



**UvA-DARE (Digital Academic Repository)**

**Advanced MRI in inflammatory arthritis**

van der Leij, C.

[Link to publication](#)

*Citation for published version (APA):*

van der Leij, C. (2017). Advanced MRI in inflammatory arthritis

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <http://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

## Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de toepassing van geavanceerde beeldnabewerkingsmethoden bij patiënten met ontstekingsziekten van de gewrichten. Het eerste deel beschrijft de eerste stappen in de evaluatie van tijd-intensiteit curve (TIC)-shapeanalyse als een nieuwe beeldnabewerkingstechniek voor dynamische contrast-versterkte magnetische resonantie imaging (DCE-MRI)-scans bij patiënten met ontstekingsziekten van de gewrichten. Het tweede deel bestaat uit verschillende (DCE-) MRI studies die zich richten op de periode voorafgaand aan de eerste tekenen van gewrichtsontsteking (pre-klinische fase) en eerste klinische fase van gewrichtsontsteking (arthritis). Tevens wordt gekeken of deze geavanceerde technieken nuttig kunnen zijn in de vroege differentiatie van ontstekingsziekten van de gewrichten en een voorspelling kunnen doen over het verloop van de ziekte.

### Deel I

Om een indruk te krijgen van de onderscheidende eigenschappen van de TIC-shapeanalyse bij patiënten met ontstekingsziekten van de gewrichten, hebben we deze beeldnabewerkingstechniek toegepast bij 2 uiteinden van een spectrum: gezonde vrijwilligers en zieke patiënten. Mocht deze test falen dan zou de methode waarschijnlijk nooit voldoende onderscheidend vermogen bezitten om verschillende ontstekingsziekten van de gewrichten in een vroeg stadium te kunnen onderscheiden. In **hoofdstuk 2** worden de uitkomsten van DCE-MRI i.c.m. TIC-shapeanalyse bij 5 gezonde vrijwilligers vergeleken met de uitkomsten van 5 patiënten met reumatoïde arthritis (RA). In deze kleine groep zagen we een significant hoger percentage type 4 TIC-shapes in de groep met RA-patiënten. Dit resultaat ondersteunt verder onderzoek naar de mogelijkheid van deze techniek om verschillende ontstekingsziekten van de gewrichten in een vroeg stadium van ziekte te kunnen onderscheiden. We hebben daarnaast aangetoond dat het mogelijk is om met TIC-shapeanalyse heterogeniteit in het synovium te beoordelen, zowel bij patiënten als bij gezonde proefpersonen.

De invoering van een nieuwe nabewerkingstechniek voor DCE-MRI-scans in deze patiëntengroep vraagt om een test van de betrouwbaarheid ten opzichte van de bestaande nabewerkingstechnieken. Een van de eisen van een betrouwbare techniek is de reproduceerbaarheid van de resultaten van de techniek onder verschillende omstandigheden. In **hoofdstuk 3** hebben we de reproduceerbaarheid van DCE-MRI in combinatie met TIC-shapeanalyse vergeleken met 2 andere beeldnabewerkingsmethoden (een kwalitatieve analyse en farmacokinetisch modelleren (PKM)). PKM wordt wereldwijd gezien als de gouden standaard voor DCE-MRI analyse. De vergelijking van uitkomsten werd gedaan binnen een scanner (bij 10 patiënten met vroege arthritis) en tussen 2 verschillende scanners (bij 6 patiënten met vroege arthritis). De resultaten toonden aan dat TIC-shapeanalyse binnen een scanner een

reproduceerbare beeldnabewerkingsmethode is, vergelijkbaar met de kwalitatieve analyse. PKM toonde de laagste reproduceerbaarheid van de drie methoden. Bij de tweede groep patiënten hebben we aangetoond dat wanneer patiënten op 2 verschillende scanners werden gescand, de reproduceerbaarheid van de belangrijkste TIC-shapes (type 2 en 4) beter is dan de reproduceerbaarheid van de kwalitatieve analyse. We hebben de reproduceerbaarheid van PKM bij 2 verschillende scanners niet kunnen meten, maar de reproduceerbaarheid van PKM binnen een scanner was slechter dan de reproduceerbaarheid van TIC-shape analyse bij 2 verschillende scanners.

Het is bekend dat PKM technisch moeilijker uit te voeren is dan TIC-shapeanalyse. Dit verhoogt mogelijk de toepasbaarheid van TIC-shapeanalyse in vergelijking met PKM in de klinische dagelijkse praktijk. Het is echter niet bekend hoe beide technieken zich tot elkaar verhouden. In **hoofdstuk 4** hebben we de resultaten van DCE-MRI i.c.m. PKM en TIC-shapeanalyse van 44 patiënten met verschillende diagnoses met elkaar vergeleken en beide resultaten gerelateerd aan klinische parameters. We hebben aangetoond dat de uitkomsten van beide technieken nauw verwant zijn en dat beide technieken significante correlaties vertonen met verschillende klinische parameters. Vanwege problemen met PKM hebben we 10 patiënten moeten excluderen, terwijl TIC-shapeanalyse mogelijk was bij alle patiënten. Deze bevinding, in combinatie met de waargenomen hogere reproduceerbaarheid van TIC-shapeanalyse (hoofdstuk 3) leidde ons tot de conclusie dat TIC-shapeanalyse de te prefereren werkwijze is voor nabewerking van DCE-MRI scans bij patiënten met inflammatoire gewrichtsaandoeningen.

## Deel II

Er bestaat een hypothese dat bij RA-patiënten het synovium de eerste plaats is waar een ontstekingsreactie in een gewricht ontstaat, terwijl dat de enthesis is bij patiënten met spondylartritis (SpA). In **hoofdstuk 5** hebben we deze hypothese getoetst door, middels een nieuw ontwikkelde scoringsmethode, de locaties en uitbreiding van ontsteking van het synovium en de enthesis in de knie en enkel in een patiëntengroep te in kaart te brengen. Naast MRI werden er ook biopten genomen van het ontstoken synovium. De mate van ontsteking werd gemeten door het vergelijken van de infiltratie van ontstekingscellen in het synovium. De mate van ontsteking van het synovium zoals gezien op MRI werd daarnaast vergeleken met de mate van ontsteking in het biopt. De groep bestond uit 41 patiënten waarvan 28 met ontsteking van de knie en 13 met ontsteking van de enkel. De uiteindelijke diagnose na 2 jaar follow-up was RA bij 20 patiënten, SpA bij 13 patiënten en kristalarthropathie bij 8 patiënten (CA). Er werden geen significante verschillen in het voorkomen van locatie en omvang van enthesitis waargenomen tussen de SpA en RA-groep. De synovitis score bij patiënten in de SpA groep was iets hoger, maar dit verschil was niet significant. Daarnaast werd een

vergelijkbare mate van synovitis waargenomen in de verkregen bipten bij beide patiëntengroepen. Alleen het aantal CD163 macrofagen was significant hoger in de synoviale sublining van de SpA-patiënten. Het aantal van deze macrofagen correleerde positief met de synovitis score. Met deze resultaten werd aangetoond dat ontsteking van de enthesis voorkomt in de vroege fase van gewrichtsontsteking zowel bij patiënten met SpA als RA. De getoetste hypothese werd dus niet bevestigd in onze MRI/histologie studie.

De etiologie van RA is nog steeds onduidelijk. Kenmerken van synoviale ontsteking, zoals cel infiltratie en expressie van cytokines en andere ontstekingsmediatoren, zijn vergelijkbaar bij patiënten met vroege artritis en patiënten met langdurige ziekte. Het wordt derhalve verondersteld dat vroege artritis reeds een chronische vorm van artritis is die mogelijk wordt voorafgegaan door een subklinische fase. In **hoofdstuk 6** hebben we het synovium van 13 personen, zonder klinische tekenen van een artritis maar met een verhoogd risico op het ontwikkelen van RA, onderzocht. Dit verhoogd risico werd veroorzaakt door verhoogde bloedwaarden van antistoffen die specifiek zijn voor deze ziekte (reumafactor (IgM-RF) en/of anticytoplasmatische antistof (ACPA)). Bij deze personen werden histologische bipten genomen van het synovium en daarnaast werd een DCE-MRI (in combinatie met TIC-shapeanalyse) vervaardigd. De histologische bipten werden vergeleken met bipten van 10 personen die een arthroscopie van de knie ondergingen vanwege onverklaarde knie pijn en de DCE-MRI scans werden vergeleken met scans van 6 gezonde vrijwilligers. Tijdens de follow-up ontwikkelden 4 personen klinisch tekenen van een artritis na een mediane periode van 3 maanden. Zowel in de histologische bipten als met de DCE-MRI scans werden geen significante verschillen waargenomen tussen personen met verhoogde RA specifieke antistoffen en de gezonde controles, zelfs niet bij de 4 personen die later een artritis ontwikkelden. Deze uitkomst leidde tot de hypothese dat het preklinische stadium dat voorafgaat aan de ontwikkeling van klinische tekenen van artritis maanden of jaren kan duren en dat er maar een betrekkelijk korte periode is van subklinische ontsteking. Daarnaast is er waarschijnlijk een "second hit (tweede gebeurtenis)", zoals een klein trauma of een virale infectie, vereist om een klinisch beeld van synoviale ontsteking, met pijn en zwelling van de gewrichten, te ontwikkelen.

In **hoofdstuk 7** hebben we de ontsteking van het synovium van 28 patiënten met een recent ontstane ontsteking van de knie onderzocht met DCE-MRI i.c.m. TIC-shapeanalyse. Na 2 jaar follow-up kregen 7 patiënten de diagnose RA en 21 een andere diagnose (niet-RA groep). Een significant hoger percentage type 4 TIC-shapes werd waargenomen bij de groep RA-patiënten in vergelijking met de niet-RA-groep. De overige DCE-MRI parameters toonden geen significante verschillen. Sommige klinische en laboratoriumparameters (zoals het aantal gezwollen en pijnlijke gewrichten, c-reactieve proteïne (CRP) en het percentage ACPA-positieve patiënten) waren hoger in de RA-groep vergeleken met de niet-RA groep. De uitkomsten ondersteunen verder

onderzoek naar de bruikbaarheid van TIC-shapeanalyse bij het helpen van het stellen van de juiste diagnose bij patiënten met een recent ontstane ontsteking van de gewrichten.

DCE-MRI beeldnabewerkingsmethode PKM is een techniek die als resultaat kwantitatieve waardes geeft. Deze waardes zijn een afspiegeling van de aantallen en de doorlaatbaarheid van bloedvaten in het weefsel. Aangezien de vorming van nieuwe bloedvaten een van de kenmerken is van artritis kan deze PKM methode gebruikt worden als maat voor gewrichtsontsteking. In **hoofdstuk 8** hebben we DCE-MRI scans van 54 patiënten met ontsteking van de gewrichten die recent ontstaan was middels deze PKM methode geëvalueerd. Resultaten bij patiënten met verschillende diagnoses en verschillende uitkomst van ziekte werden met elkaar vergeleken en gerelateerd aan klinische parameters en bloedvaten in het synovium. 7 patiënten werden geëxcludeerd vanwege problemen met de PKM-berekening. De resultaten van de analyses werden vergeleken met klinische parameters van alle patiënten en histologische gegevens van 18 patiënten. Na 2 jaar follow-up, werd bij 18 patiënten de diagnose RA gesteld, bij 8 patiënten de diagnose SpA, bij 5 patiënten een andere vorm van artritis en bij 16 patiënten de diagnose niet-geclassificeerde artritis. Significant verschillende waardes van de parameters  $K^{trans}$  en  $K_{ep}$  werden gemeten tussen de verschillende diagnosegroepen, de hoogste waardes werden gemeten in de SpA-patiëntengroep en de laagste waardes in de groep met andere vorm van artritis. Wanneer er werd gekeken naar de ziekte uitkomst (zelflimiterend - aanhoudende, niet-erosieve ziekte - erosieve ziekte) werden er geen significante verschillen gezien. Significante correlaties werden gevonden tussen de drie PKM-parameters ( $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$ ,  $V_e$ ) en de ziekteactiviteitsparameter lokale zwelling en CRP en tussen de PKM-parameter  $V_e$  en de bezinkingssnelheid (BSE). In de biopten werden significante correlaties waargenomen tussen  $K^{trans}$  en  $K_{ep}$  en synoviale expressie van von Willebrandfactor (vWF). De resultaten geven aan dat PKM-parameters gebruikt zouden kunnen worden voor het aantonen en kwantificeren van synovitis. Mogelijk kunnen de PKM parameters dienen als diagnostische biomarkers bij patiënten met een recent ontstane gewrichts-ontsteking.