



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Synovial inflammation in knee osteoarthritis : histological and imaging studies

Lange-Brokaar, B.J.E. de

Citation

Lange-Brokaar, B. J. E. de. (2015, October 27). *Synovial inflammation in knee osteoarthritis : histological and imaging studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/35965>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/35965>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35965> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Badelog de Lange-Brokaar

Title: Synovial inflammation in knee osteoarthritis : histological and imaging studies

Issue Date: 2015-10-27

CHAPTER 10

**NEDERLANDSE SAMENVATTING,
DISCUSSIE & TOEKOMSTPERSPECTIEVEN**

SAMENVATTING

Artrose is een heterogene aandoening die alle gewrichten in het lichaam kan treffen, maar vooral voorkomt in het kniegewricht¹. Het is een progressieve ziekte, die uiteindelijk leidt tot gewrichtsdestructie met als klinische symptomen pijn en functionele beperkingen. Helaas, zijn er voor artrose op dit moment nog geen ziektemodificerende geneesmiddelen. De huidige therapie richt zich dan ook voornamelijk op symptoomverlichting. Aangezien artrose toeneemt met de leeftijd is artrose een groot medisch, sociaal en economisch probleem in onze vergrijzende samenleving.

Alhoewel, knieartrose een zeer veel voorkomende ziekte is, zijn de onderliggende pathofysiologische en pijn mechanismen nog grotendeels onbekend. Daarom is wetenschappelijk onderzoek naar deze onderliggende mechanismen van groot belang. Lange tijd werd artrose beschouwd als een niet inflammatoire ziekte. Recentelijk is echter gebleken dat synoviale ontsteking mogelijk wel een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van artrose²⁻⁷, omdat het kraakbeenschade op de lange termijn voorspelt^{8,9} en het een determinant van pijn is^{10,11}. Echter, welke rol synovitis precies speelt in de pathofysiologie van artrose is nog grotendeels onbekend.

Daarom onderzochten we in dit proefschrift de aard van de synoviale ontsteking in knieartrose en wat de mogelijke bijdrage van synovitis is aan de klinische verschijnselen van de knieartrose. De resultaten gepresenteerd in dit proefschrift geven inzicht in de verschillende aspecten van synoviale ontsteking in knieartrose gericht op het vergroten van onze kennis over de pathofysiologie van artrose die uiteindelijk zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van ziektemodificerende medicijnen voor artrose.

Deel I De aard van de synoviale ontsteking in de knie OA

Als eerste stap in ons onderzoek naar de cellulaire en moleculaire aard van de synoviale ontsteking, hebben we in **hoofdstuk 2** middels een systematische review de huidige kennis ten aanzien van inflammatoire eigenschappen, immuuncellen en hun cytokines in het synovium van artrose patiënten samengevat. Onze hypothese dat al veel kennis direct voorhanden is, werd bevestigd door het feit dat we 100 artikelen vonden over het onderwerp. Uit dit literatuuroverzicht werd duidelijk dat de histologie van de synoviale ontsteking bij artrose vergelijkbaar is met de ontsteking die wordt gezien bij reumatoïde artritis (RA) patiënten. De meest frequent waargenomen celtypen zijn macrofagen, T-cellen en mestcellen, terwijl B-cellen bijna nooit werden gevonden. Bij artrose zijn voornamelijk cytokines gerelateerd aan T-cellen en macrofagen functie beschreven en onderzocht. Echter over hun daadwerkelijke cellulaire oorsprong is weinig bekend. Over het algemeen was de hoeveelheid ontsteking (een afspiegeling van hoeveelheid van de (meeste) infiltrerende immuuncellen) in artrose lager dan in RA weefsels. Het was daarom dan ook opvallend dat er

evenveel of in sommige studies zelf meer mestcellen in het synovium van artrosepatiënten werden gevonden dan in het synovium van RA patiënten.

Gebaseerd op de resultaten van onze review werd eerder wetenschappelijke onderzoeksagenda gemaakt, die als uitgangspunt diende voor de verdere studies beschreven in dit proefschrift:

- Analyse van de immuuncellen en hun activatie in het synovium van knieartrose patiënten en hun relatie tot klinische ziekte kenmerken.
- Een diepgaande analyse van de mestcellen en hun activatie in synovium van knieartrose patiënten in verschillende ziekte stadia en hun relatie met de klinische ziekte kenmerken.
- Onderzoek van synovitis gedurende het ziektebeloop van knie artrose.
- Associatie van synovitis met klinische parameters zoals pijn, structurele schade en progressie.

In **hoofdstuk 3** onderzochten we door middel van FACS-analyse de verschillende immuuncellen in het synovium en in het vetlichaam van Hoffa, een weefsel waarin immuuncellen in overvloed aanwezig zijn, van knieartrose patiënten. We vonden dat macrofagen en T-cellen, gevolgd door mestcellen, de meest voorkomende immuuncellen waren en dat subpopulaties van zowel T-cellen en macrofagen zich in een geactiveerde toestand bevonden. De geobserveerde associatie van CD4 + T-cellen met pijn, geeft mogelijk voor het eerst een cellulaire verklaring voor de al lang bekende associatie tussen synovitis en pijn in knieartrose patiënten.

Aangezien we van **hoofdstuk 2** leerden dat mestcellen een belangrijke rol zouden kunnen spelen in artrose, hebben we, in **hoofdstuk 4**, mestcellen in synovium van knieartrose patiënten onderzocht. De resultaten laten zien dat in het synovium van knieartrose patiënten een significant hoger aantal mestcellen aanwezig is dan in het synovium van RA patiënten, alhoewel er bij RA juist meer ontsteking (H&E kleuring) werd gezien. De gevonden associatie van aantal mestcellen en structurele schade, suggereert dat mestcellen tevens van klinisch belang zijn. Er werd geen associatie van aantal mestcellen met pijn gevonden.

De synovitis scoringsmethode, ontwikkeld door Guermazi et al.¹², maakt het scoren van synovitis door de hele knie op MRI met contrast mogelijk. In **hoofdstuk 5**, hebben we deze scoringsmethode gevalideerd door de synovitis scores op MRI te vergelijken met microscopische (gouden standaard) en macroscopische kenmerken van synoviale inflammatie. Uit onze resultaten concludeerde we dat de synovitis scoringsmethode door Guermazi et al. een makkelijk hanteerbare, valide en niet invasieve methode is om synovitis door de hele knie te beoordelen. Daarom, hebben we deze scoringsmethode gebruikt om

de rol van synovitis in de ziektelast van knieartrose patiënten (**hoofdstuk 6 en 8**) en het verloop van synovitis over de tijd verder te onderzoeken (**hoofdstuk 8**). Bovendien, hadden wij de mogelijkheid om de hoeveelheid ontsteking in het synovium van patiënten met verschillende ziektestadia met elkaar te vergelijken. We toonden aan dat er meer synoviale ontsteking was bij patiënten met een eindstadium van knieartrose dan bij patiënten met een milde tot matige vorm van knieartrose.

Deel II De rol van synovitis in de klinische ziektelast van artrose

Om de rol van synovitis in het ziekteproces van artrose beter te begrijpen, bestudeerden we het verband tussen de aanwezigheid van synoviale ontsteking en de klinische manifestaties van artrose. Vanuit eerder artroseonderzoek was bekend dat synovitis op MRI met contrast niet op alle plekken in de knie evenveel aanwezig is, maar dat er op sommige plekken in de knie meer ontsteking zit dan op andere plekken¹³. Het was echter niet bekend of synovitis op verschillende locaties onafhankelijk van elkaar voorkomen (locaal proces), of dat er patronen waren van synovitis (bepaalde plekken van synovitis in de knie die samengaan). In **hoofdstuk 6**, hebben we gebruik gemaakt van een principal component analyse (PCA) om patronen van synovitis op MRI met contrast aan te tonen. PCA is een statistische methode die groepen of patronen (genoemd componenten) vormt op basis van correlatie die de variabelen met elkaar hebben, zonder dat hierbij gebruik wordt gemaakt van aannames met betrekking tot mogelijke mechanismen of anatomische locatie. We vonden met deze methode drie verschillende patronen (**figuur 1, hoofdstuk 9**). Verder vonden we dat het patroon dat verschillende locaties in de buurt van de patella en de locatie bij de achterste kruisband omvatte met pijn geassocieerd was, terwijl de andere twee patronen niet met pijn associeerde. Dit suggereert dat pijnperceptie locatie specifiek is. Bovendien vonden we in deze cross-sectionele analyse dat dit patroon en ook het patroon dat waarin loose body omringd met synovitis zat, associeerde met structurele schade op een röntgenfoto.

Zoals wij (in de **hoofdstukken 5 en 6**) en eerdere wetenschappelijke onderzoeken hebben aangetoond, zou synovitis een rol kunnen spelen in de structurele schade bij artrose. Echter, eerder onderzoek leert ons ook dat andere met artrose gerelateerde afwijkingen in de knie (te visualiseren op MRI) een relatie hebben met radiografische progressie. Het feit dat al deze kenmerken met elkaar correleren, maakt onderzoek hiernaar lastig. Bovendien, bestaat de knie uit twee gewrichten: het patellofemorale gewricht (PFJ) en het tibiofemorale gewricht (TFJ), die beide verschillende gewichtsdragende eigenschappen hebben. Daarom onderzochten we in **hoofdstuk 7** met behulp van PCA patronen van verschillende weefsel abnormaliteiten op MRI van beide gewrichten. Vervolgens onderzochten we de relatie van deze patronen met radiografische progressie over een periode van 5 jaar. Resultaten suggereerden dat er aan de ene kant een lokale reactie op triggers lijkt te zijn (clustering

van MRI kenmerken op dezelfde anatomische locatie), terwijl er anderzijds ook een niet-locatie specifieke mechanisme lijkt te zijn voor de vorming van osteofyten. Wat betreft radiografische progressie bleken beide gewrichten van invloed op elkaar te zijn en dat niet alleen bestaande structurele schade, maar ook processen die een rol spelen bij het botmetabolisme, zoals beenmerg laesies, leiden tot progressie. Een interessante observatie was dat effusie niet in de patronen voorkwam, hoewel dit waarschijnlijk aan het gebruikte afkappunt te wijten is.

Omdat op een MRI synovitis het betrouwbaarste kan worden gevisualiseerd wanneer er gebruik gemaakt wordt van contrast, hebben we in **hoofdstuk 8** van deze methode gebruik gemaakt om de ontwikkeling van synovitis gedurende het ziektebeloop van artrose (2 jaar) en om het effect van verandering op progressie en pijn te onderzoeken. De resultaten toonden aan dat op groepniveau er geen significante verschillen waren na 2 jaar in de gemiddelde totale synovitis score, alhoewel bij individuele patiënten de synovitis score wel fluctueerde over de tijd. Verergering van synovitis over de tijd was geassocieerd met kraakbeen schade op MRI na 2 jaar. Dit suggereert dat synovitis een mogelijk aangrijpingspunt is voor ziekte modifierende medicatie. Verandering in synovitis over de tijd was niet geassocieerd met veranderingen van pijn, terwijl verergering van kraakbeenschade wel een associatie met pijn toonde. Deze resultaten suggeren dat ofwel synovitis een minder grote rol speelt bij pijnperceptie dan eerder werd gedacht of dat kraakbeenschade fungeert als een mediator in de associatie tussen synovitis en pijn.

ALGEMENE DISCUSSIE

Immuuncellen in artrose

Één van de doelen van dit proefschrift was om te onderzoeken welke immuuncellen, die mogelijk een rol bij de pathofysiologie van artrose kunnen spelen, aanwezig zijn in het ontstoken synovium van artrose patiënten. In **hoofdstuk 3** observeerde we ongeveer dezelfde soort immuuncellen als eerdere studies, zoals beschreven in onze systematische review (**hoofdstuk 2**). Opvallend was dat we zagen dat verschillende immuuncellen geactiveerd waren in het ontstoken synovium: T-cellen in **hoofdstuk 3**, maar ook macrofagen en mestcellen in de **hoofdstukken 3 en 4**. Hun geactiveerde staat suggereert dat deze immuuncellen mogelijk een actieve rol spelen in het artrose ziekteproces.

Uit de resultaten uit **hoofdstuk 3** blijkt dat T-cellen bij afwezigheid van verdere stimulatie tot activatie, voornamelijk IL-6 en IL-4 produceren (ex vivo). Dit suggereert dat deze cellen mogelijk al eerder (in vivo) werden geactiveerd. Wat de precieze rol van deze subset van T-cellen in de progressie van artrose is, moet nog worden onderzocht.

Het is intrigerend dat T-cellen wanneer ze verder worden gestimuleerd (ex vivo) ook een aantal andere cytokines (zoals IFN γ en TNF α) kunnen produceren. Dit suggereert dat alhoewel er wel IFN γ producerende T-cellen aanwezig zijn in het ontstoken synovium, ze niet in vivo worden geactiveerd. Dit zou betekenen dat andere cellen dan IFN γ producerende T-cellen verantwoordelijk zouden zijn voor de productie van IFN γ in artrose. Deze observatie geeft een mogelijke verklaring voor het feit dat in eerdere onderzoeken IFN γ (met behulp van immunohistochemie) niet kon worden gedetecteerd in CD3-positieve cellen in synovium van artrose patiënten^{14,15}.

Ondanks dat macrofagen de meest voorkomende soort immuuncellen zijn in artrose (**hoofdstuk 2 en 3**), blijft hun rol in artrose nog grotendeels onduidelijk. Daarom onderzochten we (als eerste) in **hoofdstuk 3** de verschillende subsets van geactiveerde macrofagen ((M1) “klassiek geactiveerd” en “alternatief geactiveerd” (M2)) in het synovium van artrose patiënten. We vonden dat uit het synovium geïsoleerde macrofagen voornamelijk M1 cytokines en zeer weinig M2 cytokines produceren, wat op een overwegend pro-inflammatoire respons duidt. Bovendien geeft het feit dat de macrofagen deze cytokinen produceren zonder dat zij werden gestimuleerd tot activatie, aan dat deze cellen mogelijk al een geactiveerde toestand hadden in het synovium. Toekomstige studies naar de lokalisatie van deze geactiveerde cellen en onderzoek naar hun mogelijke associaties met klinische ziektekenmerken, zal meer inzicht bieden in de activatie mechanismen van deze cellen en hun potentiële betrokkenheid bij de pathogenese van artrose.

In **hoofdstuk 4** observeerde we degranulatie van mestcellen, hetgeen activatie van de mestcellen in synovium betekend. Slecht een klein percentage van de mestcellen was gedegranuleerd en dit percentage verschilde niet tussen patiënten met verschillende ziektestadia van artrose, noch tussen verschillende ziektebeelden (artrose en RA). Alhoewel degranulatie geen rol leek te spelen bij pijn of radiografische schade, was het aantal mestcellen wel geassocieerd met structurele schade. Deze observatie suggereert dat mechanismen anders dan degranulatie van belang zijn in artrose.

Verschillende observaties uit dit proefschrift suggereren dat verschillende synoviale immuuncellen van klinisch belang in artrose kunnen zijn; zo kunnen T-cellen mogelijk van belang zijn bij pijnperceptie (**hoofdstuk 3**) en lijken mestcellen een rol te spelen bij structurele schade (**hoofdstuk 4**). Echter, aangezien het aantal onderzochte patiënten in onze studies klein was, zullen deze bevindingen gerepliceerd moeten worden in grotere cohorten. Bovendien blijft het op dit moment nog onduidelijk welke immuuncellen zorgen voor kraakbeen destructie, is het momenteel nog onduidelijk welke cellen infiltreren of geactiveerd worden in de vroege stadia van artrose en hoe deze immuuncellen zich gedragen gedurende het ziekteverloop.

Ontsteking in de knieartrose is niet alleen kwantitatief, maar ook kwalitatief verschillend van RA

In **hoofdstukken 2 en 6**, werden de verschillen in de aard van synoviale ontsteking tussen artrose en RA patiënten onderzocht. Lange tijd werd aangenomen dat ondanks dat de mate van synoviale inflammatie beduidend minder ernstig is bij artrosepatiënten in vergelijking met RA patiënten, de aard van ontsteking (bijvoorbeeld de verhoudingen van immuuncellen in het weefsel) hetzelfde was. RA is echter een systemische auto-immuunziekte met ernstige gewrichtsontsteking met gewrichtsschade tot gevolg, terwijl artrose niet als een auto-immune ziekte wordt beschouwd. Het lijkt daarom uitermate onwaarschijnlijk dat de aard van synoviale inflammatie van deze twee verschillende ziektes wel precies hetzelfde is. Onze hypothese op voorhand was dan ook dat de aard van synoviale ontsteking in artrose niet alleen kwantitatief, maar ook kwalitatief verschilt van de ontsteking gezien bij RA patiënten. De resultaten uit dit proefschrift bevestigen deze hypothese aangezien B-cellen vrijwel afwezig zijn bij artrose (**hoofdstuk 2 en 3**) en aangezien het aantal mestcellen hetzelfde (**hoofdstuk 2**) of zelfs hoger (**hoofdstuk 2 en 4**) is in de synoviale weefsels van OA patiënten vergeleken met synoviale weefsels van RA patiënten. Een andere observatie die de hypothese ondersteund is dat synovitis op MRI met contrast bij artrose een heterogeen aspect heeft¹³ en dat er patronen van synovitis worden gevormd (**hoofdstuk 4**). Deze observaties op MRI suggereren dat synovitis bij knieartrose vooral lokaal voorkomt in tegenstelling tot de gegeneraliseerde ontsteking van de knie op basis van een systemische reactie die wordt waargenomen bij RA patiënten (persoonlijke waarneming). Echter, aangezien er nog geen valide scoringsmethode voor het scoren van synovitis op MRI met contrast voor de knie in RA patiënten is, blijft dit een persoonlijke observatie en moet toekomstig onderzoek uitwijzen of er inderdaad sprake is van homogene synovitis bij RA patiënten. Op basis van het vrijwel afwezig zijn van B-cellen, het hoger aantal mestcellen en het lokale karakter van synovitis bij artrose, zouden we kunnen speculeren dat er bij artrose spraken is van een overwegend aspecifieke immuunrespons, terwijl er bij patiënten met RA spraken is van een overwegend adaptieve immuunrespons.

Mestcellen bij artrose en andere ziekten

Van mestcellen wordt gedacht dat ze een belangrijke rol in de pathofysiologie van RA spelen. In RA staan mestcellen bekend om hun destructieve effecten op het kniegewricht doormiddel van cytokine en chemokine release, direct cel tot cel contact of door hun tryptase afgifte (degranulatie)¹⁶. De rol van mestcellen in artrose is echter nog grotendeels onbekend aangezien slechts een handvol studies mestcellen in het synovium van artrosepatiënten heeft onderzocht (**hoofdstuk 2**). Dit proefschrift toont dat mestcellen van belang kunnen zijn bij artrose door aan te tonen dat er evenveel (**hoofdstuk 2**) of soms meer mestcellen (**hoofdstuk 2 en 4**) gezien worden bij artrose dan in het synovium van

RA patiënten (**hoofdstuk 2 en 4**) en door aan te tonen dat mestcellen associëren met structurele schade (**hoofdstuk 4**). Opvallend is dat onze observaties uit **hoofdstuk 4** een grote gelijkenis hebben met de resultaten van een recente studie, die het aantal mestcellen in het synovium van patiënten met spondylarthropathy (SpA) patiënten vergeleek met die van RA patiënten. Deze studie beschreef een hoger aantal mestcellen in het synovium van SpA patiënten dan in het synovium van RA patiënten, ondanks dat er minder ontsteking bij SpA patiënten werd gezien¹⁷. Alhoewel er wordt verondersteld dat er verschillen zijn tussen de inflammatie gezien bij SpA en artrose patiënten, zijn er ook een aantal gelijkenissen. Zo worden bij SpA bijvoorbeeld ook botuitstulpingen (syndesmofyten) waargenomen, die vergelijkbaar (alhoewel niet geheel in overeenstemming met) zijn met de osteofyten bij artrose. Bij patiënten met SpA is sulfasalazine het enige ziektemodificerende medicijn met bewezen werkzaamheid. Van sulfasalazine is aangetoond dat het zowel de TNF α secretie als de degranulatie van mestcellen remt^{18,19}. Opvallend is dat een recente experimentele studie aantoonde dat sulfasalazine ook beschermend werkt op chondrocyten, welke van belang zijn bij artrose²⁰. Daarom zouden medicijnen die zich richten op de remming van mestcellen (bijvoorbeeld via sulfasalazine) mogelijk een gunstig effect kunnen hebben bij artrose patiënten. Echter is het eerst van belang om meer wetenschappelijk onderzoek te verrichten gericht op het ophelderen van de precieze rol van mestcellen in het artrose proces.

De rol van beeldvorming in knieartrose

- MR afwijkingen in knieartrose

Tegenwoordig weten we dat artrose niet alleen maar een ziekte van het kraakbeen en het bot is, maar dat ook andere structuren in de knie een rol spelen. Daarom wordt er, om de onderliggende processen die van belang kunnen zijn in de pathofysiologie van knieartrose in beeld te krijgen, bij wetenschappelijk onderzoek naar artrose steeds vaker gebruik gemaakt van MRI. Echter bij de interpretatie van de afwijkingen op MRI rijst de vraag of MRI misschien niet te gevoelig is in het detecteren van afwijkingen en of de op MRI geobserveerde afwijkingen wel klinisch relevant zijn. Zo werd recentelijk in een groot populatieonderzoek gevonden dat 89% van de patiënten boven de 50 zonder radiografische artrose (KL 0) afwijkingen samenhangend met artrose op de MRI hadden. Deze afwijkingen werden niet alleen gezien bij de patiënten met pijnlijke knieën (91%) maar ook bij de patiënten zonder pijnlijke knieën (88%)²¹.

- Synovitis en gebruik van contrast bij artrose

Dat het gebruik van contrast van essentieel belang is bij het onderscheiden van synovitis van effusie op MRI is algemeen bekend^{11,13,22,23} en wordt geïllustreerd in figuur 2 van hoofdstuk 9 waar we zien dat synovitis uitermate lastig te beoordelen is wanneer er geen contrast wordt gebruikt. Daarom hebben we bij het merendeel van de studies beschreven in dit proefschrift

contrast gebruikt. Er kleven wel een aantal nadelen aan het gebruik van contrast zoals het gevaar op complicaties bij gebruik van contrast (voornamelijk gerelateerd aan de nieren) en de bijkomende kosten. Dit is de reden waarom contrast eerder niet op grote schaal werd gebruikt in artrose cohorten ²⁴. Echter het contrastmiddel dat wij gebruikten bij de studies beschreven in dit proefschrift zijn (Gd-DOTA (Dotarem, Guerbet)) is relatief veilig en kent weinig bijwerkingen, waardoor wij de mogelijkheid hadden om uitgebreid onderzoek naar synovitis te doen.

Synovitis in het artrose ziektebeloop

Slechts een aantal studies hebben synoviale ontsteking in het synovium van patiënten met verschillende artrose ziektestadia vergeleken en hun resultaten zijn tegenstrijdig; zo vonden sommige studies (en wij ook in **hoofdstuk 5**) dat synoviale ontsteking en cytokine-expressie meer uitgesproken was bij patiënten met een laat stadium, die in aanmerking kwamen voor een knieervangende operatie^{3,25,26}, sommige beweerden het tegenovergestelde^{6,27} en weer anderen konden geen verschil vinden²⁸. Echter om volledig de rol van synovitis in het ziekteverloop van artrose te kunnen begrijpen, is het van belang om te weten of synovitis voorafgaat aan de structure afwijkingen bij artrose of dat synovitis een reactie is dat wordt veroorzaakt door het artrose proces. Toekomstig onderzoek naar de immuuncellen in de verschillende ziektestadia van artrose zou hierbij van toegevoegde waarde kunnen zijn, aangezien hiermee duidelijk zou worden welke immuuncellen het synovium in een vroeg stadium van de ziekte infiltreren en in welk stadium van de ziekte ze worden geactiveerd. Synovitis in de knie gezien bij artrose patiënten is geen homogeen proces, maar treft sommige anatomische locaties frequenter dan andere anatomische locaties (**hoofdstuk 6**). Dit suggereert dat synovitis bij artrose een reactie is op locale triggers en geen gegeneraliseerde ontstekingsreactie betreft. Mogelijke locale triggers zouden kraakbeen afbraakproducten, trauma van verschillende structuren in de knie of vergrote belasting van de knie kunnen zijn.

In dit proefschrift vonden we dat synovitis het meest ernstig was in het eindstadium van knieartrose zowel als we keken naar histologische ontsteking in bipten als wanneer we synovitis observeerde op MRI met contrast (**hoofdstuk 5**, **hoofdstuk 6**). Echter, wanneer we het synovitis beloop over 2 jaar onderzochten, vonden we dat synovitis over de tijd fluctueerde en niet geleidelijk aan toeneemt over de tijd (**hoofdstuk 8**). Deze resultaten suggereren dat de mate van ontsteking niet lineair stijgende lijn volgt, maar vaker aanwezig is bij patiënten met een eindstadium van artrose. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat synovitis een procesmarker is, die werkt als een katalysator in het artrose proces in plaats van dat het de oorzaak is van structurele schade. Dit is in tegenstelling met eerdere literatuur die suggereert dat synovitis vooraf gaat aan kraakbeenschade⁶. Het verschil met onze bevindingen kan deels verklaard worden door het feit dat er geen consensus is over de definitie van vroege artrose.

De rol van synovitis in structurele schade bij artrose

Een belangrijk aandachtspunt in het wetenschappelijk artroseonderzoek is het ontstaan en de progressie van structurele schade. Daarom hebben we in dit proefschrift extra aandacht besteed aan de relatie tussen synovitis en radiologische schade in cross-sectionele analyse (**hoofdstuk 4-6**) en aan de relatie tussen synovitis en structurele artrose progressie in longitudinaal onderzoek (**hoofdstuk 7 en 8**). Zoals we leerden van **hoofdstuk 5 en 6**, is synovitis geassocieerd met radiografische schade, alhoewel effusie / synovitis van minder groot belang leek te zijn bij radiografische progressie als we ook rekening hielden met andere afwijkingen in de knie middels een PCA (**hoofdstuk 7**). Het ontbreken van een relatie tussen effusie / synovitis en radiografische progressie in **hoofdstuk 7** kan deels verklaard worden door het feit dat hier geen contrast werd gebruikt en deels doordat synovitis/effusie wel onderdeel was van de componenten die werden geassocieerd met progressie, maar net niet de waarde van het afkap punt haalde. Een interessante observatie was dat we in **hoofdstuk 8** vonden dat verergering van synovitis over de tijd geassocieerd was met verergering van kraakbeenschade over de tijd. Het blijft echter nog steeds onbekend of synovitis hierin fungeert als een versterker van het artrose proces of vooraf gaat aan structurele schade. De resultaten in dit proefschrift suggereren wel dat synovitis een onderdeel is van de pathofysiologische mechanismen dat leidt tot structurele schade in knieartrose en dat synovitis daarom een aangrijpingspunt kan zijn voor ziekte-modificerende medicatie in de toekomst.

Malalignment van de knie in knieartrose

Malalignment van de knie (bijvoorbeeld varus of valgus deformiteit) wordt frequent als oorzaak van verschillende knieartrose processen gesuggereerd. De in dit proefschrift gevonden associatie van verschillende patronen van MR afwijkingen met radiografische progressie in **hoofdstuk 7** kunnen deels verklaard worden door varus deformiteit, die frequent bij artrose voorkomt. Van bestaande varus deformatie is aangetoond dat het een risicofactor is voor de ontwikkeling van BMLs in de mediale tibiofemorale gewricht²⁹⁻³¹ en leidt tot artrose progressie in het mediale compartiment van het tibiofemorale gewricht^{31,32}. Verder zorgt een varus deformatie voor een toename van de Q-hoek van de patella. Deze toename resulteert in een mediaal werkende kracht en verhoogde belasting op het mediale compartiment van de patella met als uiteindelijk resultaat progressie van structurele schade in het patellofemoraal gewricht³³⁻³⁵. Van een bestaande valgus deformatie is aangetoond dat het een risicofactor is voor de ontwikkeling en progressie artrose in het laterale compartiment van het tibiofemorale gewricht³⁶. Concluderend lijkt malalignment derhalve van belang te zijn bij het begrijpen van de relatie tussen verschillende gewrichten in de knie (tibiofemoraal gewricht en patellofemoraal gewricht) en het begrijpen van progressie in knieartrose. Het lijkt denkbaar dat malalignment de belasting in de knie verandert wat

leidt tot progressie van structurele schade en/of toename van synovitis, wat mogelijk de gevonden patronen in **hoofdstuk 6** verklaard.

Synovitis als determinant van pijn

Eerdere literatuur suggereert dat synovitis een belangrijke determinant van pijn is. Daarom is een groot deel van dit proefschrift gericht op het onderzoeken van de associatie tussen pijn en synovitis (**hoofdstuk 3-6 en hoofdstuk 8**). Een interessante bevinding was dat synovitis bij de patella meer subjectieve pijn gaf dan synovitis op andere locaties (**hoofdstuk 6**). Uit eerdere studies naar de innervatie en pijnsensatie van de knie bleek dat het gebied van de patella rijkelijk is geïnnerveerd en anterieur synoviaal weefsel in de nabijheid van de patella zeer gevoelig is voor pijn stimulatie^{37,38}. Deze bevindingen suggereren een locatiespecifieke rol van synovitis op subjectieve pijnbeleving en hiermee ook mogelijk een rol voor lokale behandeling van synovitis en pijn.

Alhoewel wij in dit proefschrift associaties van synovitis met pijn vonden (**hoofdstuk 3, 5 en 6**), waren de effect-sizes over het algemeen niet erg hoog. Verder vonden we in **hoofdstuk 8** dat verandering van synovitis alleen geassocieerd was met verandering van de pijn in het niet-gecorrigeerde model, terwijl kraakbeen achteruitgang wel was geassocieerd met een verandering in pijn. Dit laatste zou eventueel verklaard kunnen worden door het feit dat kraakbeen achteruitgang een mediator is in de associatie van synovitis met pijn. Concluderend, lijkt synovitis bij te dragen, maar niet de enige factor te zijn in het onderliggende biologische mechanisme van pijnbeleving in knieartrose patiënten. Een andere verklaring voor de lage effect-sizes ligt in het feit dat subjectieve pijn en in het bijzonder chronische pijn niet alleen wordt bepaald door biologische processen, maar wordt ook door psychologische en sociale processen, die allen tezamen een biopsychosociaal pijnmodel vormen³⁹⁻⁴¹.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

We begonnen dit proefschrift in **hoofdstuk 2** met een onderzoeksagenda voor het onderzoeken van synovitis. We sluiten dit proefschrift af met een suggestie voor een nieuwe onderzoeksagenda voor toekomstig onderzoek gericht op het aanvullen van de bestaande lacunes in de huidige kennis over de rol die synovitis speelt bij knieartrose, die uiteindelijke zullen leiden tot de ontwikkeling van ziektemodificerende medicatie.

- Consensus over de definitie van ziektestadia bij artrose

Om betrouwbaar te kunnen onderzoeken of synovitis voorafgaat aan knieartrose of dat synovitis een procesmarker is van het ziekteproces, is het noodzakelijk om een eenduidige definitie van artrose te hebben. Het bereiken van een consensus over de definitie van verschillende ziektestadia bij knieartrose is hierbij van groot belang, zodat toekomstige

wetenschappelijke resultaten beter kunnen worden vergeleken. Op dit moment wordt er hard gewerkt om een consensus voor de definitie van “vroeg artrose” te bereiken.

- Inzicht in de evolutie van synovitis gedurende het artrose ziektebeloop

Om de rol van ontsteking in het ziekteverloop van artrose beter te begrijpen, zijn meer longitudinale gegevens van meer patiënten over langere tijd noodzakelijk. Bovendien, zou het interessant zijn om de immuuncellen in synoviale biopten van dezelfde patiënten op verschillende tijdstippen in het artrose ziektebeloop te onderzoeken. Dit zou inzicht geven in de immuuncel infiltratie en hun activatiepatroon gedurende de ziekte, wat kan leiden tot een beter begrip van de cellulaire mechanismen die betrokken zijn bij ziekteprogressie.

- Verder onderzoek naar de rol van CD4 + T-cellen pijn

In **hoofdstuk 3** vonden we een mogelijke associatie van CD4 + T-cellen met pijn. Daarom zou het om de rol van T-cellen in pijnperceptie verder te onderzoeken, interessant zijn om te onderzoeken of de T-cellen zich ophopen in de nabijheid van de zenuwuiteinden. Aangezien we ook vonden dat histologische synoviale ontsteking samenhangt met ontsteking gezien op MRI (**hoofdstuk 5**), zou het tevens interessant zijn om te zien of de T-cellen zich vooral ophopen op de anatomische plaatsen die het patroon vormen dat in **hoofdstuk 6** geassocieerd is met pijn.

- Verder onderzoek naar de rol van mestcellen als mogelijk aangrijpingspunt voor therapie bij artrose

De in dit proefschrift gepresenteerde data suggereren een rol voor mestcellen in het artrose ziekteproces. Toekomstig onderzoek zou zich kunnen richten op een betere karakterisering van mestcellen bij artrosepatiënten, bijvoorbeeld door middel van een grootschalige mRNA sequentie. Dit zou namelijk meer inzicht kunnen bieden in de mogelijke effector moleculen die mestcellen tot expressie brengen en in de mogelijke activatie mechanismen van mestcellen in artrose. Verder onderzoek naar de oplosbare mediators die worden uitgescheiden door geactiveerde mestcellen en hun effect op het bot en kraakbeen, kan bijdragen aan ons begrip van de rol van mestcellen in de pathogenese van knieartrose. Ten slotte moet het gebruik van ziektemodificerende medicatie die zich richt op mestcellen verder worden onderzocht in preklinische en klinische artrosetudies.

- Synovitis op MRI met contrast bij andere inflammatoire ziekten

Alhoewel synovitis op MRI met contrast goed overeen komt met de histologische ontsteking bij knieartrose patiënten, is het nog niet bekend of MRI van contrast van toepassing zou kunnen zijn bij de differentiële diagnostiek van inflammatoire ziekten in de klinische praktijk. Daarom zou het interessant zijn om te zien of het synovitis scoresysteem door Guermazi et al. zou kunnen worden toegepast in RA of andere inflammatoire ziekten.

- Alternatieven voor de visualisatie van synovitis

Alhoewel MRI met contrast een niet-invasieve methode is waarmee we synovitis in geMstoan studie hebben onderzocht, kon een deel van de patiënten geen MRI ondergaan in

verband met contra-indicaties voor de MRI. Aangezien artrose meer voorkomt naarmate de leeftijd vordert is de kans op het bestaan van contra-indicaties in deze populatie groter dan in andere gewrichtsziekten zoals RA of SpA. Daarom is het van belang om ook andere niet-invasieve methoden te onderzoeken die synovitis betrouwbaar zichtbaar kunnen maken. Een veelbelovend alternatief is echografie van de knie. Echo onderzoek kan niet alleen synovitis in beeld brengen, maar heeft ook de mogelijkheid om andere afwijkingen zoals osteofyten en kraakbeenschade in meerdere vlakken in beeld te brengen. Pas onlangs werd er een echo scoringsmethode ontwikkeld, die goed overeenkwam met de artroseafwijkingen die op een röntgenfoto werden gezien⁴². Het zou interessant zijn om te zien hoe goed deze echoscore associeert met artroseafwijkingen op MRI en dan met name hoe synovitis op de echo associeert met synovitis op MRI met contrast. Als de echo een valide alternatief blijkt te zijn voor MRI met contrast zal dit een mogelijkheid bieden voor ervaren echografisten om synovitis in de klinische praktijk synovitis te vervolgen.

- Beter inzicht in de rol van biomechanica bij knieartrose

Biomechanica lijkt vooral in de knie van belang te zijn bij de ontwikkeling van structurele schade en geeft een verklaring voor het feit dat structurele schade in de verschillende gewrichten in de knie (het tibiofemorale gewricht en het patellofemorale gewricht) zijn gerelateerd. Onderzoek van de associatie van patronen van MRI afwijkingen met malalignment van de knie, kan hierin meer inzicht geven. Bovendien zou varus of valgus deformiteit mogelijk ook de gevonden patronen van synovitis kunnen verklaren. Verder onderzoek naar de rol biomechanica bij het ontstaan van structurele afwijkingen en synovitis zou dus interessant zijn.

REFERENCES

- 1 Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377:2115-26.
- 2 Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2006;354:841-8.
- 3 Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Champigneulle J, Rat AC, Toussaint F, Pinzano-Watrin A et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. *Arthritis Rheum* 2005;52:3492-501.
- 4 Loeuille D, Rat AC, Goebel JC, Champigneulle J, Blum A, Netter P et al. Magnetic resonance imaging in osteoarthritis: which method best reflects synovial membrane inflammation? Correlations with clinical, macroscopic and microscopic features. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1186-92.
- 5 Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:516-23.
- 6 Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1263-7.
- 7 Sellam J and Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:625-35.
- 8 Roemer FW, Guermazi A, Felson DT, Niu J, Nevitt MC, Crema MD et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1804-9.
- 9 Roemer FW, Zhang Y, Niu J, Lynch JA, Crema MD, Marra MD et al. Tibiofemoral joint osteoarthritis: risk factors for MR-depicted fast cartilage loss over a 30-month period in the multicenter osteoarthritis study. *Radiology* 2009;252:772-80.
- 10 Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I, Huizinga TW, Kloppenburg M. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2011;70:60-7.
- 11 Baker K, Grainger A, Niu J, Clancy M, Guermazi A, Crema M et al. Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1779-83.
- 12 Guermazi A, Roemer FW, Hayashi D, Crema MD, Niu J, Zhang Y et al. Assessment of synovitis with contrast-enhanced MRI using a whole-joint semiquantitative scoring system in people with, or at high risk of, knee osteoarthritis: the MOST study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:805-11.
- 13 Roemer FW, Kassim JM, Guermazi A, Thomas M, Kiran A, Keen R et al. Anatomical distribution of synovitis in knee osteoarthritis and its association with joint effusion assessed on non-enhanced and contrast-enhanced MRI. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1269-74.
- 14 Steiner G, Tohidast-Akrad M, Witzmann G, Vesely M, Studnicka-Benke A, Gal A et al. Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:202-13.
- 15 Fonseca JE, Edwards JCW, Blades S, Goulding NJ. Macrophage subpopulations in rheumatoid synovium: Reduced CD163 expression in CD4+ T lymphocyte-rich microenvironments. *Arthritis and rheumatism* 2002;46:1210-6.
- 16 Frenzel L and Hermine O. Mast cells and inflammation. *Joint Bone Spine* 2013;80:141-5.
- 17 Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, van de Sande M, Tak PP, Canete JD et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:99-109.
- 18 Barrett KE, Tashof TL, Metcalfe DD. Inhibition of IgE-mediated mast cell degranulation by sulphasalazine. *Eur J Pharmacol* 1985;107:279-81.
- 19 Bissonnette EY, Enciso JA, Befus AD. Inhibitory effects of sulfasalazine and its metabolites on histamine release and TNF-alpha production by mast cells. *J Immunol* 1996;156:218-23.
- 20 Lakey RL and Cawston TE. Sulfasalazine blocks the release of proteoglycan and collagen from cytokine stimulated cartilage and down-regulates metalloproteinases. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1208-12.
- 21 Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ* 2012;345:e5339.

- 22 Roemer FW, Guermazi A, Zhang Y, Yang M, Hunter DJ, Crema MD et al. Hoffa's Fat Pad: Evaluation on Unenhanced MR Images as a Measure of Patellofemoral Synovitis in Osteoarthritis. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1696-700.
- 23 Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Osteoarthritis year 2011 in review: imaging in OA—a radiologists' perspective. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:207-14.
- 24 Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris ST et al. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007;245:168-75.
- 25 Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:365-71.
- 26 Myers SL, Brandt KD, Ehlich JW, Braunstein EM, Shelbourne KD, Heck DA et al. Synovial inflammation in patients with early osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1990;17:1662-9.
- 27 Ning L, Ishijima M, Kaneko H, Kurihara H, Arikawa-Hirasawa E, Kubota M et al. Correlations between both the expression levels of inflammatory mediators and growth factor in medial perimeniscal synovial tissue and the severity of medial knee osteoarthritis. *Int Orthop* 2010;
- 28 Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:516-23.
- 29 Segal NA, Kern AM, Anderson DD, Niu J, Lynch J, Guermazi A et al. Elevated tibiofemoral articular contact stress predicts risk for bone marrow lesions and cartilage damage at 30 months. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1120-6.
- 30 Hayashi D, Englund M, Roemer FW, Niu J, Sharma L, Felson DT et al. Knee malalignment is associated with an increased risk for incident and enlarging bone marrow lesions in the more loaded compartments: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1227-33.
- 31 Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, Felson D, Guermazi A, Roemer F et al. The role of varus and valgus alignment in the initial development of knee cartilage damage by MRI: the MOST study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:235-40.
- 32 Walker EA, Davis D, Mosher TJ. Rapidly progressive osteoarthritis: biomechanical considerations. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2011;19:283-94.
- 33 Huberti HH and Hayes WC. Patellofemoral contact pressures. The influence of q-angle and tendofemoral contact. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:715-24.
- 34 Elahi S, Cahue S, Felson DT, Engelman L, Sharma L. The association between varus-valgus alignment and patellofemoral osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1874-80.
- 35 Cahue S, Dunlop D, Hayes K, Song J, Torres L, Sharma L. Varus-valgus alignment in the progression of patellofemoral osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2184-90.
- 36 Felson DT, Niu J, Gross KD, Englund M, Sharma L, Cooke TD et al. Valgus malalignment is a risk factor for lateral knee osteoarthritis incidence and progression: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:355-62.
- 37 Dye SF, Vaupel GL, Dye CC. Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia. *Am J Sports Med* 1998;26:773-7.
- 38 Buma P. Innervation of the patella. An immunohistochemical study in mice. *Acta Orthop Scand* 1994;65:80-6.
- 39 Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull* 2007;133:581-624.
- 40 Colloca L and Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 2006;124:126-33.
- 41 Wager TD. Expectations and anxiety as mediators of placebo effects in pain. *Pain* 2005;115:225-6.
- 42 Riecke BF, Christensen R, Torp-Pedersen S, Boesen M, Gudbergesen H, Bliddal H. An ultrasound score for knee osteoarthritis: a cross-sectional validation study. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:1675-91.