hauptziel es ist, neue Biomarker zu identifizieren und moderne Bildgebungsverfahren für die Diagnose und die Stratifizierung von Patienten mit RA und Spondylarthritis (SpA) einzusetzen. Damit zählt der Verbund zu einer anwendungsorientierten Lehre und stellt eine wichtige Vernetzung zwischen Versorgung und aktueller Forschung dar. Durch die gemeinsame Datengewinnung soll eine Optimierung der Patientencharakterisierung auf dem Boden der Biomarker und der bildgebenden Verfahren verbessert werden. (89)

2.2 Untersuchungsablauf

Wir untersuchten insgesamt 56 Gelenke, dabei wurden die MCP Gelenke II und III der klinisch dominanten Hand dichotomisiert, d.h. unter Zuhilfenahme des RAMRIS- Synovitis Subscores in das Gelenk mit schwerer Synovialitis ‚bad joint‘ und in das Gelenk mit weniger schwerer Synovialitis ‚good joint‘ eingeteilt. Die Untersuchungen erfolgten an einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom Trio A Tim System; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Die Patienten kamen zu drei geplanten Terminen, an denen jeweils 2 verschiedene Messungen durchgeführt wurden. Die Ausgangsuntersuchung fand zum Zeitpunkt V0 statt vor Therapiebeginn. Die darauffolgenden Kontrollmessungen zu den Zeitpunkten V3, nach dreimonatiger und zum Zeitpunkt V6 nach sechsmonatiger MTX Therapie. Zu Beginn jedes Termins wurden zunächst konventionelle Magnetresonanztomographien vor und nach der Kontrastmittelapplikation angefertigt, um die Morphologie der Gelenke mit Hilfe des RAMRIS Scores zu evaluieren. Anschließend wurde die biomolekulare dGEMRIC Methode durchgeführt, in der der relative Gehalt an Proteoglykanen im Gelenkknorpel gemessen wurde. Unmittelbar vor jeder Magnetresonanztomographie, erfassten die hiesigen Kollegen aus der Rheumatologie klinische und laborchemische Parameter unter Anwendung des DAS28. Der DAS- Index kombiniert Informationen über die Anzahl der geschwollenen und oder schmerzhaften Gelenke, sowie Messungen über den subjektiven Krankheitszustand mittels visueller Analogskala, bei der das subjektive Schmerzempfinden von einer Punkteskala 0-10 Punkte (0= keine Empfindung, 10= stärkste vorstellbare Schmerzempfindung) evaluiert wird sowie über die serologische Blutabnahme zur Bestimmung akuter Phase Proteine (BSG oder CRP). Der Score dient zur Objektivierung des Therapieansprechens. Jüngst wurde der DAS28 basierend auf dem C-reaktiven Protein (CRP)

vorgeschlagen und empfohlen. Anhand folgender Formel lässt sich der Score errechnen. (90)

$$\text{DAS28 (CRP)} = 0,56 * \sqrt{\text{(druckschmerzhaftes Gelenke)}} + 0,28 * \sqrt{\text{(geschwollene Gelenke)}} + 0,014 * \text{Krankheitseinschätzung} + 0,36 * \ln(\text{CRP} + 1) + 0,96$$

Der Vorteil des DAS28 ist die Funktion der Diskriminierung in hohe und niedrige Krankheitsaktivität. Es können Werte von 0 - 9,4 erreicht werden, wobei $\leq 3,2$ als Schwellenwert für einen niedrigen Krankheitsaktivitätszustand $\leq 2,6$ als Schwellenwert für eine Remission und ein Wert von $\geq 5,1$ als hohe Aktivität definiert sind. (91)

2.3 MRT- Protokoll

2.3.1 Protokoll der konventionellen MRT

Zur Darstellung der anatomischen Morphologie der Gelenke wurden zu Beginn der Untersuchung jeweils zwei konventionelle MRT Sequenzen Vor- und Nachkontrastmittelgabe angefertigt. Die MRT wurde von der dominant betroffenen Hand an einem 3T-Magnet-Tomographen durchgeführt. Die Probanden wurden in Bauchlage positioniert, sodass die zu untersuchende Hand mit zum Boden zeigender Palmarfläche und über dem Kopf gestreckten Arm gelagert wurde.

Zwei 4 cm Ringspulen wurden übereinander auf Abstand liegend angebracht, sodass die Hand mit abgespreizten Daumen genau in den Spalt passte. Daraus ergab sich das *Field of view* (FOV) welches die Untersuchung auf zwei benachbarte Gelenke, nämlich MCP II und III beschränkte. Zuerst wurde in koronarer Schnitfführung eine *short tau inversion recovery* (STIR) Sequenz bei einer Echozeit von 31 ms und einer Repetitionszeit von 5560 ms mit einem Pulswinkel von 120° durchgeführt.

Die STIR Sequenz dient im klinischen Alltag zur Fettsuppression, indem die Inversionszeit so gewählt wird, dass der Radiofrequenz (RF) Impuls von 90° zeitgenau entsendet wird, wenn die T1 Relaxationskurve von Fett einen Nulldurchlauf zeigt. (68) Als Schichtdicke wurden 2,5 mm bei einem Untersuchungsfeld von $120 * 120$ mm gewählt. Es entstand eine Bildserie von 17 akquirierten Bildern. Darauf folgte die zweite native Aufnahme mit einer T1-gewichteten Turbo Spin Echo (TSE) Sequenz. Diese zeichnet sich durch eine Echozeit von 25 ms und einer Repetitionszeit von 860 ms bei einem Anregungswinkel von 150° aus.

Damit wird eine beschleunigte Variante der Spin Echo Sequenz definiert, die mit einer Serie von 180° Impulsen bis zu 16 Echos erzeugen kann. (68) Hierbei entstanden ebenfalls 17 akquirierte Bilder in koronarer Schnittebene mit identischer Schichtdicke sowie identischem FOV wie bei der vorangegangenen Sequenz.

Nach gewichtsadaptierter intravenöser Gadolinium- KM Gabe (0,4 ml/Kg/Körpergewicht Gd-DTPA2-, Magnevist; Schering), wurden die zwei weiteren konventionellen MRTs zum einen in koronarer TSE-Sequenz und des Weiteren in transversaler Spin Echo (SE) Sequenz erhoben. Die transversale post KM Sequenz wurde in fettsupprimierter Methode angefertigt. Diese SE- Sequenz verzeichnet eine Echozeit von 12 ms mit einer Repetitionszeit von 765 ms und einem Anregungswinkel von 90° und 120°. 17 Bilder mit einer Schichtdicke von 2,5 mm bei einem Untersuchungsfeld von 120 * 60 mm sind dabei generiert worden. Die TSE-Sequenz nach Kontrastmittelinjektion unterscheidet sich gegenüber der vorangegangenen nur in einer reduzierten Repetitionszeit von 120 ms. Die übrigen Parameter waren übereinstimmend. Die Sequenzparameter wurden in Anlehnung an eine frühere Studie gewählt und sind in Tabelle 2 aufgeführt. (92)

2.3.2 Protokoll delayed Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage

Zunächst wurden in nativ Aufnahmen zwei koronare Schnittführungen mit einer Serie von jeweils 14 Bildern in der 3D-Flash Sequenz angefertigt. Die MRT mit dGEMRIC wurde mit zwei 4 cm Schleifen-Oberflächenspulen durchgeführt, die über und unter dem MCP Gelenk II und III platziert wurden. Damit betrug das FOV zum Zeitpunkt der koronaren Schnittebene 160 *160 mm und in der Sagittal Ebene 90 * 53,5 mm. Die Parameter zu den Sequenzen vor der Kontrastmittelapplikation betragen 1,44 ms für die Echozeit, 15 ms für die Repetitionszeit mit einer Schichtdicke von 3 mm.

Der Unterschied der beiden Serien in derselben Technik bestand in dem variablen Anregungswinkel, dieser betrug einmal 5° und einmal 26°. Im nächsten Durchlauf wurden nun 40 Minuten nach Kontrastmittelgabe erneut zwei 3D-Flash Serien diesmal in sagittaler Schnittführung generiert. Die Flip-Winkel waren hier identisch variabel mit den vorherigen, allerdings wurde in der post KM Sequenz eine längere Echozeit von 3,34 ms und Repetitionszeit von 15 ms eingestellt.

Senkrecht zu den Gelenkspalten wurden 22 Schichten mit einer Dicke von 2mm positioniert. Die Matrix von 312 x 384 lieferte eine *in-plane* Auflösung von 233 µm

mit einer Gesamterfassungszeit von 2,25 min. Da die beiden Sequenzen mit den variablen Flip-Winkeln nicht simultan, sondern hintereinander durchgeführt wurden ergaben sich geringfügige Bewegungsartefakte. Daher wurde vor der Bildanalyse eine Bewegungskorrektur vorgenommen die gleichzeitig auch die Messgenauigkeit der dGEMRIC verbesserte. Die Bilddaten wurden an eine externe Workstation transferiert und dort mit der Software STROKETOOL (Digitale Image Solution, Frechen Köln) bearbeitet. Die Präzision war bei bewegungskorrigierten Bildern deutlich höher, und somit leichter auswertbar. (93) . Die Parameter wurden in Anlehnung an vorangegangene Studien mit dGEMRIC im hiesigen Institut gewählt. (92,94,95)

Sequenz	STIR	T1w-TSE	3D-FLASH	T1w-TSE	T1w-SE	3D-FLASH
KM	nativ	nativ	nativ	post KM	post KM	post KM
Protokoll	konventionell	konventionell	dGEMRIC	konventionell	konventionell	dGEMRIC
Schnittführung	koronar	koronar	koronar	koronar	transversal	sagittal
Echozeit(TE)/ Re- petitionszeit(TR) [ms/ms]	31 / 5560	25/ 860	1.44/ 15	25/ 120	12/ 765	3.34 / 15
Anregungswinkel [°]	120	150	5 und 26	150	90 und 120	5 und 26
Schichtdicke [mm]	2.5	2.5	3	2.5	2.5	2.0
Field of View FOV [mm x mm]	120 x 120	120 x 120	160 x 160	120 x 120	120 x 60	90 x 53.5
Anzahl akquirierter Bilder/ Serie	17	17	14	17	17	22
Zeitintervall zw. 2 Serien	-	-	-	-	-	-
Anzahl der Serien	1	1	2	1	1	2

Tabelle 2: **Übersicht verwendeter Sequenzen & technischer Details**

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

2.4 Das Verfahren der delayed Gadolinium- Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage (dGEMRIC)

dGEMRIC ist ein biochemisches MRT- Untersuchungsverfahren, welches seinen Anwendungsbereich in der Knorpelzusammensetzung akzentuiert und eine wachsende Bedeutung in der Klinik sowie Wissenschaft der RA hat. Es beruht auf dem Prinzip der Ionenverteilung in Abhängigkeit der Konzentration des geladenen Glykosaminoglykan (GAG) Gehalts im Knorpel. Die Knorpelmatrix bildet seinen wesentlichen Bestandteil aus GAG- Molekülen, die durch ihre negative Ladung Wasser bindet und somit dem Knorpel seine resistente Eigenschaft verleiht.

Kommt es bei einem Knorpelschaden zu einem GAG-Verlust, erlaubt die verminderte negative Ladungsdichte eine vermehrte Anreicherung des negativ geladenen Gadolinium Kontrastmittels. (96) (97) Da die Gadolinium Konzentration im Knorpel die T1 Messung maßgeblich beeinflusst, entsprechen die T1 Verhältnisse auch den GAG Verhältnissen und lassen somit auf die Zusammensetzung des Knorpels zurückschließen. (98) Man spricht von einer negativen Korrelation zwischen einer hohen KM Anreicherung im Knorpel und den resultierenden verkürzten T1 Zeiten mit entsprechend niedrigen dGEMRIC Werten.

In der Annahme, dass es bereits in der frühen RA zu einem Knorpelschaden, und somit zu einem GAG- Verlust kommt, wovon früh die MCP Gelenke betroffen sind, qualifiziert sich dieses Verfahren besonders für die Untersuchung der Fingergelenke bei Rheuma Patienten. (97) In der vorliegenden Studie wurde der GAG Gehalt, indirekt durch den dGEMRIC- Index im Knorpel der MCP II und III Gelenke gemessen. In den T1 gewichteten Sequenzen verhält sich das KM in negativer Korrelation zu dem GAG-Verlust des Knorpels. Dargestellt wird dies anhand der Farbskalierungen der dGEMRIC Karten, welche den Index Wert in ms angeben. Dabei zeigen niedrige Index Werte mit Farbtönen in gelb- rot einen geschädigten Knorpel mit einem Verlust an GAG. Hohe Index Werte dagegen in den blauen Farbtönen sprechen für eine normale Knorpelmatrix mit gesundem GAG-Verhältnis. (Ansicht in den Abbildungen 4 und 6)

Neben diesem Verfahren existieren noch weitere biochemische MRT- Verfahren zur Untersuchung der Knorpelintegrität. Hierzu zählen das klassische T2- Mapping, die T1 rho und die Natrium- MR Bildgebung. (99) Im Diskussionsteil werden diese Verfahren beschrieben und mit dGEMRIC verglichen.

2.5 Datenanalyse

Die Bildanalysen aus der konventionellen MRT dienten als Grundlage zur Erhebung des *Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scores* (RAMRIS) aus der OMERACT- Arbeitsgruppe, um den Entzündungsstatus der RA an den MCP Gelenken II und III zum Zeitpunkt der jeweiligen Messung zu erfassen.

Man benötigte zur Erstellung einer RAMRIS Bewertung eine T1- gewichtete Bildgebung in zwei Ebenen vor- und nach Kontrastmittelapplikation sowie eine T2- gewichtete fettunterdrückte Sequenz, in unserem Fall eine STIR Sequenz. Sie wurden im Konsens durch zwei Radiologen mit langjähriger Arbeitserfahrung in der muskuloskelettalen Diagnostik ausgewertet. Besonders wichtig in der Beurteilung einer frühen RA ist der Synovialitis Subscore der MCP Gelenke, weil hier die Entzündungsaktivität früh nachweisbar ist.

Die beiden Leser waren gegenüber den klinischen Daten der Patienten und den dGEMRIC- Werten verblindet. Im Fall identischer RAMRIS- Synovialitis Subscores der MCP Gelenke wurde von den beiden Kollegen in Übereinstimmung eine subjektive Abstufung in das Gelenk mit schwerer Synovialitis und das Gelenk mit weniger schwerer Synovialitis vorgenommen. Basierend auf diesen Daten, wurde für jeden Patienten das Paar MCP II und MCP III in das Gelenk mit schwerer Synovialitis und in das Gelenk mit weniger schwerer Synovialitis dichotomisiert.

MRT-T1: typische RA Morphologien	1.Knochen-erosionen	2.Knochenmark-Ödeme	3. Synovialitis
Beschreibung	Anteil des erodierten Knochens im Verhältnis zum Knochenvolumen in %	Anteil der Ödeme im Verhältnis zum Knochenvolumen in %	Vermehrte Dicke der Synovialis + Enhancement (Signalanhebung)
Regionen	Handwurzelknochen, distaler Radius, distale Ulna, die Basen der Mittelhandknochen, die Köpfe der Mittelhandknochen,	Handwurzelknochen, distaler Radius, distale Ulna, die Basen der Mittelhandknochen, die Köpfe der Mittelhandknochen,	distales Radioulnargelenk, Radiocarpalgelenk, Interkarpal- und Karpometakarpalgelenke, MCP II und III

MRT-T1: typische RA Morphologien	1.Knochen-erosionen	2.Knochenmark-Ödeme	3. Synovialitis
	sowie die Basen der Grundphalangen	sowie die Basen der Grundphalangen	
Skalierung Skala 0=	0-10 kein Knochen erodiert	0-3 kein Ödem	0-3 keine Synovialitis
Skala 1=	1-10% des untersuchten Knochens erodiert	1-33% Ödeme	leichte Synovialitis
Skala 2=	11-20%	34-66%	mittel
Skala 3=	21-30%, ect.	67- 100%	schwere

Tabelle 3: **RAMRIs Scoring System**

Die molekulare Bildgebung mit dGEMRIC wurde am zweiten und dritten MCP Gelenk durchgeführt. Zur Bestimmung der Knorpelqualität wurden die zwei Serien pixelweise zu einer T1- Karte und unter Verwendung der Region of Interest (ROI) Messungen analysiert. Die Bilder der nicht bewegungskorrigierten 5° Flip-Winkel Messung dienten hierfür als anatomische Referenz. Die ROI wurden in diese Bilder entsprechend der phalangealen und metakarpalen Knorpelanteile des Zeige- und Mittelfingers manuell eingezeichnet. Anschließend wurden die ROI aus der nicht korrigierten Sequenz auf die gleichen anatomischen Strukturen in das bewegungskorrigierte T1 Bild transferiert. Die ROI- Analyse der T1 Zeiten in den Metakarpophalangeal Knorpelüberzügen liefert ein indirektes, aber spezifisches Ausmaß der Proteoglykankonzentration im Knorpel. Zur visuellen Darstellung werden die T1 Zeiten farbkodiert und einer anatomischen T1-Sequenz überlagert. Demnach erfolgte die Berechnung der dGEMRIC Indices aus den resultierenden T1 Messungen unterschiedlicher Anregungswinkel mit folgender

Formel:

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

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

$S_1(x, y, z)$ und $S_2(x, y, z)$ bezeichnen die Pixelintensitäten der Bilder zu den korrespondierenden Anregungswinkeln. Für die Messung der dGEMRIC Indices wurden die zu analysierenden Bilder in eine externe Arbeitsstation „Leonardo“ (Siemens medical Solution, Erlangen) übermittelt. Die T1 Karte repräsentiert dabei die dGEMRIC Werte. Aufgezeichnet wurde dann der dGEMRIC Index, sprich die entsprechende T1- Relaxationszeit in ms, beziehungsweise die Größe der farbkodierten ROIs mit der entsprechenden Anzahl der Pixel pro ROI. Zur Errechnung der ROI in einer Konzentration-Zeit- Kurve, gilt folgende Formel:

$$C(t) = \frac{s(t) - s_0}{s_0 T_1 R}$$

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der vorliegenden Daten wurde mit dem Programm MATLAB (MathWorks, Natick, R2015a) durchgeführt. Als deskriptive Statistik wurden der Mittelwert, die 95%- Konfidenzintervalle für die Mittelwerte, der Median, und die Standardabweichung ermittelt. Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Lilliefors-Test angewandt, welcher eine Abwandlung des Kolmogorow-Smirnow-Tests ist. Der Kolmogorow-Smirnow- Test ist eher geeignet bei Verteilungen, in der die Variablen der hypothetischen Normalverteilung vollständig bekannt sind, wohingegen bei dem Lilliefors-Test die Parameter basierend auf der Stichprobe geschätzt werden. (100)

Der Mann-Whitney-U-Test wurde unter der Annahme, dass die Voraussetzung für einen t-Test zweier unabhängiger Stichproben nicht erfüllt ist, verwendet.

In unserer Statistik wurde der Test verwendet, um signifikante Unterschiede der Knorpelzusammensetzung mittels der dGEMRIC Indices des zweiten und dritten MCP- Gelenkes zu den Zeitpunkten vor und nach der medikamentösen Therapie mit MTX zu demonstrieren. Der Wilcoxon- Test, als nicht parametrischer Test, wurde für die dichotome Analyse und zum Vergleich der dGEMRIC Index Werte zur Beurteilung der MCP Gelenke mit schwerer Synovialitis („bad joints“) und weniger schwerer Synovialitis („good joints“) angewendet. Er zeigte, ob die Parameter zu den verschiedenen Zeitpunkten 0= vor Therapiebeginn, 3= nach

dreimonatiger und 6= sechsmonatiger Therapie einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Dabei wurden p-Werte kleiner 0,05 als statistisch signifikant gewertet, während ein p- Wert größer 0,05 die Nullhypothese nicht widerlegte.

2.6.1 Mann-Whitney-U- Test

Dieser Test eignet sich zum Vergleich zweier Merkmalsgruppen, mit unverbundenen Stichproben. Dabei müssen die Werte weder normalverteilt noch symmetrisch sein. Es werden die zwei Mediane miteinander verglichen unter der Annahme der Nullhypothese, dass diese gleich sind. (101) In unserer Studie vergleichen wir anhand der dGEMRIC Werte, ob die Knorpelqualität unter Therapieeinführung stabil bleibt bzw. eine Regression eintritt.

2.6.2 Wilcoxon-Test

Dieses Testverfahren ist ähnlich dem Mann-Whitney-U Test, wobei im Wilcoxon Test zwei verbundene Stichproben untersucht werden. (101) Er kann als Paar-Rank-Test angesehen werden und wurde in unserer Studie eingesetzt, um den Unterschied der dichotomisierten Gelenkpaare „good vs bad joint“ im Hinblick auf das Therapieansprechen deutlich zu machen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse

In der deskriptiven Analyse des dGEMRIC Index wurden folgende Parameter berechnet: Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, obere- und untere Grenzwerte des 95%-Konfidenzintervalls, sowie der Median.

Der dGEMRIC- Index wurde in der Einheit Millisekunden angegeben und für MCP II und III (sowie getrennt nach niedriger Synovialitis und hoher Synovialitis zu den drei verschiedenen Zeitpunkten (T0 = *baseline* MRT vor Beginn der MTX Therapie; T3 = drei Monate; T6 = sechs Monate nach Therapiebeginn)) in den Tabellen 4-6 zusammengefasst.

In den metakarpophalangealen Knorpelarealen des Zeigefingers ergab die Bestimmung der dGEMRIC Werte zum Zeitpunkt T0 im Vergleich zu T6 im ‚guten Gelenk‘ einen Mittelwert von 381,38 ms ± 74,56 ms bzw. 393,74 ms ± 50,43 ms. Im ‚schlechten Gelenk‘ hingegen lag der Mittelwert zu den beiden Zeitpunkten jeweils bei 324,90 ms ± 96,44 ms bzw. 359,45 ms ± 64,08 ms. Im MCP III lag der

dGEMRIC Mittelwert zum Zeitpunkt T0 und T6 im Gelenk mit schwerer Synovialitis jeweils bei 325,41 ms \pm 75,80 ms bzw. 353,98 ms \pm 75,75 ms.

D II Zeige- finger (ms)	Allgemein			Weniger schwere Synovialis (gutes Gelenk)			Schwere Synovitis (schlechtes Gelenk)		
	T0	T3	T6	T0	T3	T6	T0	T3	T6
Mittelwert	344.07	361.11	367.23	381.38	396.63	393.74	324.90	376.33	359.45
StD.	78.32	79.88	69.73	74.56	73.48	50.43	96.44	111.81	64.08
Min.	250.78	189.46	192.28	290.70	304.27	320.51	212.05	217.92	282.14
Max.	514.22	528.97	505.29	493.08	528,97	439.21	520.07	566.64	477.87
Unterer Grenzwert	310.57	326.95	337.41	326.14	342.20	356.38	253.46	293.50	311.98
Oberer Grenzwert	377.57	395.28	397.05	436.61	451.07	431.10	396.35	459.16	406.92
Median	331.46	354.53	379.49	391.70	409.97	422.42	296.42	381.97	352.61

Tabelle 4: dGEMRIC Index von MCP II

D III Mittelfinger (ms)	Allgemein			Weniger schwere Synovialitis („gutes Gelenk“)			Schwere Synovialitis („schlechtes Gelenk“)		
	T0	T3	T6	T0	T3	T6	T0	T3	T6
Mittelwert	400.65	423.76	392.71	438.52	447.48	409.34	325.41	343.35	353.98
StD.	110.82	129.33	82.69	99.84	134.70	87.93	75.80	79.40	75.75
Min.	212.05	217.92	244.54	280.90	226.08	244.54	250.78	189.46	192.28
Max.	577.00	724.20	556.74	576.98	724.20	556.74	514.22	448.56	505.29
Unterer Grenzwert	353.25	368.44	357.34	386.23	376.92	363.28	285.70	301.76	314.30
Oberer Grenzwert	448.05	479.07	428.08	490.82	518.04	455.40	365.12	384.95	393.66
Median	372.39	392.31	364.52	444.83	443.96	405.51	303.50	343.14	371.89

Tabelle 5: dGEMRIC-Index von MCP III

D II+D III	Weniger schwere Synovialitis			Schwere Synovialitis		
	T0	T3	T6	T0	T3	T6
Mittelwert	400.65	423.76	392.71	344.07	361.11	367.23
StD.	110.82	129.33	82.69	78.32	79.88	69.73
Min.	212.05	217.92	244.54	250.78	189.46	192.28
Max.	576.98	724.20	556.74	514.22	528.98	505.29
Unterer Grenzwert	353.25	368.44	357.34	310.57	326.95	337.41
Oberer Grenzwert	448.05	479.07	428.08	377.57	395.28	397.05
Median	372.39	392.31	364.52	331.46	354.53	379.49

Tabelle 6: **dGEMRIC-Index der dichotomisierten MCP II und III**

3.2 Verlauf der dGEMRIC Indices des II. und III. MCP Gelenkes unter MTX-Therapie

Mit dem Mann-Whitney-U Test wurden folgende p-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten erhoben:

3.2.1 Analyse zum Zeitpunkt T0-T3:

Die p-Werte im Zeigefinger (DII) und im Mittelfinger (DIII) wurden zunächst anhand der Mittelwerte (unter Berücksichtigung der jeweiligen Standardabweichung) zu den Zeitpunkten T0 und T3 berechnet

DII

T0: 344.07 ms \pm 78.32 ms vs. T3: 361.11 ms \pm 79.88 ms; p=0,45

DIII

T0: 400.65 ms \pm 110.82 ms vs. T3: 423.76 ms \pm 129.33 ms; p=0,55

Hier konnte also kein signifikanter Unterschied zwischen T0 und T3 festgestellt werden.

3.2.2 Analyse zum Zeitpunkt T0-T6:

Ferner wurden die p-Werte im Zeigefinger (DII) im Mittelfinger (DIII) anhand der Mittelwerte (unter Berücksichtigung der jeweiligen Standardabweichung) zu den Zeitpunkten T0 und T6 berechnet

DII

T0: 344.07 ms \pm 78.32 ms vs. T6: 367.23 ms \pm 69.73 ms; p=0,15

DIII

T0: 400.65 ms \pm 110.82 ms vs. T6: 392.71 ms \pm 82.69 ms; p=0,96

Auch hier konnte nach sechsmonatiger Therapie kein signifikanter Unterschied in den p-Werten gezeigt werden.

In Abbildung 2 und 3 werden die Index-Werte zu den jeweiligen Gelenken in einem Balkendiagramm dargestellt. Abbildung 4 dagegen demonstriert die farbkoodierte dGEMRIC Karte eines Patienten mit einem Synovialitis Score von 3, sprich einer ausgeprägten Knorpelentzündung, die zum Ende der MTX- Therapie eine dezente dGEMRIC Steigerung aufweist.

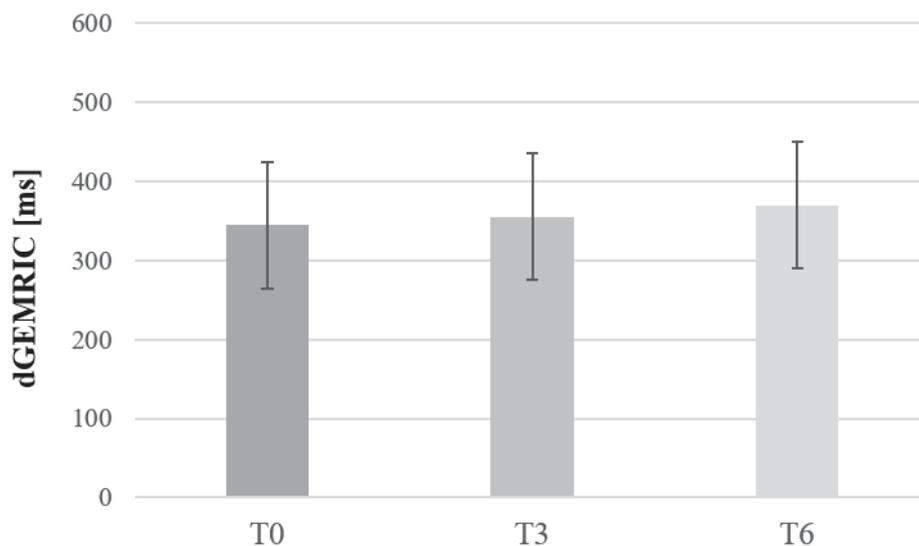


Abb. 2: **Balkendiagramm dGEMRIC-Index in ms von MCP D II der verschiedenen Zeitpunkte** (von links nach rechts: T0, T3 und T6). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Zeitpunkten gefunden

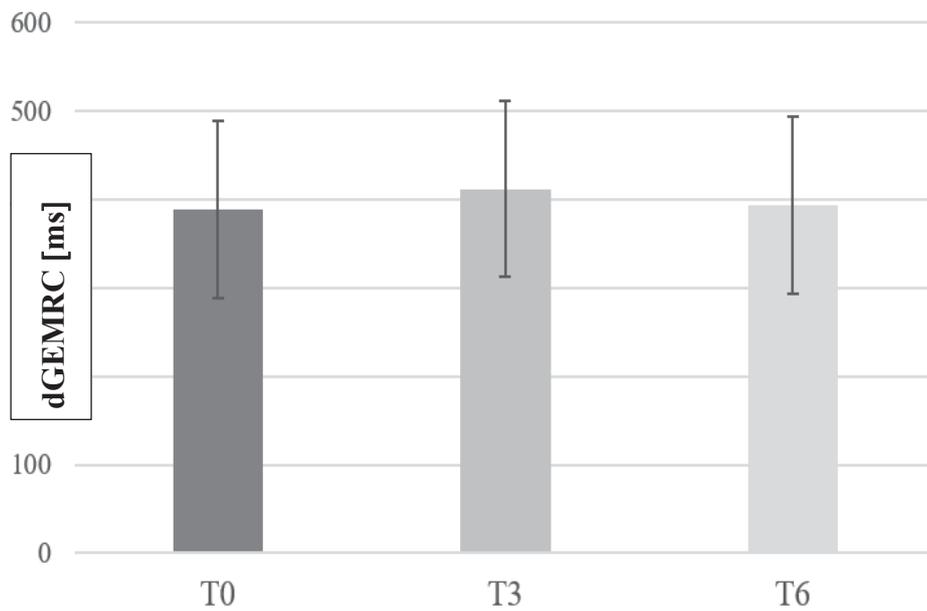


Abb. 3: **Balkendiagramm dGEMRIC-Index in ms von MCP D III der verschiedenen Zeitpunkte** (von links nach rechts: T0, T3 und T6). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Zeitpunkten festgestellt werden

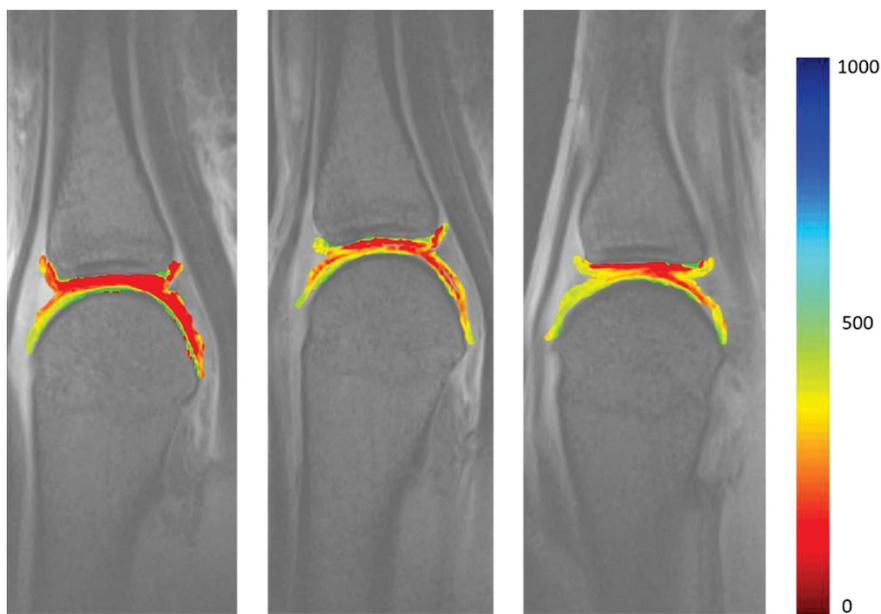


Abb. 4: **Farb-**

kodierte dGEMRIC-Karte; mit niedrigem dGEMRIC-Index in rot und hohem dGEMRIC-Index in blau in ms. Bei diesem Patienten mit hohem Synovialitis-Subscore (Grad 3) konnte keine signifikante Progression der Knorpelschädigung dargestellt werden. Im Gegensatz dazu konnte ein subtiler höherer dGEMRIC-Index in T6 dargestellt werden

3.2.3 Dichotomisierung: Vergleich der Knorpelintegrität zwischen dem ‚guten‘ und ‚schlechten‘ Gelenk unter MTX-Therapie

Anhand des Wilcoxon Test ließen sich signifikante Unterschiede in den Gelenkpaaren berechnen. In unserer Studie wurde mit dem Synovialitis Subscore das MCP II Gelenk in das Schlechte (*bad joint*) mit schwerer Synovialitis und das MCP III Gelenk in das Gute (*good joint*) mit weniger schwerer Synovialitis eingeteilt, um somit die biochemische Knorpelintegrität intraindividuell beurteilen zu können.

3.2.3.1 Analyse zum Zeitpunkt T0:

Die dGEMRIC-Werte zwischen dem ‚guten Gelenk‘ und dem ‚schlechten Gelenk‘ zeigten einen signifikanten Unterschied bei der therapienaiven (T0) Messung:

bad joint: 324.90 ms \pm 96.44 ms vs. good joint: 438.52 ms \pm 99.84 ms; p = 0,002.

3.2.3.2 Analyse zum Zeitpunkt T3:

Ebenfalls zum Zeitpunkt nach dreimonatiger Therapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem ‚guten Gelenk‘ und dem ‚schlechten Gelenk‘:

bad joint: 376.33 ms \pm 111.81 ms vs. good joint 447.48 ms \pm 134.70 ms; p = 0,019

3.2.3.3 Analyse zum Zeitpunkt T6:

Nach 6 Monaten MTX Therapie wurde kein signifikanter Unterschied der dGEMRIC Indices zwischen schlechten und guten Gelenken gemessen.

bad joint: 359.45 ms \pm 64.08 ms vs. good joint 409.34 ms \pm 87.93 ms; p = 0,086

Die Abbildung 5 zeigt den Verlauf der dGEMRIC Werte der dichotomisierten Gelenke.

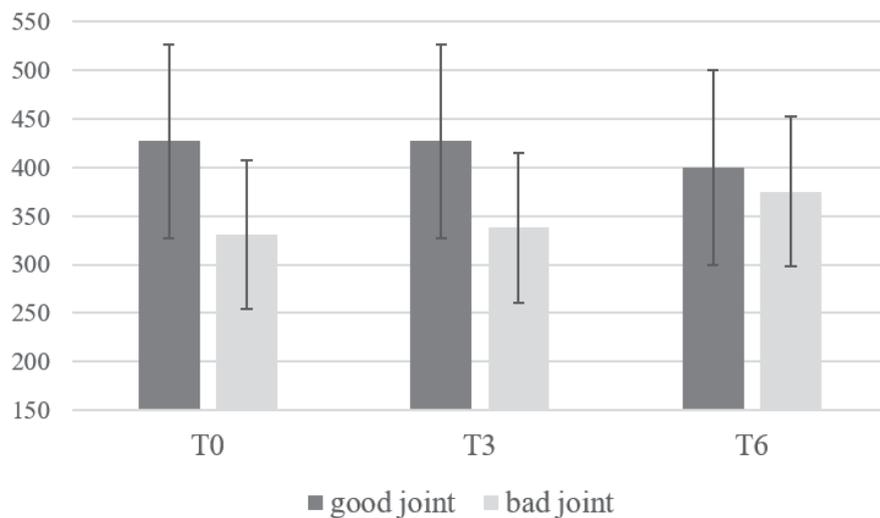


Abb. 5: **Balkendiagramm good vs. bad joint**: 'Schlechte Gelenke' zeigten bei den Ausgangsmessungen und drei Monate nach der MTX-Therapie einen signifikant niedrigeren dGEMRIC-Index im Vergleich zu 'guten Gelenken'. Sechs Monate nach Beginn der MTX-Therapie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen 'schlechten und guten Gelenken' gefunden werden.

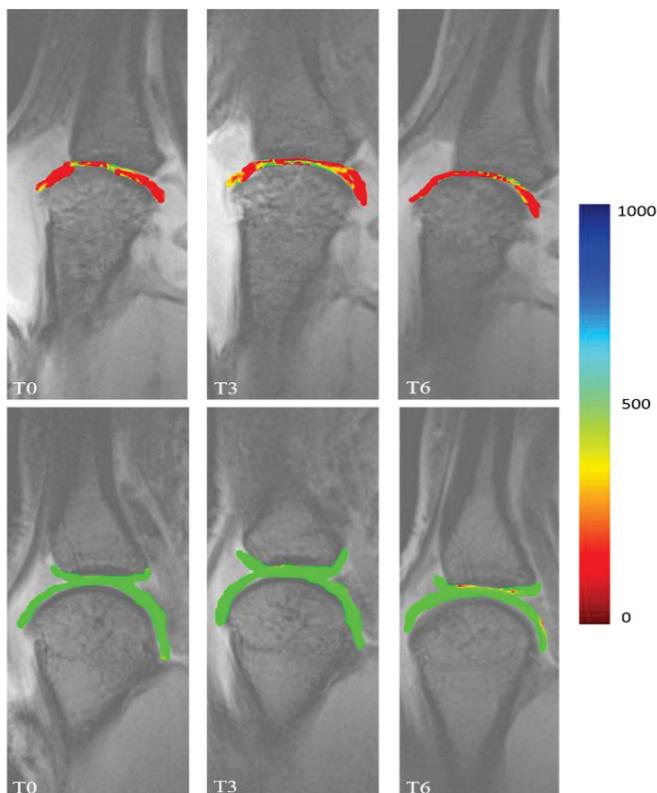


Abb. 6: **Farbkodierte dGEMRIC-Karte**: mit niedrigem dGEMRIC-Index in rot und hohem dGEMRIC-Index in blau in ms. Bei diesem Patienten zeigten MCP-Gelenke mit hohem Synovialitis-Subscore über die verschiedenen Zeitpunkte hinweg konstant einen niedrigen dGEMRIC-Index ("schlechtes Gelenk", obere Reihe) im Vergleich zum "guten Gelenk" (untere Reihe)

4 Diskussion

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass eine frühe Therapie mit MTX eine fortschreitende Knorpeldestruktion bei früher rheumatoider Arthritis aufhalten kann. (102) Danach ist eine frühzeitige Behandlung (*hit hard and early*) anzustreben. Die weiteren Schlüsselemente einer *treat-to-target* Strategie beruhen auf einer schnellen Diagnose, einer frühzeitigen Behandlung mit einem csDMARD, wie Methotrexat, sowie einer Überwachung der Krankheitsaktivität und gegebenenfalls einer Therapieanpassung. (103) Der Zeitraum des Behandlungsbeginns mit einem konventionellen DMARD spielt dabei eine entscheidende Rolle, wie van Nies und Kollegen in ihrer Meta-Analyse zum „*therapeutic window of opportunities*“ darlegten. Sie zeigten, dass selbst bei Berücksichtigung der Heterogenität der Patienten, eine längere Symptombdauer mit einer geringeren Chance auf eine DMARD-freie anhaltende Remission vorliegt. (104)

Die Hypothese eines frühen therapeutischen Behandlungsfensters wurde erstmals in den 1990-Jahren aufgestellt, in dem davon ausgegangen wurde, dass innerhalb eines bestimmten Zeitraums ein überproportionales Ansprechen auf die medikamentöse Therapie stattfindet. Anhand dieser Hypothese zeigten Van Nies et al., dass die optimale Symptombdauer zur Initiierung der Therapie mit DMARD zwischen 14,9 und 19,1 Wochen liegen sollte. (105) In Anbetracht unserer Einschlusskriterien, wurden Patienten noch mit einer Symptombdauer von mehr als 19 Wochen, sogar bis zur 24. Woche mit eingebunden. Mithin könnte bei Patienten mit einem geringen Ansprechen auf MTX, in Form von stagnierten dGEMRIC Werten, das therapeutische Fenster schon überschritten worden sein.

Unabhängig davon zeigt jedoch der in unserer Studie deutlich dargelegte Therapieerfolg in der Stagnierung des Knorpelschadens anhand gleichbleibender dGEMRIC Werte, dass durch eine frühzeitige Therapie der entzündliche Knorpelabbauprozess aufgehalten werden kann. Folgeprojekte können darüber hinaus einen noch früheren therapiebeginn und längere Nachbeobachtungsintervalle berücksichtigen, um sogar eine mögliche Knorpelregeneration zu erfassen.

So ist auch zu unterstreichen, dass der noch nicht vollständig verstandene pathophysiologische Mechanismus zur Entstehung der RA, einen Einfluss auf das therapeutische Zeitfenster abbildet. Dank der Weiterentwicklung minimalinvasiver ultraschallgeführter Biopsie Techniken konnten Raza und Kollegen einen

Zugang zum Synovialgewebe von frühen Arthritis Patienten gewinnen. (106) Befunde stützten die Vermutung, dass sich das pathologische Synovialgewebe während der ersten drei Monate der Symptome, von denen in späteren Arthritis Stadien verändert zeigt. Man identifizierte erhöhte Werte von spezifischen Chemokinen, den sogenannten Plättchenfaktoren 4 und 7 (Synonym für CXCL4 und CXCL7), die am Ort der Entzündung zu einer lokalen Verstärkung der Immunantwort beitragen.(106–108) Das spiegelt die Tatsache wider, dass die frühe synoviale Entzündung qualitativ anders ist und bei rechtzeitiger Behandlung wahrscheinlich beherrschbarer.

In einer niederländischen eRA- Monitoring Kohorten Studie zur Remissionsinduktion, zeigten Schipper et al., dass eine engmaschige Behandlungsstrategie schneller in Remission führt, gemessen an dem DAS28 mit dem Ziel $< 2,6$.

Diese Studie demonstrierte, dass Patienten, die der Tight-Control-Gruppe angehörten mit 55% im Vergleich zu den Patienten mit üblicher Behandlung von nur 30% eine Remission innerhalb eines Jahres erreichten. Gleichzeitig führte diese engmaschige *treat-to target* Behandlung zu einer geringeren Krankheitsaktivität mit einer großen Verbesserung der funktionellen Tätigkeit. Das strenge Kontrollregime, welches sich an einer Aufbaubehandlung beginnend mit Methotrexat, unter der Zugabe von Sulfasalazin im Austausch von TNF α Blockern bei Therapieversagen orientierte, zeigte eine gute Verträglichkeit, von denen 88% der Patienten auch noch nach einem Jahr MTX verwendeten und gut tolerierten. (109,110) Auch hier können wir über unsere eigene Studie reflektieren, dass unter der frühen *treat-to target* Therapie mit MTX nach 6 Monaten, bei Patienten mit gleichbleibenden dGEMRIC Werten der Abbauprozess des Knorpels aufgehalten werden konnte, und man als weiteren Verlauf unter streng kontrollierter Einbeziehung des DAS28 eine Therapieeskalation in Betracht ziehen könnte.

Unsere Daten zeigen, dass der Knorpelschaden bei frühzeitiger Diagnose mit dem raschen Einsatz von MTX aufgehalten werden kann, (102) was die These untermauert, dass ohne Therapie die subklinische Entzündung bei RA Patienten gemessen an der Krankheitsaktivität mit niedrigem DAS28 Score, ein möglicher Auslöser der fortschreitenden Gelenkzerstörung ist. Van der Laan et al. bewiesen, dass der Gelenkknorpel nicht nur ein passives Gewebe ist, welches durch eine Synovialitis zerstört wird, vielmehr scheint die aggressive synoviale aktive Knorpeltätigkeit ein zumindest teilweise von der allgemeinen rheumatoiden Entzündung, unabhängiger Prozess zu sein. Die Studie fordert auch, dass man sich bei RA Patienten mit dem Status ‚in Remission‘ vielmehr auf die Rückentwicklung der Gelenkschäden konzentrieren sollte, als auf die klinische Krankheitsaktivität,

da der Patient röntgenologisch immer noch eine Progression erfahren kann, und somit bei niedriger Krankheitsaktivität die Möglichkeit eines zu frühen Absetzens der MTX Medikation bestehen könnte. (111)

Die in vivo TNF-transgene Mausmodell Studie zur RA, analysierte den zeitlichen Verlauf der Pannusanlagerung an den Knorpel. Ihre Ergebnisse deuteten darauf hin, dass der Verlust von Knorpelproteoglykanen ein frühes Ereignis der Arthritis ist, welches zu einer leichteren Anlagerung der entzündeten Synovialmembran beisteuert, sowie die Initiierung der Knorpel-Knochenmatrix Interaktion fördert. (42) Diese Daten rechtfertigen den therapeutischen Ansatz eines frühen Therapiebeginns mit DMARDs, wie MTX, um das aggressive Pannusgewebe einzudämmen. Unsere Ergebnisse zeigten unter Therapie mit einer sechsmonatigen und kontinuierlichen MTX Behandlung einen Stopp des Knorpelabbaus, anhand steigender dGEMRIC Indices. (102)

Datenmaterial aus 6 Kohorten von 5 internationalen rheumatologischen Zentren, zeigten dass bei einem Großteil der RA Patienten, die sich klinisch in einer DAS28 Remission befanden, trotz alledem ein Fortschreiten der Erkrankung radiologisch zu beobachten war. Das Ziel der Kollegen war es, der MRT als modernes bildgebendes Verfahren einen zukünftigen Platz in den Remissionskriterien zu bahnen. Sie zeigten, dass sich eine subklinische Entzündung mit 95% in Form einer Synovialitis und mit 35% einer Osteitis in den Handgelenken und oder den MCP Gelenken bei RA Patienten in Remission oder niedriger Krankheitsaktivität identifizierte. (112) Auch weitere Studien mit Gandjbakhch et al. sagten voraus, dass hohe MRT-Synovialitis Scores eine radiologische Progression bei Patienten in Remission vorhersagen. (113) In unserer Datenerhebung mit dem Verfahren dGEMRIC, konnte ein Anstieg des Mittelwertes der dGEMRIC Indices nach 6-monatiger MTX Therapie ermittelt werden, der den Rückgang der synovialen Entzündung in Zusammenhang abbildet. Herz und Kollegen konnten ebenfalls mittels dGEMRIC eine Korrelation zwischen den biochemischen Knorpel Eigenschaften und den morphologischen MRT Ergebnissen bei RA in Beziehung setzen. Die Erkenntnis der Arbeit, dass entzündliche Merkmale der RA, wie die Synovialitis, stark mit Veränderungen der mikroanatomischen Knorpelstruktur korreliert, unterstützt das Konzept der Messung der Knorpelintegrität mittels dGEMRIC. (114)

Mc Queen und Kollegen entwickelten mittels konventioneller MRT ein Knorpel-Scoring System in der Anwendung am Handgelenk bei RA Patienten. In der Studie wurden 22 frühe und 16 etablierte RA Patienten mit 22 gesunden Probanden

verglichen, um deren Knorpelveränderung zu ermitteln. Die Ergebnisse zeigten eine sehr gute Zuverlässigkeit hinsichtlich der Messung der Knorpeldicke mittels MRT Scan, allerdings konnte der Knorpelverlust bei früher RA nicht von dem bei dem gesunden Kollektiv unterschieden werden. Eine sichtbare Knorpelveränderung war erst bei den Patientenkollektiv mit fortgeschrittener RA erkennbar. (115) Dies bestärkt die Annahme, dass molekulare Knorpelveränderung dem Volumenverlust des Knorpels vorausgehen (116) und zeigt gleichzeitig die Wichtigkeit des dGEMRIC Verfahrens in der Anwendung der rechtzeitigen Diagnosestellung bei früher RA. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass zu einem frühen Zeitpunkt der RA, der GAG Verlust des Gelenkknorpels in den niedrigen dGEMRIC Werten anhand von Messungen des MCP-Gelenkknorpels darzustellen ist, zu einem Zeitpunkt, in dem noch keine Verminderung der Knorpeldicke im konventionellen MRT sichtbar war.

Ein Abbau des Proteoglykan Gehaltes im entzündeten Knorpel führt zu einer vermehrten Anreicherung von Kontrastmittel und einer beschleunigten T1- Relaxationszeit, die anhand von dGEMRIC mit niedrigen Werten nachgewiesen werden kann.

Miese et al. analysierten in ihrer Studiengruppe mit RA Patienten, dass im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, signifikant erniedrigte Index Werte an den kleinen Mittelhandgelenken von 389,6 (\pm 85,5) ms gegenüber 558,8 (\pm 115,5) ms gemessen wurden. Damit bewiesen sie, dass die biochemische Bildgebung an den kleinen Fingergelenken technisch möglich ist. (97)

Schleich und Kollegen stellten einen Zusammenhang zwischen dem klinischen Schweregrad der Entzündung und der biochemischen Knorpelzusammensetzung mittels dGEMRIC dar. Um Störfaktoren, wie Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer oder Therapieeffekte zwischen den Probanden zu vermindern, wurden die MCP II und III Gelenke jedes Patienten in das Gelenk mit schwerer Synovialitis und das Gelenk mit weniger schwerer Synovialitis dichotomisiert. Sie legten dar, dass Gelenke mit einem höheren RAMRIS- Synovialitis Subscore in einer intra-individuellen Analyse signifikant niedrigere dGEMRIC Werte zeigten. (94)

In Anlehnung an die Dichotomisierungsanalyse von Schleich und Kollegen zeigte unsere Follow-up- Studie eine höhere Knorpelzerstörung in den Gelenken mit höherem Synovialitis- Subscore ("bad joints") im Vergleich zu den Gelenken mit niedrigem Synovialitis- Subscore ("good joints") zum Zeitpunkt vor der immunsuppressiven Therapie, sowie nach Beginn der dreimonatigen MTX Behandlung.

Nach sechsmonatiger MTX Therapie fanden wir eine Angleichung zwischen dem Proteoglykanverlust der zuvor 'schlechten und guten Gelenke', was sich in annähernden dGEMRIC Werten darstellen ließ. Die Gelenke mit starker initialer Synovialitis wurden unter der Therapie leicht besser, es zeigte sich eine Tendenz zur Knorpelregeneration, die initial weniger betroffenen Gelenke zeigten nahezu konstante dGEMRIC Werte. Unsere Ergebnisse unterstützen das Konzept, dass die Entzündungsschwere mit einem Knorpelschaden auf einer Gelenkebene assoziiert ist und mit einer antirheumatischen Therapie gestoppt werden kann. Insbesondere stark entzündete Gelenke können von einer frühzeitigen antientzündlichen Therapie profitieren.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit einer neuen bildgebenden Technik zur Abschätzung von Gelenkknorpel-Glykosaminoglykangehalt durch T1- Relaxationsmessungen nach Applikation des hydrophilen Kontrastmittels Gd-DTPA2.

Dabei gibt es nicht viele Studien, die sich mittels dGEMRIC auf die MCP Gelenke im Krankheitskontext der frühen rheumatoiden Arthritis konzentriert haben. Neben diesem Verfahren bestehen noch weitere biochemische MRT Verfahren, die potenziell für die Untersuchung der Knorpelintegrität von RA Patienten eingesetzt werden können. Auf folgende Techniken, wie das T2 Mapping, die T1 rho und die Natrium Bildgebung wird in den folgenden Abschnitten näher darauf eingegangen. (99)

Das T2 Mapping beschreibt eine Messtechnik in der, der T2 Wert in jedem Voxel quantifiziert wird, wodurch ein Parameterbild erstellt wird, welches die T2 Relaxationszeit an jedem Bildpunkt darstellt, ohne die Notwendigkeit diese mit einem anderen Bildpunkt zu vergleichen.

Ein Voxel wird als Volumenelement beschrieben, welches im zweidimensionalen Raum als Pixel wahrgenommen wird. (68) Die T2 Relaxationszeit spiegelt, im Fall der Messung von Knorpelgewebe, die Interaktionen zwischen den Wassermolekülen und Makromolekülen der Knorpelmatrix wider. Sie steht im Zusammenhang mit den Gewebeeigenschaften des Knorpels und zeigt sich im Rahmen pathophysiologischer Prozesse verändert. Die T2 kann anhand des Hydratisierungsgrades des Kollagens Rückschlüsse auf die strukturelle Eigenschaft des Knorpels ziehen. (99) „Vitale Entzündungen zeichnen sich häufig durch verlängerte T2- Relaxationszeiten im Vergleich zum umliegenden gesunden Gewebe aus.“ (70)

Im gesunden Gelenkknorpel ist ein Anstieg der T2 Relaxationszeit von tiefen zu oberflächlichen Knorpelschichten zu beobachten, welcher auf die Dichte und die strukturelle Anordnung der Kollagenfasern beruht, die in der tieferen Knorpelschicht senkrecht zur Knochenrinde verlaufen. Der Anstieg der T2-Relaxationszeit führt zu einem relativen Anstieg der Signalintensität auf T2-gewichteten Bildern (117). Dagegen zeigt sich in osteoarthritischen Gelenkknorpel eine Desorganisation der Kollagenfasern mit einem größeren Anteil an Wasserprotonen, was ebenfalls zu hohen T2-Werten führt. Zusätzlich wird die zonale Differenzierung der Knorpelanatomie, durch den bekannten Effekt des ‚magischen Winkels‘ verstärkt, indem stark anisotrope Kollagenfasern, die in einem 55° Winkel zum Hauptmagnetfeld orientiert sind, wiederum eine verlängerte T2- Relaxationszeit aufweisen. (118)

In Anbetracht der unterschiedlich anatomischen Kollagenfasern scheint die zonale Variation der T2-Werte und der offensichtliche Anstieg der T2-Werte von subchondral nach oberflächlich einen wichtigen Einfluss auf die Aussagekraft der T2-Messungen zu haben. Das erschwert eine eindeutige Abgrenzung zwischen gesundem und krankem Gewebe. Hinzu kommt, dass das T2 Mapping eine Empfindlichkeit gegenüber Bewegung aufweist, was das Verfahren anfälliger für Messfehler macht. Ein klarer Vorteil des T2 Mappings gegenüber des dGEMRIC Verfahrens ist eine genaue Differenzierung der drei Gelenkzonen, aufgrund der hohen sensitiven Erkennung von Kollagenfaserveränderungen im Übergang der jeweiligen Schichten.

Allerdings erkennt das T2 Mapping nur Veränderungen des Wassergehalts und der Kollagenfaserorientierung nicht etwa den Proteoglykanabbau, welches dGEMRIC wiederum überlegen macht, da nachweislich primär der Verlust des Proteoglykangehaltes eine frühzeitige Diagnose der rheumatoiden Arthritis zulässt. (118,119)

T1 rho auch bekannt als $T1\rho$ oder „Spin Lock“ (dabei ist ρ das Symbol für den griechischen Buchstaben rho) ist eine MRT Technik, die für den Einsatz in der biochemischen Knorpeluntersuchung entwickelt wurde.

Der T1 rho Parameter ist definiert als die Zeitkonstante, die die Spin-Gitter Relaxation im rotierenden Rahmen beschreibt. Nachdem durch einen anfänglichen 90° HF Impuls die Magnetisierung in die Transversalebene ausgelenkt wurde, wird ein zweiter ‚manipulierter‘ Puls parallel zum gekippten

Magnetisierungsvektor appliziert. Dadurch wird die Magnetisierung bzw. der Spin effektiv in der Transversalebene verriegelt, genannt ‚spin-locked‘. Durch diese Fixierung findet weder die normale transversale T2- Relaxation noch die longitudinale T1 Relaxation entlang des äußeren Magnetfeldes B0 statt. Die Spin-locked Magnetisierung relaxiert mit einer Zeitkonstante T1rho entlang B1 in der transversalen Ebene, somit wird eine ähnliche Situation wie in der longitudinalen Magnetisierung im B0-Feld erzeugt jedoch mit einer viel geringeren Energie des Spin-Locks im B1 Magnetfeld. (99,120)

In vitro Studien, untersuchten den Zusammenhang zwischen den T1ρ Relaxationszeiten und der Knorpelintegrität in Bezug auf den Proteoglykangehalt im Rinderknorpel. Hierbei zeigten Akella et al. dass ein Verlust von GAG zu einem Anstieg von T1ρ führte. (120) Regatte et al. wiesen nach, dass der Anstieg der T1ρ Werte in humanen Knorpelproben eine Korrelation mit dem klinischen Degenerationsgrad des Knorpels zeigte. (121) Spätere in vivo- Studien, bestätigten in lebenden menschlichen Knieknorpeln, dass die T1ρ und T2 Mapping Werte mit der GAG- Konzentration korrelieren, jedoch die T1ρ Sequenz als die unzuverlässigere Methode der beiden angesehen wird. (122) Da der wahre Mechanismus von T1ρ sich aus mehreren biochemischen Veränderungen ergibt, wie Proteoglykan-, Kollagengehalt und Hydratation, bleibt auch dieses Verfahren dem dGEMRIC unterlegen. (120,123) Neben der konventionellen Protonen MRT, bei der das Proton des Wasserstoffkerns zur Bildgebung genutzt wird, kann auch der Natriumkern, welcher nach dem H+ Ion der zweithäufigste aktive Kern im biologischen Gewebe ist, genutzt werden. Die Natrium- MR Bildgebung ist damit eines der ältesten Verfahren zur Darstellung des GAG Gehalts im Knorpel einhergehend mit einer hohen Spezifität. (124) Die Bildgebung beruht, ähnlich wie dGEMRIC, auf dem Prinzip, des Ionentransportprozesses. Positive Natrium Ionen im interstitiellen Gewebe werden in Abhängigkeit der Konzentration der geladenen Makromoleküle der extrazellulären Knorpelmatrix angezogen. Unter physiologischen Bedingungen sind die GAG Moleküle, die fast ausschließlich die Gesamtladung des Knorpels ausmachen, negativ geladen. Das bedeutet bei negativer Ladung, kommt es zu einer positiv geladenen Natriumanreicherung in der interstitiellen Flüssigkeit, was zur Folge hat, dass die Natriumkonzentration hier im Vergleich zum umliegenden Knochen und der Gelenkflüssigkeit etwa doppelt so hoch ist. Daher entspricht in einem Natriumbild, das Gewebe mit der höchsten Signalintensität dem Knorpelgewebe. (99) Bei einer Knorpeldestruktion kommt es zu einer Depletion des GAG Gehaltes und somit zu einer geringeren Natriumkonzentration als im gesunden Knorpel.

Daraus erschließt sich der große Vorteil dieser Bildgebung, nämlich die hohe Spezifität für den GAG-Gehalt, wodurch der Knorpel mit einem hohen Kontrast und ohne die Anwendung eines exogenen KM darstellbar ist.

Allerdings ist die technische Erfassung von Natriumdaten sehr herausfordernd. Im Vergleich zum Protonen MR besitzt die Natrium MR nur eine Sensitivität von 9,3%. (125) Durch eine deutlich niedrigere Natriumkonzentration verglichen mit der Konzentration von Protonen im Knorpel, ist das Natrium MR-Signal etwa 3500-mal schwächer als das Protonensignal. Ein weiterer Nachteil von Natrium ist die sehr kurze transversale Relaxationszeit im organischen Gewebe, wodurch ein wesentlich niedriges Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise-Relation, SNR) resultiert. Zudem ist ein erhöhter apparativer Aufwand notwendig, eine spezielle Hardwareanforderung wird benötigt, Ultrahochfeld MR-Scanner mit 7 Tesla sind unabdingbar um ausreichend SNR Verhältnisse zu erreichen, sowie einer insgesamt erheblich längeren Untersuchungszeit im Vergleich zu den anderen Verfahren. (126)

Mittlerweile gilt die Knorpeldiagnostik mittels MRT als Routineuntersuchung. Wie in der Erörterung der verschiedenen biochemischen MR-Techniken dargestellt, kann man zusammenfassend sagen, dass das T2-Mapping eine einfache auf jedem MR Scanner anwendbare Methodik ist, allerdings nicht für den frühen Knorpelverlust spezifisch. Die T1rho- Methode dagegen, ist spezifischer gegenüber dem GAG-Verlust, jedoch auch die technisch aufwändigere Untersuchung, die noch nicht gänzlich in ihrem Mechanismus verstanden ist. Die Natriumbildgebung dagegen ist die spezifischste Glykosaminglykan (GAG) Methode, jedoch durch ihre Limitation auf 7 Tesla Scanner in der Praxis nicht einfach umsetzbar. (117,120,125)

Die Hauptargumente für die Anwendung des dGEMRIC Verfahrens waren, dass Vorgängerstudien, an denen wir uns orientiert haben, mit Erfolg die biochemische Knorpelintegrität visualisieren konnten, (92,94) und gezeigt wurde das bei Patienten mit rheumatoider Arthritis das dGEMRIC Verfahren eine Stabilität hinsichtlich der Untersuchungsqualität von kleinen Gelenken aufweist. (97,114,127)

Herz et al. untersuchten an Patienten mit etablierter rheumatoider Arthritis die biochemischen Eigenschaften des Knorpels an den Mittelhandköpfchen und den Phalanx Basen. Sie unterstützten das Konzept, dass eine Korrelation zwischen dem Grad der Synovialitis und Osteitis mit den biochemischen Knorpelveränderungen, gemessen an niedrigen dGEMRIC Werten bestand. (114) Ein weiterer

Vorteil der dGEMRIC ist die Anwendbarkeit an kleinen Gelenken, wie unter anderem an den metakarpophalangeal Gelenken. (97) In früheren Studien wurde die dGEMRIC Technik bereits im Knie und in der Hüfte als nicht-invasive Methode zur Bewertung des biochemischen Knorpelstatus angewendet.

Williams und Kollegen zeigten erstmals eine erfolgreiche Einsetzbarkeit des Verfahrens an dem ersten Karpometakarpalgelenk, bei Patienten mit bekannter Rizarthrose. Unter Verwendung eines 1,5 T MRT ergaben die Messungen ebenfalls niedrige dGEMRIC- Indices am Gelenkknorpel des Os trapeziums von 308 ms sowie das basale Os metacarpale 1 von 284 ms, die den degenerierten biochemischen Knorpelzustand widerspiegelten. (127)

Vergleicht man diese Werte mit den Indices unserer Studie von Patienten mit früher RA, zeigten sich deutlich niedrigere Werte im Fall von Patienten mit Arthrose, da man von einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium ausgehen kann. Im Vergleich zu unserer Arbeit, in der 3 Tesla Feldstärke verwendet wurden, wurden bei Williams et al. eine niedrigere Feldstärke (1,5 Tesla) verwendet, was die Übertragung der Ergebnisse dieser Studie zur vorliegenden Arbeit einschränkt.

4.1 Limitationen der Studie

Eine der Haupteinschränkung dieser Studie war die geringe Größe des untersuchten Patientenkollektivs. Das lag zum Teil an den strengen Vorgaben der Einschlusskriterien, die nämlich nur Patienten mit früher, therapienaiver rheumatoider Arthritis eingeschlossen hatte. Und darüber hinaus mussten die Patienten alle drei Untersuchungszeitpunkte uneingeschränkt wahrnehmen, um von der Studie nicht ausgeschlossen zu werden.

Eine technische Limitation ist die Begrenzung des Messbereiches, der sich nur auf die MCP Gelenke der Zeige- und Mittelfinger beschränkt. Da die klinische Manifestation im Frühstadium der RA bevorzugt in den Metakarpophalangealen, den proximalen Interphalangealen sowie den Metatarsophalangealen Gelenken auftritt ist diese Limitation eher von untergeordneter Bedeutung. (128)

Im Rahmen unserer Studie wurden keine Knorpelbiopsien des gemessenen Gelenkknorpels entnommen, demzufolge liegt keine histologische Analyse als Goldstandard zur Beurteilung der Gelenkentzündung vor.

Allerdings unterstützen viele Vorgängerstudien die Annahme, dass eine Korrelation der dGEMRIC Werte mit der GAG Knorpelstruktur vorliegt. (96,98,129) Zilkens und Kollegen nutzen in ihrer Studie an Patienten mit Coxarthrose vor dem Eingriff des Hüftgelenkersatzes, die Gelegenheit, die Femurknorpelqualität einerseits bioptisch andererseits mittels dGEMRIC zu analysieren und zu vergleichen. Dabei konnte dem Verfahren der dGEMRIC eine signifikante Korrelation mit dem Goldstandard der ‚Histologie‘ nachgewiesen werden. (129) Das Studienteam um Vordenbäumen präsentierte seine Perfusionsbildgebung von Synovialgewebe in RA-Fingergelenken mittels dynamischer kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie (DCE dynamic contrast enhanced-MRI), hier wurde ebenfalls nachgewiesen, dass die Synovialitis gemessen durch die maximale Anreicherung (ME maximale Enhancement) im dynamischen MRT stark mit der histologischen Gelenkentzündung korreliert. Allerdings erfolgte in nur wenigen Studien eine Synovialbiopsie. (130)

Trotzdem gelten der RAMRIS- Synovialitis Subscore und die dGEMRIC Methode als gut etablierte Methoden zur Beurteilung der Gelenkentzündung und des Knorpelschadens. (131) (132)

Zusätzlich bedarf es weiterer Untersuchungen hinsichtlich der Gesamtqualität des dGEMRIC Verfahrens, da aufgrund der hohen Varianz der dGEMRIC Werte zwischen den verschiedenen Studien und unterschiedlichen Protokollen ein direkter Vergleich nur teilweise möglich ist. (114)

Das Fehlen eines Standardprotokolls für die biochemische Knorpelbildung setzt die Vergleichbarkeit von dGEMRIC zwischen den einzelnen Studien herab. Daher braucht es in Zukunft weiter geplante Studien an kleinen Gelenken mit einheitlichen dGEMRIC-Profilen um die Ergebnisse besser vergleichen zu können.

4.2 Schlussfolgerung

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass unter der frühzeitigen Therapie mit Methotrexat die biochemische Knorpelintegrität stabil bleibt und der fortschreitende Knorpelschaden nach 6-monatiger medikamentöser Behandlung aufgehalten werden konnte. Die hierfür angewendete dGEMRIC Methode ist ein etabliertes Messverfahren des Proteoglykangehaltes des Gelenkknorpels und kann in der Diagnosestellung der frühen rheumatoiden Arthritis und im Monitoring der Entzündungsaktivität unter Therapie eingesetzt werden.

Auch pathophysiologisch hat sich in den letzten Jahren herauskristallisiert, dass bereits im frühen Verlauf der RA die aktivierte Synovialitis Schaden auf molekularer Knorpel Ebene verursacht. Dieser frühe Knorpelschaden lässt sich weder röntgenologisch noch mit einem konventionellem MRT nachweisen, sondern benötigt eine biochemische Messmethode auf molekularer Ebene des Gelenkknorpels, wie dem dGEMRIC Verfahren.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine frühzeitige Diagnosestellung einer RA einen raschen Therapiebeginn ermöglicht und dadurch ein molekularer Knorpelschaden aufgehalten werden kann, noch bevor morphologische Schäden in den konventionellen Bildgebungstechniken sichtbar werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Zink A, Albrecht K. How frequent are musculoskeletal diseases in Germany?; *Z Rheumatol.* 2016;75(4):346–53.
2. Zink A, Minden K, List SM. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2012.
3. G.Herold et al. Innere Medizin, Rheumatoide Arthritis. Book. 2017. Innere Medizin, Rheumatoide Arthritis.
4. Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, et al. Management of early rheumatoid arthritis: Interdisciplinary guideline. *Z Rheumatol.* 2020;79(Suppl 1):1–38.
5. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948–59.
6. 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.
7. Smolen JS, Aletaha D, Steiner G. Does damage cause inflammation? Revisiting the link between joint damage and inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):159–62.
8. Schneider M, Krüger K. Rheumatoide arthritis - Frühdiagnose und krankheitskontrolle. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(27–28):477–84.
9. 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.
10. Littlejohn EA. Early Diagnosis and treatment of Rheumatoid Arthritis. 2018;45:4543.
11. Mody GM, Brooks PM. Improving musculoskeletal health: Global issues. Vol. 26, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. 2012. p. 237–49.
12. Moritz F, Wagner U, Distler O, Seidel W, Gay S, Häntzschel H. Kardiovaskuläre manifestationen bei rheumatoider arthritis. *Z Rheumatol.* 2005;64(4):222–8.
13. Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, et al.

- Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 2007;(060).
14. Symmons DPM, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DGL, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Rheumatology*. 1994;33(8):735–9.
 15. Schneider M, Baseler G, Funken O, Heberger S, Kiltz U, Klose P, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 2007;(060).
 16. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013;65(1):71–7.
 17. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin J II. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):22279–95.
 18. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1576–82.
 19. Benesova K, Lorenz HM, Lion V, Voigt A, Krause A, Sander O, et al. Early recognition and screening consultation: a necessary way to improve early detection and treatment in rheumatology?: Overview of the early recognition and screening consultation models for rheumatic and musculoskeletal diseases in Germany. *Z Rheumatol*. 2019;78(8):722–42.
 20. Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, Eberhardt K. Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: Health status, disease process, and damage. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(12):1055–9.
 21. Myasoedova E, Davis JM, Achenbach SJ, Matteson EL, Crowson CS. Trends in Prevalence of Functional Disability in Rheumatoid Arthritis Compared With the General Population. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(6):1035–9.
 22. Smolen JS, Wollenhaupt J, Gomez-Reino JJ, Grassi W, Gaillez C, Poncet C, et al. Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: New analyses from the Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in methotrexate. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1).
 23. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis - Early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(27–28).
 24. Krieg B, Mascharka Z, Maderbacher G, Baier C, Grifka J, Greimel F. Hand surgery in the rheumatic hand—novel and established aspects. *Z Rheumatol*. 2018;77(10):864–73.

25. Al. dunky et. *Praktische Rheumatologie*. 5. Auflage. Auflage Springer 2011. 2011.
26. Fang Q, Zhou C, Nandakumar KS. Molecular and cellular pathways contributing to joint damage in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020.
27. Tak PP. Is early rheumatoid arthritis the same disease process as late rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15(1):17–26.
28. Fang Q, Ou J, Nandakumar KS. Autoantibodies as Diagnostic Markers and Mediator of Joint Inflammation in Arthritis. *Mediators Inflamm*. 2019.
29. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(4):437–46.
30. Du Teil Espina M, Gabarrini G, Harmsen HJM, Westra J, Van Winkelhoff AJ, Van Dijk JM. Talk to your gut: The oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis. *FEMS Microbiol Rev*. 2019;43(1):1–18.
31. Kinloch A, Lundberg K, Wait R, Wegner N, Ngee HL, Zendman AJW, et al. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2287–95.
32. Brandt DYC, César J, Goudet J, Meyer D. The effect of balancing selection on population differentiation: A study with HLA genes. *G3 Genes, Genomes, Genet*. 2018;8(8):2805–15.
33. Alivernini S, Fedele AL, Cuoghi I, Tulusso B, Ferracciolo G. Citrullination: The loss of tolerance and development of autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2008;60(2):85–94.
34. Benninghoff D. *Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Bd. 1*. 16. Auflage Urban & Fischer. 2002.
35. Lüllmann-Rauch. *Histologie*. 2. Auflage Thieme. 2006.
36. Aumüller et al. *Duale Reihe Anatomie*. 1. Auflage Thieme. 2006.
37. Pandolfi F, Franza L, Carusi V, Altamura S, Andriollo G, Nucera E. Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. 2020;130:1–13.
38. Furst DE, Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: Update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(9):1560–9.
39. Henninger R. Vorgehen bei Gelenkerguss. In: *Der Orthopäde*. Vol. Band: 45,. 2016.
40. Ortiz AM, Ataman S. Established Rheumatoid Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019;33(5):101483.
41. Ostrowska M, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Nieciecki M, Sudoł-

- Szopińska I. Cartilage and bone damage in rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2018;56(2):111–20.
42. Korb-Pap A, Stratis A, Mühlenberg 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.
 43. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29(2):155–92.
 44. Tanaka S. RANKL is a therapeutic target of bone destruction in rheumatoid arthritis: [Version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2019;8:1–8.
 45. Ota Y, Niino H, Ota S ichiro, Ueki N, Tsuzuki H, Nakayama T, et al. Generation mechanism of RANKL+ effector memory B cells: Relevance to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):1–10.
 46. 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.
 47. Kurowska W, Kuca-Warnawin E. New evidence for a role of bone marrow in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2016;54(5):215–6.
 48. McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther*. 2006;8:1–5.
 49. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 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.
 50. Haavardsholm EA, Bøyesen P, Østergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: Bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):794–800.
 51. Hettenkofer et al. *Rheumatologie: Diagnostik-Klinik-Therapie*. 6. Auflage Thieme. 2014.
 52. Salaffi F, Cimmino MA, Leardini G, Gasparini S, Grassi W. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice : validity , internal consistency , reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease

- Activity Index (CDAI) Epi. 2009;552–9.
53. Aiman A, Nesrin M, Amal A, Nassar A. A new tool for early diagnosis of rheumatoid arthritis using combined biomarkers ; synovial MAGE-1 mRNA and serum anti-CCP and RF. 2020;36(270):1–9.
 54. Al. E et. Serologische Diagnostik der rheumatoiden Arthritis. Dtsch Ärzteblatt. 2009;106; Nr.10.
 55. McCurdy DK, Tai LQ, Imfeld KL, Schwartz M, Zaldivar F, Berman MA. Expression of melanoma antigen gene by cells from inflamed joints in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002;29(10):2219–24.
 56. A. RRLGWSSCS. Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis. In: Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie. 2007.
 57. Schmitt R LU. Bildgebende Diagnostik der Hand | Schmitt R, Lanz U., Thieme Verlag Stuttgart. 3. Auflage 2015 ScienceDirect.
 58. Scott DL. Joint damage and disability in RA. Clin Exp Biol [Internet]. 2003;21:S23–7.
 59. Sokka T. Radiographic scoring in rheumatoid arthritis: A short introduction to the methods. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2008;66(2):166–8.
 60. Witte T. Bildgebung in der Rheumatologie. Z Rheumatol. 2017;76(7):564–5.
 61. A. RRLGWSSCS. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie. Vol. 53, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg.) Steinkopff Verlag. 2007. 1689–1699 p.
 62. Wakefield RJ, Balint P V., 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.
 63. Backhaus M, Schmidt WA, Mellerowicz H, Bohl-Bühler M, Banzer D, Braun J, et al. Technik und Stellenwert der Arthrosonographie in der rheumatologischen Diagnostik - Teil 6: Sonographie der Hand- und Fingergelenke. Z Rheumatol. 2002;61(6):674–87.
 64. 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.
 65. Sciré 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.

66. Sataloff RT, Johns MM, Kost KM. Röntgenfibrel; praktische Anleitung für Eingriffe in der Röntgendiagnostik und interventionellen Radiologie, 3. Auflage. 2001.
67. Werner SG, Ostendorf B, Backhaus M. Moderne Bildgebung in der Diagnostik der frühen Arthritis. *Arthritis und Rheuma*. 2012;32(04).
68. D. Weishaupt V. D. Köchli B. Marinček. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung 6. Auflage. Vol. 53, Springer Verlag. 2009. 1–174 p.
69. Hendrix A. Magnete, Spins und Resonanzen - Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. *Siemens Med*. 2003;1–238.
70. Schick F. Grundlagen der magnet-resonanztomographie (MRT). *Radiologe*. 2005;45(1):69–88.
71. G Strich, P L Hagan, K H Gerber RAS. Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. VOL. 154,(*Radiology* 154.3.3969477).
72. Dill T. Contraindications to magnetic resonance imaging: non-invasive imaging. *Heart*. 2008;94(7).
73. P. Sewerin BO. Moderne Bildgebung in der Rheumatologie Aktueller Stand und Perspektiven; Modern imaging techniques in rheumatology Current status and perspectives, Schattauer. In: *Arthritis und Rheuma*. 2015. p. *Arthritis und Rheuma*; 35(01): 35-42.
74. Ammann B, Mauch F, Schmitz B, Kraus M. Weightings and sequences in magnetic resonance imaging in orthopedic surgery. *Unfallchirurg*. 2014;117(3):197–205.
75. Nieuwenhuis WP, Van Steenbergen HW, Stomp W, Stijnen T, Huizinga TWJ, 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.
76. 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*. 2008;47(1):13–21.
77. Østergaard M, Peterfy CG, Bird P, Gandjbakhch F, Glinatsi D, Eshed I, et al. The OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging (MRI) scoring system: Updated recommendations by the OMERACT MRI in arthritis working group. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1706–12.
78. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the

- recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3–15.
79. Dr. Michael Hubert; Prof. Dr. Klaus Krüger. Striktes Schema zur Therapie bei rheumatoider Arthritis. *Rheuma Plus*. 2019;18(3):96–96.
 80. Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Bukhari M, Silman AJ, Symmons DPM, 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.
 81. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä 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.
 82. Van Dongen H, Van Aken J, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HMJ, 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.
 83. Burghardt RD, Kazim MA, Rütter W, Niemeier A, Strahl A. The impact of physical activity on serum levels of inflammatory markers in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Rheumatol Int* 2019;39(5):793–804.
 84. Wevers-De Boer K, Visser K, Heimans L, Roday HK, Molenaar E, Groenendaal JHLM, et al. Extended report: Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9).
 85. Konijn NPC, van Tuyl LHD, Boers M, den Uyl D, ter Wee MM, van der Wijden LKM, et al. Similar efficacy and safety of initial COBRA-light and COBRA therapy in rheumatoid arthritis: 4-year results from the COBRA-light trial. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(9):1586–96.
 86. 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*. 2002;41(8):892–8.
 87. 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 previo. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26–37.
88. Richter A1, Listing J1, Kekow J2, Balzer S3, Remstedt S 4, Zink A1, 5 SA. Biologika in Monotherapie : Behandlungsoption für ältere RA Patienten ? DRFZ-Deutsches Rheuma Forschungszentrum.
 89. PD Dr. med. habil. Thomas Häupl. Projekte, Verbundpartner, Publikationen- ArthroMark 2018.
 90. 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 erythr. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):954–60.
 91. Prevoo MLL, Van’T Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. 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.
 92. Müller-Lutz A, Schleich C, Sewerin P, Gro 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.
 93. Miese F, Kröpil 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.
 94. 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.* 2015;44(4):513–8.
 95. 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.
 96. Bashir A, Gray ML, Hartke J, Burstein D. Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. *Magn Reson Med.* 1999;41(5):857–65.
 97. Miese FR, Ostendorf B, Reichelt DC, Lanzman RS, Mamisch TC, Zilkens C, et al. Knorpelqualität an den Fingergelenken : delayed Gd (DTPA) 2 –

- enhanced MRI of the cartilage (dGEMRIC). System. 2010;873–8.
98. Bashir A, Gray ML, Burstein D. Gd-DTPA2- as a measure of cartilage degradation. *Magn Reson Med*. 1996;36(5):665–73.
 99. Burstein D, Gray M, Mosher T, Dardzinski B. Measures of Molecular Composition and Structure in Osteoarthritis. *Radiol Clin North Am*. 2009;47(4):675–86.
 100. Bee Wah Y, Mohd Razali N. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *J Stat Model Anal*. 2011;2(November):21–33.
 101. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik - Power*. 2013. 169 p.
 102. Sewerin P, Müller-Lutz A, Abrar DB, Odendahl S, Eichner M, Schneider M, et al. Prevention of the progressive biochemical cartilage destruction under methotrexate therapy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(2):179–85.
 103. Espinoza F, Fabre S, Pers YM. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(4):107–18.
 104. Van Nies JAB, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, Van Der Helm-Van Mil AHM. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):861–70.
 105. Van Nies JAB, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, Van Der Helm-Van Mil AHM. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: Does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):806–12.
 106. Raza K. Early rheumatoid arthritis is characterised by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. Vol. 21, *Arthritis Research and Therapy*. BioMed Central Ltd.; 2019.
 107. Raza K, Saber TP, Kvien TK, Tak PP, Gerlag DM. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: Proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1921–3.
 108. Yeo L, Adlard N, Biehl M, Juarez M, Smallie T, Snow M, et al. Expression of chemokines CXCL4 and CXCL7 by synovial macrophages defines an early stage of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):763–71.
 109. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Den Broeder AA, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in

- daily clinical practice: A study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):845–50.
110. Schipper LG, Van Hulst LTC, Grol R, Van Riel PLCM, Hulscher MEJL, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome
 111. Lafeber FPJG, 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.
 112. Gandjbakhch F, Conaghan PG, Ejbjerg B, Haavardsholm EA, Foltz V, Brown AK, et al. Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission: Results from an MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state. *J Rheumatol.* 2011;38(9):2039–44.
 113. Gandjbakhch F, Haavardsholm EA, Conaghan PG, Ejbjerg B, Foltz V, Brown AK, et al. Determining a magnetic resonance imaging inflammatory activity acceptable state without subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: Results from a followup MRI Study of 254 patients in clinical remission or low disease activity. *J Rheumatol.* 2014;41(2):398–406.
 114. 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.* 2014;73(6):1101–6.
 115. McQueen F, Clarke A, McHaffie A, Reeves Q, Williams M, Robinson E, et al. Assessment of cartilage loss at the wrist in rheumatoid arthritis using a new MRI scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1971–5.
 116. Turesson C, Bergström U, Jacobsson LTH, Truedsson L, Berglund G, Saxne T. Increased cartilage turnover and circulating autoantibodies in different subsets before the clinical onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):520–2.
 117. Welsch GH, Mamisch TC, Hughes T, Zilkens C, Quirbach S, Scheffler K, et al. In vivo biochemical 7.0 tesla magnetic resonance: Preliminary results of dGEMRIC, zonal T2, and T2* mapping of articular cartilage. *Invest Radiol.* 2008;43(9):619–26.
 118. Le J, Peng Q, Sperling K. Biochemical magnetic resonance imaging of knee articular cartilage: T1rho and T2 mapping as cartilage degeneration biomarkers. *Ann N Y Acad* 2016;1383(1):34–42.
 119. Årøen A, Brøgger H, Røtterud JH, Sivertsen EA, Engebretsen L, Risberg

- MA. Evaluation of focal cartilage lesions of the knee using MRI T2 mapping and delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage (dGEMRIC) Orthopedics and biomechanics. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):1–7.
120. Stelzeneder D, Kim YJ. Cartilage imaging. *The Adult Hip: Hip Preservation Surgery*. 2014.
 121. Regatte RR, Akella SVS, Borthakur A, Kneeland JB, Reddy R. Proteoglycan depletion-induced changes in transverse relaxation maps of cartilage: Comparison of T2 and T1ρ. *Acad Radiol*. 2002;9(12):1388–94.
 122. Wong CS, Yan CH, Gong NJ, Li T, Chan Q, Chu YC. Imaging biomarker with T1ρ and T2 mappings in osteoarthritis-In vivo human articular cartilage study. *Eur J Radiol*. 2013;82(4):647–50.
 123. Menezes NM, Gray ML, Hartke JR, Burstein D. T2 and T1ρ Articular Cartilage Systems. *Magn Reson Med*. 2004;51(3):503–9.
 124. Haneder S, Konstandin S. Funktionelle MRT 2.0: ²³Na- und CEST-Bildgebung. *Radiologe*. 2016;56(2):159–69.
 125. Trattnig S, Raudner M, Schreiner M, Roemer F, Bohndorf K. Biochemical cartilage imaging—update 2019. *Radiologe*. 2019;59(8):742–9.
 126. Madelin G, Xia D, Brown R, Babb J, Chang G, Krasnokutsky S, et al. Longitudinal study of sodium MRI of articular cartilage in patients with knee osteoarthritis: initial experience with 16-month follow-up. *Eur Radiol*. 2018;28(1):133–42.
 127. Williams A, Shetty SK, Burstein D, Day CS, McKenzie C. Delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) of the first carpometacarpal (1CMC) joint: a feasibility study. *Osteoarthr Cartil*. 2008;16(4):530–2.
 128. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Med (United Kingdom)*. 2014;42(5):231–6.
 129. Zilkens C, Miese F, Herten M, Kurzidem S, Jäger M, König D, et al. Validity of gradient-echo three-dimensional delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of hip joint cartilage: A histologically controlled study. *Eur J Radiol*. 2013;82(2):e81–6.
 130. Vordenbäumen S, Schleich C, Lögters T, Sewerin P, Bleck E, Pauly T, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of metacarpophalangeal joints reflects histological signs of synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):1–5.
 131. Østergaard M, Duer A, Nielsen H, Johansen JS, Narvestad E, Ejlberg BJ, 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.
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.