

Knorpeldarstellung mittels dGEMRIC und T2-Sequenz in der hochauflösenden Magnetresonanztomographie dient als ein neuer Biomarker für die Quantifizierung von Gelenkschäden bei Rheumatoider Arthritis

B. Herz¹, A. Albrecht¹, J. Rech¹, M. Englbrecht¹, G. Welsch², G. Schett¹, S. Finzel¹

¹Medizinische Klinik 3, Rheumatologie und Immunologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland, ²Abteilung für Unfallchirurgie, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

EINFÜHRUNG

- Die dGEMRIC-Sequenz („Gradient-echo-based T1-delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage“) wurde zur Erkennung von vermindertem Proteoglykangehalt im Knorpel entwickelt (**niedrige** dGEMRIC-Werte = weniger Proteoglykangehalt).
- Multi-echo- und spin-echo T2-Mapping wird zur Einschätzung des Wassergehalts und der Kollagenmikrostruktur im Knorpel verwendet (**hohe** T2-Werte = struktureller Knorpelschaden).
- Frühere Studien über Magnetresonanztomographie (MRT) an Kniegelenken konnten einen Zusammenhang zwischen dGEMRIC, bzw. T2-Mapping und frühen Knorpelveränderungen bei Arthrose zeigen. (1)
- Bislang wurden jedoch kaum Studien über den Knorpel der kleinen Fingergelenke bei Rheumatoider Arthritis (RA) durchgeführt.
- Ziel unserer Studie: Besteht ein Zusammenhang zwischen Synovitis, Osteitis und Knochenerosionen im MRT und biochemischen Veränderungen des Knorpels (dGEMRIC, T2) bei RA-Patienten?**

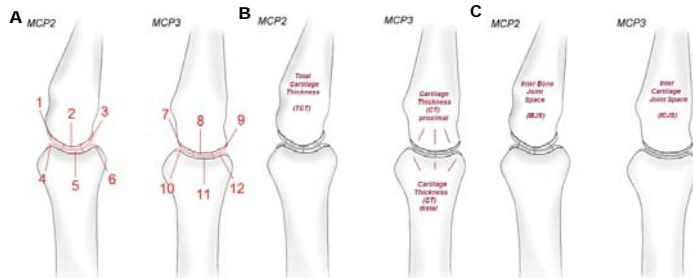


Abb. 1: Verschiedene Maße für Gelenkspaltweite und Knorpeldicke in den MCP-Gelenken 2 u. 3
 A: ROI-Auswertung für T2-Mapping und dGEMRIC.
 B: Total Cartilage Thickness (TCT) und Cartilage Thickness proximal und distal (CT).
 C: Inter Bone Joint Space (IBJS) und Inter Cartilage Joint Space (ICJS).

METHODEN

- 29 RA Patienten wurden in die Studie eingeschlossen; alle erfüllten die neuen ACR/EULAR Kriterien. (2)
- Alle Patienten erhielten einen 3Tesla-MRT Scan des **zweiten and dritten Metacarpophalangeal (MCP)** Gelenks der klinisch dominant betroffenen Hand mit zwei hochauflösenden Oberflächenspulen mit geringem Durchmesser, die extra für die Darstellung des Knorpels im MRT entwickelt wurden (0.26x0.26x105mm Voxel Größe; Verio Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland).
- Messung von T2-mapping und dGEMRIC; Aufzeichnung der T2 und T1 Relaxationszeiten mittels region-of-interest (ROI) Auswertung (Abb. 1A + 2).
- Semiquantitative Erfassung von **Synovitis, Osteitis und Knochenerosionen** mittels **RA MRI scoring (RAMRIS)** System (3) an den MCP-Köpfchen und -Basen.
- Gelenkspaltweite und Knorpeldicke** wurden senkrecht zur Gelenkfläche in allen drei Gelenkregionen ausgemessen (Abb. 1B + C).
- Alle Untersuchungen wurden jeweils in **Triplets von 2 unabhängigen Untersuchern** durchgeführt; einer der Untersucher vermaß alle Gelenke zweimal, um die Intra-observer Reliabilität zu untersuchen.

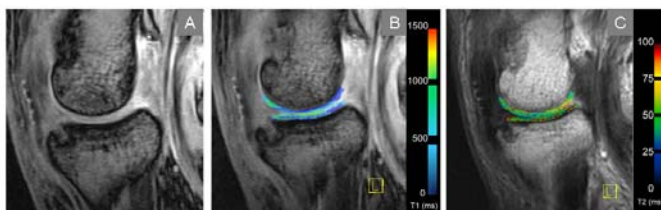


Abbildung 2: MCP-Gelenke 2 in verschiedenen Sequenzen.

- 2A: Morphologisches T1-Bild des MCP2 mit einer Erosion.
- 2B: Entsprechende T1-dGEMRIC-Map.
- 2C: Entsprechende T2-Mapping.

	Intraobserver Reliability	Interobserver Reliability
dGEMRIC	0,48 - 0,86	0,47 - 0,92
T2-Mapping	0,30 - 0,95	0,73 - 0,95

Tabelle 1: Intra- und Interobserver Reliabilität
 Werte für Spearman's Rho für Intra- und Interobserver Reliabilität für dGEMRIC und T2-Mapping. Die Spannweite zeigt den schlechtesten und besten Wert abhängig von der ROI-Analyse der 6 verschiedenen Bereiche, die in dieser Studie untersucht wurden (radiale, mediale, ulnare Bereiche des proximalen und distalen Knorpels).

ERGEBNISSE

- Die Inter- und Intraobserver Reliabilität waren gut (siehe Tabelle 1).
- Für die Korrelationsanalyse wurden Mittelwerte von „inter bone“ und „inter cartilage joint spaces“ (IBJS, ICJS), „total“ (TCT), „distal“ und „proximal cartilage thickness“ (CT prox., CT dist.), RAMRIS-Subscores, und ROIs von dGEMRIC und T2 verwendet (Tabelle 2); Abbildung 1 und 2 zeigen Details der Datenerhebung, Tabelle 3 Daten der Korrelationsanalyse.
- Interessanterweise waren RAMRIS Osteitis und Synovitis mit **dGEMRIC negativ korreliert** ($p=0.029$, $p=-0.41$; $p=0.003$, $p=-0.54$); gleichermaßen zeigten **Osteitis und Synovitis positive Korrelationen** ($p=0.013$, $p=0.46$; $p=0.015$, $p=0.45$) mit T2.
- Im Gegensatz dazu **korrelierten** Knochenerosionen **nicht mit dGEMRIC** (ns) und nur **schwach mit T2** ($p=0.026$, $p=0.41$).
- Alle **Gelenkspalt-**Subanalysen von MCP3 außer ICJS **korrelierten** hauptsächlich in den **medialen** Gelenkregionen **mit dGEMRIC und T2** (TJS $p=0.017$, $p=-0.44$; TCT $p=0.020$, $p=0.43$; CT $p=0.018$, $p=0.44$). Zusätzlich korrelierte ICJS **mit dGEMRIC** MCP2 in der **ulnaren Region** ($p=0.001$, $p=0.59$). Siehe Tabelle 3 für die Details der Korrelationen.

		RAMRIS			dGEMRIC	T2
		Synovitis	Erosion	Osteitis		
MCP2	MCII	0.91	0.18		643.36	38.89
	PB	1.39	0.99	0.28	937.43	35.90
MCP3	MCII		0.35	0.07	631.58	38.57
	PB	1.34	0.14	0.06	949.21	30.80
		TJS	RIS	TCT	CT prox.	CT dist.
MCP2	radial	0.19	0.07	0.12	0.06	0.06
	medial	0.17	0.06	0.12	0.06	0.06
	ulnar	0.18	0.07	0.12	0.06	0.06
MCP3	radial	0.16	0.05	0.11	0.05	0.06
	medial	0.15	0.05	0.10	0.05	0.05
	ulnar	0.16	0.05	0.11	0.05	0.05

Tabelle 2: Mittelwerte
 RAMRIS Synovitis, Erosionen und Osteitis (Einheiten): dGEMRIC und T2 (Millisekunden); jeder Wert eines einzelnen Patienten entspricht dem Mittelwert aus den 3 Messungen in jeweils 3 verschiedenen Bereichen (radial, medial, lateral).
 IBJS, ICJS, TCT, CT prox. und CT dist. sind in cm dargestellt.

SCHLUSSFOLGERUNG

- Knorpelschaden, der sich in der **dGEMRIC bzw. T2-Mapping-Sequenz** zeigt, **korreliert signifikant mit Osteitis und Synovitis**, aber nicht mit Knochenerosionen.
- Die **Gelenkspaltweiten** korrelierten hauptsächlich in der **medialen Region** von MCP3 mit dGEMRIC und T2.
- Unsere Ergebnisse zeigen, dass **dGEMRIC und T2-Mapping** in hochauflösender MRT-Bildgebung **äußerst genau die Erkennung von frühen Veränderungen** bei RA ermöglichen.
- Dennoch werden zusätzliche Studien benötigt, um die Knorpelveränderungen bei RA-Patienten mit physiologischen, altersbedingten Veränderungen im Knorpel gesunder Personen vergleichen.

		dGEMRIC			
		MCP 2 Head	MCP 2 Base	MCP 3 Head	MCP 3 Base
RAMRIS:					
Synovitis	ns	ns	-0.003	ns	ns
Osteitis	ns	ns	ns	ns	-0.029
Erosion	ns	ns	ns	ns	ns
Joint Space:					
Inter Bone Joint Space (IBJS)	0.048 ulnar	ns	0.035 radial	0.040 medial, 0.001 ulnar	
Total Cartilage Thickness (TCT)	ns	ns	0.043 radial, 0.020 medial	0.021 medial, 0.008 ulnar	
Cartilage Thickness (CT)	ns	ns	0.032 radial	0.018 medial	
Inter Cartilage Joint Space (ICJS)	0.007 ulnar	0.001 ulnar	ns	0.009 ulnar	
T2					
RAMRIS:					
Synovitis	ns	ns	ns	0.015	
Osteitis	ns	0.013	0.046	0.046	
Erosion	ns	ns	ns	0.026	
Joint Space:					
Inter Bone Joint Space (IBJS)	ns	ns	-0.017 medial	-0.041 medial	
Total Cartilage Thickness (TCT)	ns	ns	-0.046 medial	ns	
Cartilage Thickness (CT)	-0.031 radial	ns	ns	-0.040 medial	
Inter Cartilage Joint Space (ICJS)	ns	ns	-0.017 medial	-0.029 medial	

Tabelle 3: Dargestellt sind die p-Werte der Korrelationsanalyse von RAMRIS und den Gelenkspaltweiten mit dGEMRIC und T2 in den Metacarpophalangealgelenken II und III. ns = nicht signifikant.

Referenzen:
 1. Apprich S, Welsch GH, Mamisch TC, Szomolanyi P, Mayerhoefer M, Pinker K, Trattnig S. Detections of degenerative cartilage disease: comparison of high-resolution morphological MR and quantitative T2 mapping at 3.0 Tesla. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010;18: 1211-1217
 2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62: 2569-81.
 3. P Conaghan, P Bird, B Ejlert, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 1):111-121. doi: 10.1136/ard.2004.031815