

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

# APPENDIX

**ARTROSEGROEP REUMATOLOGIE VALT IN DE PRIJZEN**

**PUBLICATIELIJST**

**CURRICULUM VITAE**

**DANKWOORD**



## **ATROSEGROEP REUMATOLOGIE VALT IN DE PRIJZEN**

de Lange-Brokaar BJE

Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie. 2013 (4), 45-47

Drs. Badelog de Lange-Brokaar kreeg in juni 2013 in Madrid een EULAR Abstract Award in Clinical Science uitgereikt, voor haar abstract: Different patterns of synovitis present in osteoarthritis patients associate differentially with pain. Dit is al de tweede keer dit jaar dat zij in de prijzen viel, want in april kreeg zij voor haar werk naar synoviitis bij artrose de Young Investigators Award in Philadelphia, Verenigde Staten op het jaarlijkse Osteoarthritis Research International congres (figuur 1).



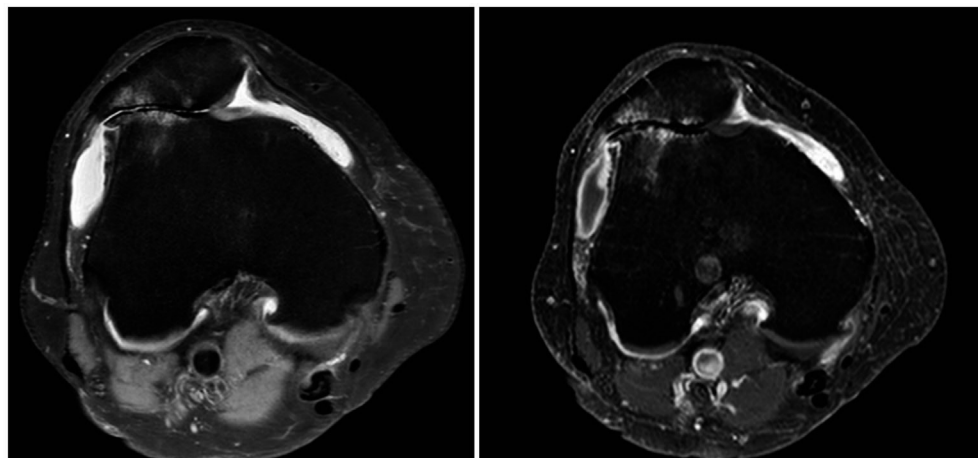
Figuur 1. Badelog de Lange (OARSI 2013): voorste rij, tweede van rechts.

### Synoviitis bij artrose

Hoewel lange tijd werd gedacht dat artrose een puur degeneratieve ziekte is zonder synoviitis, blijkt uit recent onderzoek dat synoviitis wel van belang is bij mensen met artrose. Zo zijn er aanwijzingen dat het een rol speelt bij de pathofysiologie van artrose, voorspelt synoviitis kraakbeenschade op de lange termijn en is het geassocieerd met pijn<sup>1-4</sup>.

De gouden standaard voor het vaststellen van synoviitis is nog steeds het beoordelen van tekenen van ontsteking op weefselniveau (histologie) door middel van het nemen van biopsies of het zien van macroscopische tekenen van ontsteking tijdens een artroscopie. Omdat we natuurlijk niet iedereen kunnen scopieëren om te kijken of er sprake is van synoviitis hebben we in eerder onderzoek gekeken of synoviitis met MRI met contrast accuraat kan worden vastgesteld. We hebben gekozen voor MRI met contrast omdat hiermee een duidelijk onderscheid gemaakt kan worden tussen effusie en synoviitis (figuur

2). Het vergelijken van de hoeveelheid synoviitis op MRI met contrast met kenmerken van ontsteking op weefselniveau (histologie) en macroscopische kenmerken (geobserveerd tijdens artroscopie) hebben laten zien dat synoviitis gemeten op MRI met contrast een goede maat is voor synoviitis<sup>5</sup>.



Axial PDW

Axial T1-W met contrast

**Figuur 2.** Patiënt met patellofemorale osteoartrose, met ernstig kraakbeenverlies aan de laterale zijde, Osteofyten en zowel effusie als synoviitis, waarbij het verschil tussen de twee goed te zien is bij T1W gadoliniumopname.

### Synoviitis in osteoartrose onregelmatig aspect

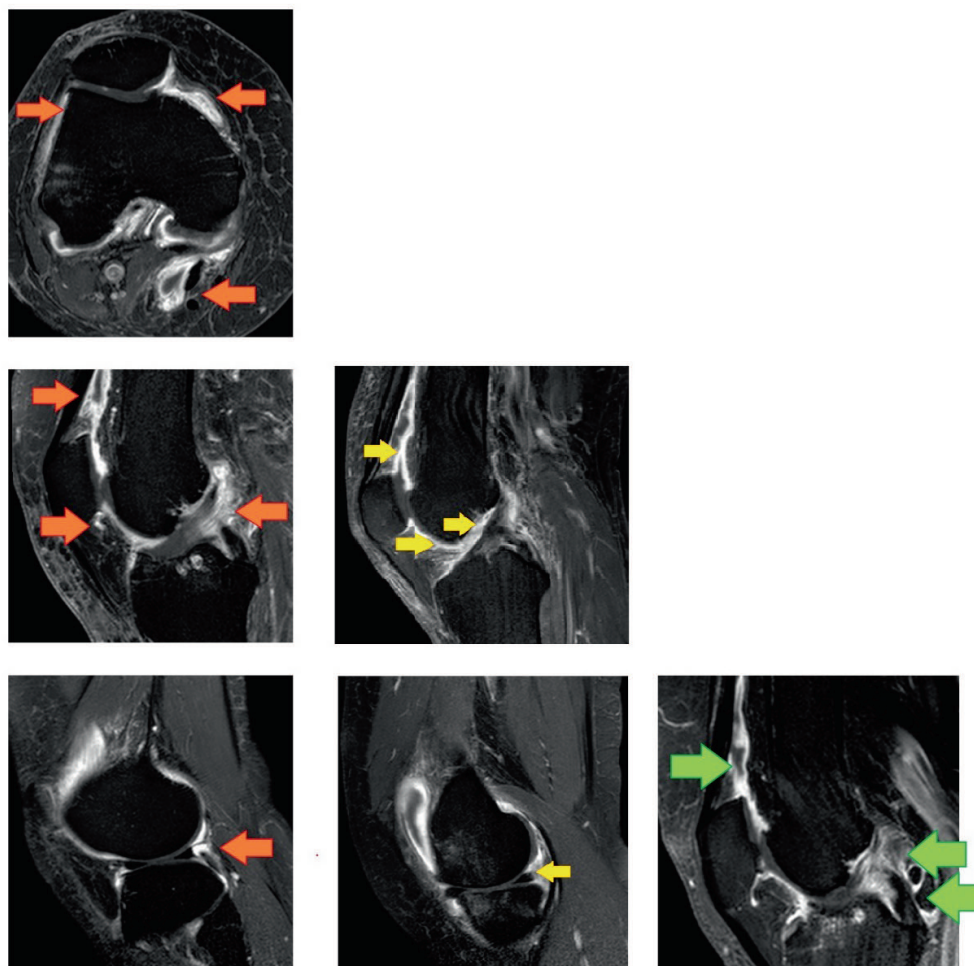
Als we synoviitis bekijken op MRI met contrast zien we dat de het niet op alle plekken in de knie evenveel aanwezig is, maar dat er op sommige plekken in de knie meer ontsteking zit dan op andere plekken. Daarom is het van belang een scoringsmethode te hebben die op verschillende plekken in de knie de synoviitis scoort. Zo'n methode is de scoringsmethode van Guermazi et al die synoviitis scoort op basis van dikte van het door contrast opgelichte deel van het synovium van 0-2 op 11 verschillende plekken door de hele knie<sup>6</sup>. Dat synoviitis bij artrosepatiënten een onregelmatig aspect heeft was bekend. Het is echter minder duidelijk of dit een lokaal proces is waarbij ontsteking in de knie onafhankelijk van de locatie voorkomt, of dat er patronen van ontsteking (bepaalde ontstekingsplekken in de knie die samen gaan) zijn te ontdekken. Daarom hebben wij gekeken of er sprake is van patronen van synoviitis bij patiënten met knieartrose en als deze bestaan of die patronen klinisch relevant zijn (correlatie van patronen met pijn en schade).

### **Onderzoek naar patronen van synoviïtis in de knie**

Om dit goed te kunnen onderzoeken hebben we bij patiënten met symptomatische knieartrose T1-gewogen MRI-opnames met contrast gemaakt. Vervolgens hebben we in de hele groep gekeken of er sprake was van patronen van synoviïtis door alle plekken met synoviïtis te analyseren met een principal component analysis (PCA). PCA is een methode van analyseren die verschillende groepen (componenten) probeert te maken op basis van correlaties die bestaan tussen de verschillende synoviïtisplekken in de knie. Vervolgens hebben we bekeken of deze patronen associeerden met uitkomstmaten als pijn en radiografische schade.

Uit onze analyses bleek dat er sprake was van drie verschillende synoviïtispatronen die in onze populatie met knieartrose konden worden gevonden (figuur 3). Het eerste patroon bestond uit zeven verschillende plekken die vooral door synoviïtis aan de mediale zijde van de patella werd gedefinieerd. Dit patroon associeerde met pijn. Het tweede patroon bestond uit synoviïtis op vier verschillende plekken en werd met name gedefinieerd door synoviïtis bij de voorste kruisband en synoviïtis ter plaatse van de mediale meniscus. Er werden geen associaties met klinische uitkomsten gezien. Het derde patroon bestond uit drie plekken van synoviïtis waarbij synoviïtis bij loose body (botfragmenten) het grootste aandeel had. Deze laatste component associeerde met radiografische schade, maar niet met pijn.

Met dit onderzoek hebben we aangetoond dat er verschillende patronen zijn van ontsteking en dat deze patronen verschillende klinische relevanties hebben. Hoe deze patronen ontstaan en wat het mechanisme is achter de gevonden associatie met pijn wordt op dit moment onderzocht.



**Patroon 1**

**Patroon 2**

**Patroon 3**

**Figuur 3.** Patronen van synoviitis. Patroon 1: synoviitis bij mediale zijde patella, laterale zijde patella, suprapatellaire locatie, infrapatellaire locatie, ter plaatste van laterale meniscus, synoviitis bij een bakercyste en ter plaatste van de achterste kruisband. Patroon 2: synoviitis ter plaatste van de voorste kruisband, ter plaatste van de mediale meniscus, bij suprapatellaire locatie en ter plaatste van het hoffavetlichaam. Patroon 3: synoviitis bij 'loose body' (botfragment), bij suprapatellaire locatie en synoviitis ter plaatste van de achterste kruisband.



## REFERENCES

- 1 Sellam J and Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:625-35.
- 2 Crema MD, Felson DT, Roemer FW, Niu J, Marra MD, Zhang Y et al. Peripatellar synovitis: comparison between non-contrast-enhanced and contrast-enhanced MRI and association with pain. The MOST study. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:413-8.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, Yusuf E, Visser AW, Kroon HM, Andersen SN et al. Degree of synovitis on MRI by comprehensive whole knee semi-quantitative scoring method correlates with histologic and macroscopic features of synovial tissue inflammation in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:1606-13.
- 6 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.

## PUBLICATION LIST

**de Lange-Brokaar BJE**, Ioan-Facsinay A, van Osch GJVM, Zuurmond AM, Schoones J, Toes REM, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1484-99.

Klein-Wieringa IR, Andersen SN, Kwekkeboom JC, Giera M, **de Lange-Brokaar BJE**, van Osch GJVM, Zuurmond AM, Stojanovic-Susulic V, Nelissen RG, Pijl H, Huizinga TWJ, Kloppenburg M, Toes REM, Ioan-Facsinay A. Adipocytes modulate the phenotype of human macrophages through secreted lipids. *J Immunol* 2013 ;191:1356-63.

**de Lange-Brokaar BJE**, Ioan-Facsinay A, Yusuf E, Visser AW, Kroon HM, Andersen SN, Herb-van Toorn L, van Osch GJVM, Zuurmond AM, Stojanovic-Susulic V, Bloem JL, Nelissen RGHH, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Degree of synovitis on MRI by comprehensive whole knee semi-quantitative scoring method correlates with histologic and macroscopic features of synovial tissues inflammation in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:1606-13.

**de Lange-Brokaar BJE**, Ioan-Facsinay A, Yusuf A, Visser AW, Kroon HM, van Osch GJVM, Zuurmond AM, Stojanovic-Susulic V, Bloem JL, Nelissen RGHH, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Association of pain in knee osteoarthritis with distinct patterns of synovitis. *Arthritis Rheumatol* 2015;6:733-40.

**de Lange-Brokaar BJE**. Artrosegroep reumatologie valt in de prijzen. *Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie* 2013;4:45-47.

Klein-Wieringa IR\*, **de Lange-Brokaar BJE\***, Yusuf E, Andersen SN, Kwekkeboom JC, Kroon HM, van Osch GJVM, Zuurmond A-M, Stojanovic-Susulic V, Nelissen RGHH, Toes REM, Kloppenburg M, Ioan-Facsinay A, Inflammatory cells in end stage knee osteoarthritis patients: a comparison between the synovium and the infrapatellar fat pad (IFP). *Submitted*.  
\* These authors contributed equally to the manuscript

**de Lange-Brokaar BJE**, Kloppenburg M, Andersen SN, Dorjée AL, Yusuf E, Herb-van Toorn L, Kroon HM, Zuurmond AM, Stojanovic-Susulic V, Bloem JL, Nelissen RGHH, Toes REM, Ioan-Facsinay A. Characterisation of synovial mast cells in knee osteoarthritis: association with clinical parameters. *Submitted*.

**de Lange-Brokaar BJE**, Bijsterbosch J, Kornaat PR, Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Zuurmond A-M, Kroon HM, Meulenbelt I, Bloem JL, Kloppenburg M. Radiographic progression of knee osteoarthritis is associated with MRI abnormalities in both the patellofemoral and the tibiofemoral joint. *Submitted*.

**de Lange-Brokaar BJE**, Ioan-Facsinay A, Yusuf E, Kroon HM, Zuurmond AM, Stojanovic-Susulic V, Nelissen RGHH, Bloem JL, Kloppenburg M. Evolution of synovitis in osteoarthritic knees and its association with clinical features. *Submitted*.

## CURRICULUM VITAE

Badelog de Lange-Brokaar werd geboren op 27 maart 1980 te Zwijndrecht. Na haar eindexamen VWO startte zij in 2001 met haar opleiding geneeskunde aan de Universiteit Utrecht. Naast haar studie was zij vooral actief in het beoefenen van Acrobatische Rock & Roll en in 2005 werd zij samen met haar partner Nederlands Kampioen. Na haar artsenexamen in 2009 heeft zij één jaar gewerkt als arts-assistent revalidatiegeneeskunde (ANIOS & AIOS) in het VU Medisch Centrum te Amsterdam. In 2010 startte zij haar promotietraject op de afdeling reumatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) onder begeleiding van prof. dr. Margreet Kloppenburg. Tijdens haar onderzoeksperiode won zij de 'EULAR Abstract Award in Clinical Science 2013', de 'Young Investigator Award OARSI 2013' en meerdere reisbeurzen. Tevens werd zij in 2013 voor haar wetenschappelijke prestaties genomineerd voor 'VIVA vrouw 400, knappe koppen'. In 2014 volgde zij 6 maanden de vooropleiding interne geneeskunde in het kader van haar opleiding tot reumatoloog in het Bronovo Ziekenhuis te Den Haag. Op dit moment werkt zij in het Spine and Joint Centre, een poliklinisch revalidatiecentrum voor patiënten met nek-, rug- en bekkenklachten in Rotterdam.



## DANKWOORD

Hierbij wil ik iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan de tot standkoming van dit proefschrift. Ik wilde een aantal mensen in het bijzonder bedanken.

Allereerst wil ik alle deelnemers van de geMstoan studie bedanken voor hun deelname. Jullie ervaringsdeskundigheid is met geen pen te beschrijven.

Graag wilde ik mijn promotor en copromotor bedanken. Geachte prof.dr Kloppenburg, beste Margreet, jij liet mijn wetenschappelijke interesse verder opbloeien. Ik heb veel geleerd van jouw artrose expertise. Geachte dr. Ioan- Facsinay, beste Andreea, bedankt voor je begeleiding wat betreft de lab georiënteerde stukken en je poëtische zinnen.

Natuurlijk wil ik ook de overige leden van de “artrose groep” bedanken voor de nuttige en gezellige werkbesprekingen en congressen: Wing-Yee, Marion, Anja, Wendy, Rani, Willemien, Angga, Linda en Inge. Inge, bedankt voor de fijne samenwerking tijdens ons artikel. Rani, jouw humoristische kijk op de wetenschap en het leven verveelt nooit. Willemien, bedankt voor al het nuttige overleg over knieartrose en MRI.

I would also like to thank the other members of TI-Parma consortium (Gerjo, Annemarie, Yvonne, Rene, Lobke, Patricia, Angela, Vedrana, Stefan, Wu) for the many constructive meetings (live and teleconference) and for the useful discussions.

Geachte prof.dr. Huizinga, beste Tom, bedankt dat ik op jouw afdeling mocht promoveren. Alle reumatologen, arts-assistenten en onderzoeksverpleegkundigen van de afdeling reumatologie en orthopedie van het LUMC bedank ik voor hun hulp bij de inclusie van patienten in de geMstoan studie. In het bijzonder wil ik prof.dr. Nelissen bedanken voor zijn nuttige commentaar op vele artikelen beschreven in dit proefschrift. Verder wil ik Emilie Jonxis en de orthopedische chirurgen van het Diaconessenhuis bedanken voor de prettige samenwerking.

Mijn nog niet genoemde kamergenootjes van C1-45 en C1-46 wil ik alle bedanken voor nuttige discussies en gezelligheid. Marianne, een avontuurlijkere overbuurvrouw kon ik mij niet wensen. Lotte, dank je wel voor de gezelligheid zowel op als naast het werk. Wouter, bedankt voor het mij attent maken op de “1 hour loop” (aanrader voor lange scoorsessies en afronding van het proefschrift).

Onze data managers, Jozé en Cedric, wil ik bedanken voor de goede zorg voor de geMstoan data en de hulp bij niet functionerende computers.

De dames van het secretariaat wil ik allen bedanken voor de ondersteuning in bredere zin. Hughine, dank je voor het behapbaar maken van de promotiereglementen.

Het laboratorium van de afdeling reumatologie wil ik bedanken voor de hulp bij het vinden van mijn weg in het Lab. In het bijzonder wil ik Linda, Stefan, Joanneke en Annemarie bedanken voor hun hulp bij de laboratorische experimenten beschreven in dit proefschrift.

Stefan en Annemarie, ook bedankt voor jullie hulp en inzet bij het mestcellen project. Annemarie, dankjewel voor je energie zowel op als naast het werk.

Verder wil ik alle niet genoemde medewerkers bedanken van het zowel het stafcentrum en van de polikliniek reumatologie. In het bijzonder wil ik de secretaresses van de poli bedanken voor het altijd vinden van een kamertje.

De afdeling radiologie wilde ik bedanken voor hun ondersteuning bij het radiologische deel van dit proefschrift. Een aantal mensen wil ik in het bijzonder bedanken: Geachte prof.dr. Bloem, bedankt dat u altijd mijn vragen over de MRI scanparameters wilde beantwoorden. Beste Addy, bedankt dat je al die jaren de geMstoan röntgenfoto's wilde maken. Geachte dr. Kroon, beste Herman, bedankt voor het scoren van de gemaakte röntgenfoto's op de vroege ochtend. Lieve Tina, bedankt voor de gezellige scanavonden, je hulp bij het halen van mijn scanbrevet en je geduld bij het controleren van mijn scaninstellingen. Paul, bedankt voor je hulp bij alle werkgerelateerde en niet werkgerelateerde technische zaken.

In het bijzonder bedank ik mijn paranimfen, Rosaline en Marieke. Rosaline, bedankt voor de tips en checklijsten voor de laatste loodjes van de promotie en de "groeierende" vriendschap. Marieke, dank je wel voor je steun en vele gezellige etentjes waarin "carrière maken" regelmatig op het menu staat.

Ik dank mijn familie en vrienden, in het bijzonder mijn (schoon)ouders en oma Bep, voor hun interesse en begrip voor mijn afwezigheid tijdens vele sociale gelegenheden. Dear Allan, you may not know this, but you inspired me to become a doctor.

Tenslotte wil ik mijn gezin bedanken voor hun liefde en geduld tijdens eindeloze avonden en weekenden "werken op zolder". Janneck, dank wel dat je mij accepteert zoals ik ben en dat je mij steunt in het volgen van mijn dromen.