

B. Ostendorf  
P. Dann  
J. Friemann  
T. Pauly  
M. Schneider

## Synovialis-Diagnostik bei Rheumatoider Arthritis

Eingegangen: 10. Januar 2002  
Akzeptiert: 18. Februar 2002

Dr. B. Ostendorf (✉)  
Prof. Dr. M. Schneider  
Klinik für Nephrologie  
und Rheumatologie  
Rheumazentrum Düsseldorf  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf, Germany  
Tel.: 02 11-811-78 17  
Fax: 02 11-811-64 55  
E-Mail: ostendorf@rheumanet.org

Dr. P. Dann  
Orthopädische Klinik  
Rheumazentrum Düsseldorf  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf, Germany  
Tel.: 02 11-811-79 60  
Fax: 02 11-811-62 81

Prof. Dr. J. Friemann  
Direktor des Institutes für Pathologie  
Unfallkrankenhaus Berlin  
Warener Straße 7  
12683 Berlin, Germany  
Tel.: 030-56 81-37 01  
Fax: 030-56 81-37 03

Priv.-Doz. Dr. T. Pauly  
Chefarzt der Orthopädischen Abteilung  
St.-Elisabeth-Hospital Meerbusch-Lank  
Hauptstr. 74  
40668 Meerbusch-Lank, Germany  
Tel.: 02150-917-131  
Fax: 02150-917-145

### Synovial tissue analysis in rheumatoid arthritis

■ **Zusammenfassung** Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich-rheumatische Systemerkrankung. Zu Beginn der Erkrankung, wo nach heutigem Wissensstand die therapeutischen Möglichkeiten am größten sind, erlauben die bisher zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden keine ausreichend differenzierte Prognoseabschätzung des individuellen Krankheitsverlaufes. Radiologische Untersuchungen sind im Initialstadium der Erkrankung zu meist unauffällig und Serummarker häufig unspezifisch. Im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen wurden bisher nur bedingt Informationen aus dem pathologischen Substrat Synovialis zur Prognoseabschätzung verwendet. Gründe hierfür liegen auch in der Schwierigkeit, außerhalb operativ-therapeutischer Eingriffe am Gelenk, insbesondere bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer, Synovialgewebe für die Diagnose der RA zu gewinnen. Durch Miniaturisierung von Instrumentarium und Optimierung der Technik ist heutzutage die synoviale Probengewinnung auch an kleinen Gelenken, wie z. B. den Fingergelenken möglich. Hieraus eröffnen sich dem Rheumatologen

neue Perspektiven der Synovialisdiagnostik, die für eine detailliertere Therapiestrategifizierung, ergo besseren Prognose und Outcome der RA von großen Nutzen sein kann.

■ **Summary** Rheumatoid arthritis (RA) is the most frequent inflammatory rheumatic disease. At the beginning of the disease, where, based on today's knowledge the therapeutic possibilities are largest, the diagnostic methods do not permit a differentiated estimation of the prognosis. Conventional x-rays are mostly normal and serum markers unspecific. So far – in contrast to other diseases – only little information had been drawn from the pathomorphologic substrate „synovialis“ itself to assess the prognosis. Reasons therefor were found in difficulties in obtaining synovial tissue besides surgical interventions, particularly in patients with early arthritis. By minimalizing the diagnostic instruments and improvement of the technique, synovial tissue sampling in RA has become minimally invasive and it is even possible to perform on the smallest joints, such as finger joints. Hereby, synovial analysis is open for detecting pathways of inflammation and joint destruction, which might support the advancement

of new therapeutic strategies, followed by a better prognosis and outcome of RA.

■ **Schlüsselwörter** Rheumatoide Arthritis – Synovialis – Biopsie – Arthroskopie

■ **Key words** Rheumatoid arthritis – synovial tissue – biopsy – arthroscopy

## Einleitung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische systemische Erkrankung unklarer Ätiologie, die über eine pathologische Immunantwort zu persistierender Entzündung und synovialer Hyperplasie führt, was die Destruktion des angrenzenden Knorpels und Knochens der betroffenen Gelenke zur Folge hat. Obwohl diese Erkrankung mit einer Prävalenz bei 0,5–1% nicht selten ist, wird ihre Diagnose oftmals zu spät gestellt. Eine schnelle Diagnosesicherung der Erkrankung und ein frühzeitiger Therapieeinsatz kann jedoch den entzündlichen Verlauf einer RA, die radiologische Progression und somit wiederum das Outcome günstig beeinflussen (1), was auch sozialmedizinisch von großer Bedeutung ist (2). Neben der Diagnosesicherung ist von gleicher Relevanz, schon zu Beginn der Erkrankung gutartige von aggressiv progredienten Verläufen unterscheiden zu können. Risikofaktoren für einen prognostisch ungünstigen Verlauf sind die frühe polyartikuläre Manifestation der RA, frühzeitige radiologische Veränderungen (3), hohe Titer an Rheumafaktoren und die genetische Disposition, z.B. HLA-DR4 (4). Die Erkennung und Erfassung frühester spezifischer Symptome und Marker der RA ist somit Zielgröße wissenschaftlicher Untersuchungen und moderner Therapieansätze.

Da konventionelle Röntgenuntersuchungen – obwohl Klassifikationskriterium der RA (ARA-Kriterien) (5) – bei der Mehrzahl von Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unauffällig ausfallen (6, 7) und oft nach Krankheitsbeginn bis zum Auftreten von spezifischen Veränderungen im Röntgenbild 6–12 Monate vergehen (8), werden bildgebende Verfahren gesucht, die frühzeitiger RA-typische Gelenkarterien erfassen. Hier setzen z.B. die Magnetresonanztomographie (MRT) (9, 10) und die Ultraschalluntersuchung an (11, 12), welche Weichteilgewebe zwar unspezifisch, aber als Ort frühester Entzündung abbilden, Veränderungen die dem Röntgenbild verborgen bleiben.

Der histologischen Analyse von Gewebe wird bei der Diagnoseerfassung und -sicherung RA oftmals eine geringere Bedeutung zugesprochen (13). Dies steht im Widerspruch zu anderen Krankheitsbildern mit ähnlicher Prognose, wie z.B. dem Morbus Hodgkin (14) oder der Lupus Nephritis (15), Er-

krankungen, bei denen die Gewebepathologie wichtige Aussagen zur Krankheitsaktivität, Chronizität und Prognose liefert.

Durch die Entwicklung neuer immunbiologischer Methoden und diagnostischer Verfahren in der Rheumatologie hat in den letzten Jahren aber auch die gezielte Untersuchung von rheumatoider Synovialis, als morphologisches Substrat entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, an Bedeutung gewonnen.

So konnte eine verbesserte Aufklärung bislang nur partiell aufgedeckter zellulärer und molekularer Abläufe der RA erzielt werden, wie z.B. die Entdeckung von Wirkmechanismen apoptoseregulierender Moleküle (16), von Proto-Onkogenen (17) oder Zytokinen (18, 19). Des Weiteren konnten bei infektassoziierten Arthritiden durch Gewebesanalysen wie der Polymerasekettenreaktion (PCR) ätiologische Faktoren wie z.B. Chlamydia bei reaktiver Arthritis (20, 21), Borrelia Burgdorferi bei Lyme Borreliose (22) sowie Parvovirus bei Parvovirus-B19-Arthropathie (23) als auch Zytomegalie und Epstein-Barr-Virus DNA (24) in Synovialis und Synovia entdeckt und isoliert werden. Nahezu alle der bisher publizierten Studien an humaner Synovialis stützen sich im Wesentlichen auf Gewebe, welche im Rahmen von operativ-therapeutischen Maßnahmen großer Gelenke (z.B. Synovektomie, Gelenkersatz) von Patienten mit langjährigem Krankheitsverlauf gewonnen wurden. Es kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass Synovialis solcher Patienten z.B. zur Aufklärung der Ätiologie der RA beitragen kann.

Die Entwicklung und Miniaturisierung von Instrumenten und Methoden wie z.B. der Feinnadelbiopsie (25, 26) oder der Miniarthroskopie (Microarthroskopie, „needle-arthroscopy“) (27) hingegen hat die Möglichkeit eröffnet, Synovialis auch aus schwer zugänglichen Gelenken wie z.B. den Ileosacralgelenken bei Spondylarthritis (28) oder aus kleinsten Gelenken wie den z.B. bei RA primär befallenen Fingergelenken (27) zu gewinnen. Durch direkten Zugang zum pathomorphologischen Substrat ergeben sich somit neue Ansätze und Perspektiven in der Diagnostik und Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen.

In den folgenden Abschnitten sollen minimal-invasive Verfahren und apparative Techniken der Synovialisdiagnostik vorgestellt werden.

## Synovialisdiagnostik – Methoden und Instrumentarium

### ■ Feinnadelbiopsie

Der ursprüngliche Gedanke der Probengewinnung aus dem Gelenk war es, direkt Informationen aus der Synovialis für die Differentialdiagnose von Gelenkerkrankungen abzuleiten. Hierzu musste ein entsprechendes Instrumentarium entwickelt werden: 1932 gelang es Forestier (29), erstmals Synovialgewebe durch eine Nadel zu aspirieren, ein Verfahren, welches erst in den 50er Jahren verbessert wurde (30) und dann als *Polley-Bickel* Biopsie-Nadel bekannt wurde. 1963 entwickelten Parker und Pearson eine vereinfachte Punktionsnadel (31), welche seither als Standardinstrumentarium der Synovialisfeinnadelbiopsie genutzt wird (32). Die Methode fand ebenfalls Anwendung in der Kinderrheumatologie sowie zur diagnostischen Punktion bei Arthritis urica und infektiösen Gelenkentzündung. Da die original *Parker-Pearson*-Nadel aber nur am Kniegelenk adäquat anzuwenden ist, wurde das Instrumentarium zuletzt derart modifiziert, das nun auch der Einsatz an kleineren Gelenken möglich geworden ist (26).

### ■ Ultraschall- und Computertomograph-gesteuerte Synovialis-Punktion

In den letzten Jahren hat die Ultraschalluntersuchung in der Diagnostik rheumatischer Erkrankungen immer mehr an Bedeutung gewonnen (33), da diese Technik im Gegensatz zur konventionellen Röntgenuntersuchung die Erfassung frühester entzündlicher Weichteilveränderungen, als auch von oberflächlichen knöchernen Veränderungen ermöglicht (11, 34). Die Ultraschalluntersuchung kann zur Beantwortung verschiedenster Fragestellungen (z.B. Erguss, Baker-Zyste, Sehnenruptur, Synovialitis, Tenovaginitis etc.) sowohl an großen als auch an kleinen Gelenken, da nicht invasiv und strahlenbelastend, in der Handhabung einfach sowie beliebig oft durchgeführt werden. Aufgrund von Praktikabilität und der dynamischen Anwendung dient die Arthrosonographie daher auch als „Hilfsmittel“ bei der Gelenkpunktion. Es konnte gezeigt werden, dass durch Ultraschall-gesteuerte Führung und Kontrolle die diagnostische und therapeutische Gelenkpunktion kleiner Gelenke (35) und die Aspiration knöcherner Erosionen bei früher RA möglich ist (36). Farb- und Power-Doppleruntersuchungen zur ergänzenden Quantifizierung von entzündlichen Alterationen am Gelenk sind in diesem Zusammenhang bereits erfolgreich getestet worden (37).

Neben dem Ultraschall dient auch die Computertomographie (CT) als apparatives, unterstützendes Verfahren zur Steuerung und Kontrolle von Punktionen, vor allem bei Gelenken, die unzugänglich und schwierig durch übliche bildgebende Verfahren darstellbar sind. So liegen Erfahrungen von CT-gesteuerten Punktionen von Ileosacralgelenken bei Patienten mit Morbus Bechterew vor, die sowohl diagnostisch (28) als auch als therapeutisch (z.B. intraartikuläre Corticoidinjektion) (38) durchgeführt worden sind.

### ■ Endoskopie – Arthroskopie – „Needle-Arthroscopy“

Die Anfänge der Endoskopie gehen zurück in das 19. Jahrhundert mit der Entwicklung des ersten Cystoskopes (39). Danach hat es Jahrzehnte gedauert, bis der Japaner Takagi die ersten anatomischen Präparate mit Gas „skopierte“ und lernte, farbige Photoaufnahmen durch ein Kamera-System anzufertigen (40). Zwischen 1931 und 1934 wurden die ersten amerikanischen Veröffentlichungen zur Arthroskopie im *Journal of Bone and Joint Surgery* präsentiert. In den 50er und 60er Jahren war es der Japaner Watanabe (41), welcher die Arthroskopie weiterentwickelte und die Erfahrungen nach Amerika brachte. Dort wurde mit der Entwicklung fiber-optischer Instrumente und standardisierter Techniken begonnen und die Arthroskopie als diagnostisches und später auch als chirurgisch-therapeutisches Verfahren bekannt gemacht (42). Die „Arthroskopie“ wurde Gegenstand von Ausbildungs- und Trainingsprogrammen in Orthopädie und Chirurgie und in Amerika auch der internistischen Rheumatologie (43). In den 70er und 80er Jahren formierten sich eine Reihe von rheumatologischen Arbeitsgruppen, welche die Arthroskopie als „wissenschaftliches Spielzeug und diagnostisches Instrumentarium“ zur Beurteilung der intraartikulären Pathologie untersuchten (40, 44) und später standardisierte Methoden zur Graduierung und Quantifizierung arthroskopischer Befunde veröffentlichten (45, 46).

Da die Grenzen der geschlossenen Feinnadelbiopsie offensichtlich waren (44), fand die arthroskopische Gelenk- und Synovialisdiagnostik innerhalb der Rheumatologie gesteigertes Interesse (47, 48): Arthroskopisch zu biopsieren, bedeutete gleichermaßen quantitativ und qualitativ Synovialgewebe adäquat zu gewinnen und zwar visuell kontrolliert am „point of interest“, wie z.B. dem Synovialis-Knorpel Übergang, dort wo sich häufig die Entzündungsaktivität vieler Gelenkerkrankungen konzentriert (49).

Durch Weiterentwicklung und Miniaturisierung arthroskopischen Instrumentariums (Mini-/Micro-

Arthroskopie, „needle-arthroscopy“) gelang nachfolgend die arthroskopische Untersuchung am Kniegelenk unter ambulanten Bedingungen (50), deren Bedeutung und Effektivität für die Diagnostik von Synovialis eingehend analysiert und diskutiert wurde (51, 52, 53). Aufgrund des technischen Vorsprungs waren es erneut meist japanische Autoren, die als erste über arthroskopische Untersuchungen an kleinen Gelenken berichteten. Unterschiedlichste Indikationen und Einsätze der „small-joint arthroscopy“ (z.B. Temporomandibular-, Finger-, Hand- und Sprunggelenke) wurden beschrieben (54, 55).

1994 wurden in den USA vom Komitee „on Ethics and Standards and the Board of Directors of the Arthroscopy Association of North America“ erstmals standardisierte Richtlinien zur Durchführung arthroskopischer Untersuchungen aufgestellt, wobei hier bewusst zwischen diagnostischer und therapeutischer Arthroskopie unterschieden wurde (56). Seit 1995 haben sich auch in Europa rheumatologische, wissenschaftliche Interessensgemeinschaften zusammengeschlossen, mit dem Ziel, Synovialisdiagnostik zu fördern und einheitliche Protokolle für Methodik und Analytik der Synovialisforschung zu definieren (57).

### ■ Miniarthroskopie

Durch Miniaturisierung von Arthroskopen gelingt heute die Durchführung arthroskopischer Eingriffe auch an Fingergelenken (27, 58, 59). Vom diagnostischen Standpunkt ermöglicht dieses minimal-invasive Verfahren, welches unter Lokalanästhesie und am-

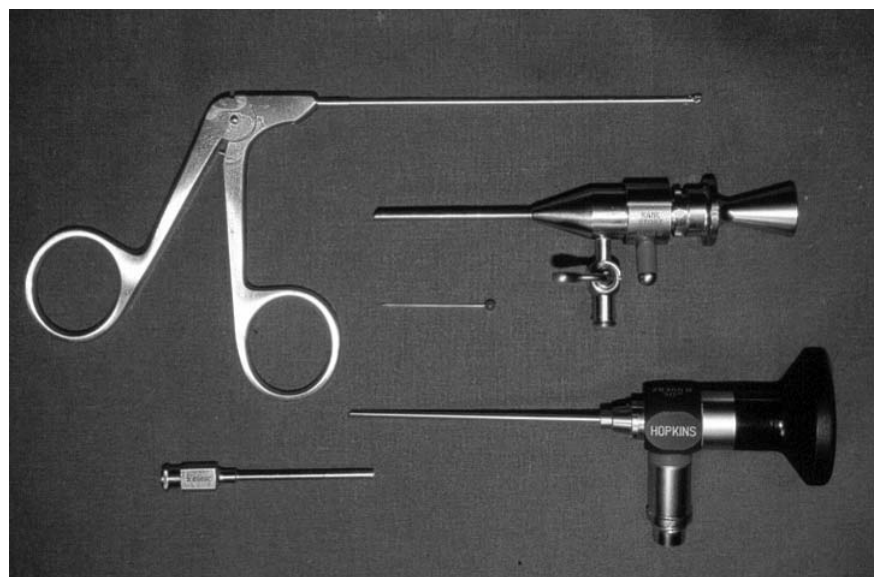
bulanten Bedingungen („office-based arthroscopy“) durchführbar ist, hierbei dem Untersucher die in deutlicher Vergrößerung durchzuführende Gelenkexploration („imaging the joint“), sowie die visuell gesteuerten Synovialisbiopsie (27). Aufgrund der Minimalinvasivität, die einer Gelenkpunktion ähnelt, ist die Miniarthroskopie am selben Gelenk wiederholt einsetzbar und kann somit auch als Kontroll- und „Monitoring-Instrumentarium“ genutzt werden.

Das Verfahren der Miniarthroskopie und erste Ergebnisse diagnostischer Untersuchungen an RA-Synovialis aus Fingergelenken soll in den folgenden Abschnitten vorgestellt werden:

■ **MCP-Arthroskopie.** Zur Austestung des Instrumentariums, Standardisierung der Methodik und Optimierung der Technik führten wir im Rahmen einer In-vitro-Studienphase 1994–1995 miniarthroskopische Untersuchungen an anatomischen Handpräparaten durch. Postarthroskopisch wurden die Gelenke (MCP) arthrotomiert und nach dem Ausmaß iatrogener Schäden durch die Miniarthroskopie beurteilt, welche sich aber nicht nachweisen ließen. Als das für die Miniarthroskopie am geeigneteste Gelenk erwies sich aufgrund von Anatomie und Zugangsweg das MCP-II-Gelenk. Das Arthroskopie-Set zur Miniarthroskopie besteht aus Arthroskop (Arthroskopdurchmesser von 1,0–1,9 mm) (Abb. 1 und Abb. 2), Arthroskopschaft, Obturator, Biopsiezange, Trokarhülse, Kanüle und Palpationshaken (STORZ, Tuttlingen, Deutschland), Halogenlichtquelle, digitale Kamera und Videosystem.

Seit 1995 werden bei RA-Patienten aus der Rheumaambulanz und „Arthritis-Frühsprechstunde“ des

Abb. 1 Miniarthroskopie-Set (1,9 mm Ø)





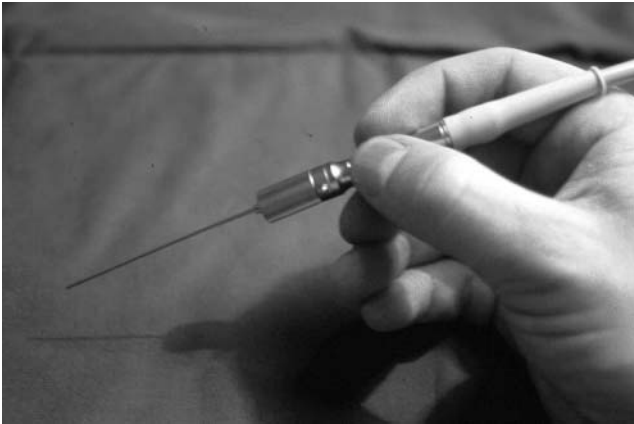


Abb. 2 Nadelarthroskop (1,0 mm Ø)



Abb. 4 Miniarthroskopie des MCP-II-Gelenkes



Abb. 3 Lokalanästhesie des MCP-II-Gelenkes

Universitätsklinikum Düsseldorf aus wissenschaftlichen Gründen und zur Frühdiagnostik miniarthroskopische Untersuchungen an MCP-II-Gelenken durchgeführt. Einverständniserklärung, Patientendaten, Medikation, klinische und laborserologische Parameter werden hierbei standardisiert erfasst. Unter Einhaltung von OP-Standard-Bedingungen erfolgen die arthroskopischen Eingriffe unter Lokalanästhesie (Abb. 3) ambulant im Operationssaal der Orthopädischen Klinik des Universitätsklinikum (Abb. 4). Die Untersuchung wird kontinuierlich per Videogerät aufgezeichnet, so dass eine reproduzierbare Befunddokumentation gewährleistet ist.

Als Kontraindikationen für die Miniarthroskopie zählen z. B. Hautinfektionen, Blutungsneigungen und Überempfindlichkeit gegen Anästhetika. Ausschlusskriterien ergeben sich neben allgemeiner OP-Un-tauglichkeit durch Gelenkfehlstellungen wie Subluxationen, Ankylosen und Kontrakturen.

■ **Makroskopie.** Die Miniarthroskopie am Fingergelenk (MCP-Gelenk) ermöglicht die Visualisierung von Synovialis, Knorpel und Knochen, sowie Anteilen des Kapsel-Bandapparates.

Auf der Grundlage existierender Scoring-Systeme arthroskopischer Befunde haben wir ein Einteilungsschema zur Beurteilung der Makroskopie im MCP Gelenk entwickelt, welches eine einfache und reproduzierbare Zuordnung und Graduierung entzündlicher und degenerativer Parameter erlaubt (27). Hierbei wurden sieben synoviale Parameter, zwei Knorpel- und ein Parameter knöcherner Veränderungen unterschieden und nach einer Skalierung von 0 bis III je nach Schweregrad und Ausmaß bewertet. Durch diese differenzierte Beurteilung können so makroskopisch aktive von chronischen Entzündungsreaktionen und Alterationen abgegrenzt werden. Die Wertigkeit makroskopischer Parameter konnte durch signifikante Korrelationen arthroskopischer und klinischer Parameter (60) und durch vergleichende kernspintomographische Untersuchungen von Fingergelenken bei RA-Patienten verdeutlicht werden (61).

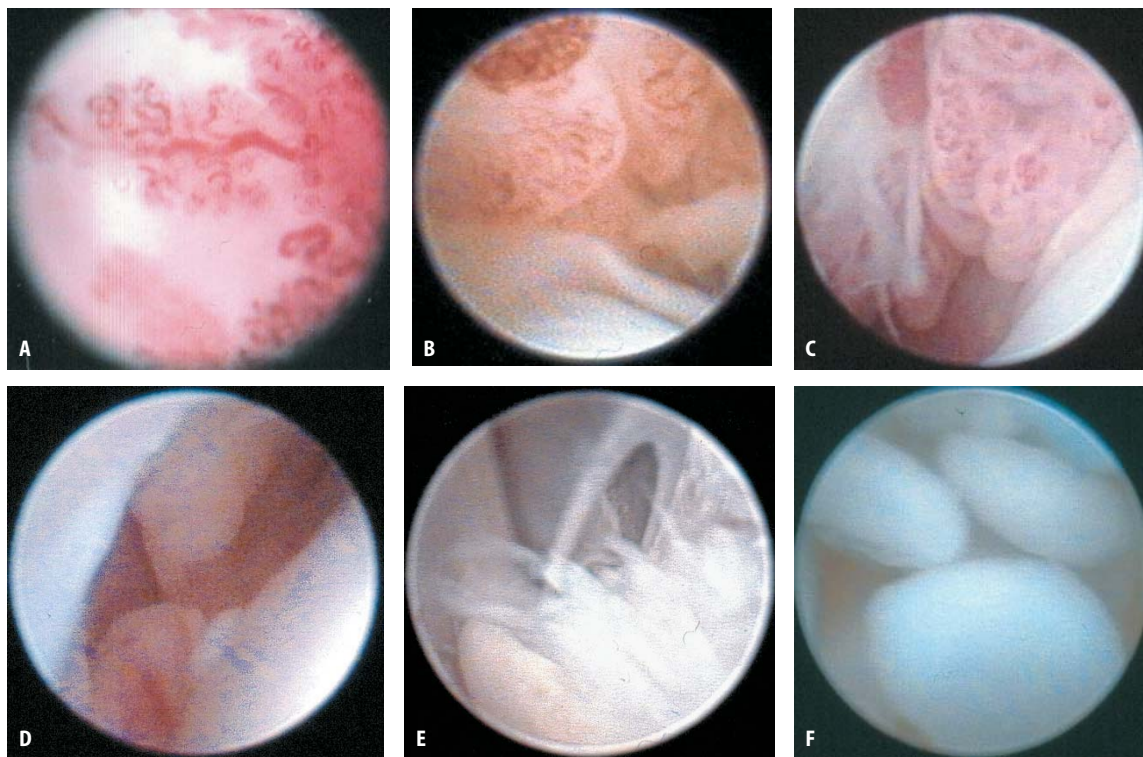
■ **Synovialisbiopsie.** Nach der Gelenkevaluierung und Beurteilung der Makroskopie kann mit entsprechenden Miniaturzangen in dualer Technik, visuell kontrolliert, durch den Arbeitszugang die Probenentnahme (Abb. 6) (Probengröße von 0,5–1 mm<sup>3</sup>) (Abb. 7) von makroskopisch auffälligen Synovialisregionen erfolgen (Abb. 5 A–F).

■ **Mikroskopie.** Die histopathologische Aufarbeitung des Probenmaterials zeigt, dass die Größe der miniarthroskopisch gewonnenen Synovialisproben für eine spezifische histopathologische Beurteilung ausreichend (27) und ein Scoring histologischer Para-

**Tab. 1** Graduierung der Makroskopie für das MCP-Gelenk\*: unauffällig (0°), leicht (I°), mäßig (II°), stark (III°)

Hyperämie	Vaskularisierung	Synovialis Proliferation	Synovialitis Ausmaß	Synovialis Dicke
0–III°	0–III°	0–III°	0–III°	0–III°
Fibrose	Chondromatose	Synovialis Oberfläche	Knorpel (Chondromalazie)	Knochen
0–III°	0–III°	fransig (A) polypenartig (B) keulenförmig (C) zweigartig (D)	Knorpelfläche intakt (unauffällig) (0°) leicht beschädigt (I°) mäßig beschädigt (II°) stark beschädigt (III°)	Oberfläche intakt (0°) leichte Erosion (I°) mäßige Erosion (II°) Ulkus (III°)

\* (27)

**Abb. 5** Arthroscopische Befunde aus dem MCP-II-Gelenk inkl. Graduierung (Tab. 1) **A** Vaskularisierung (II°) **B** Hyperämie (II°) **C** Synovialis Proliferation (II°) **D** Chondromalazie (II°) **E** Fibrose (II°) **F** Chondromatose (II°)

meter bzw. arthritistypischer Morphologika wie z. B. Deckzellschichtproliferation, kapilläre Hyperämie, lympho-plasmazelluläre Infiltrationen, Fibrinbeläge etc. hierbei möglich ist (Abb. 8 und 9). Für Aktivitäts- und Chronizitätsparameter konnten signifikante Korrelationen zwischen Makroskopie und Histologie, als auch klinischen Parametern gefunden werden (60).

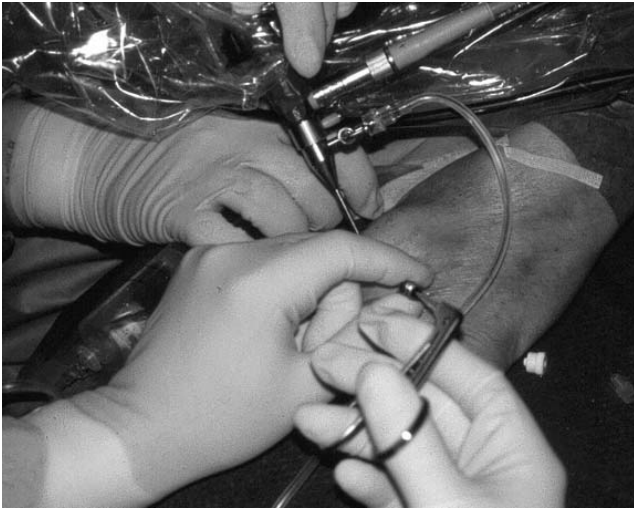
Unsere Untersuchungen an miniarthroskopisch gewonnenen Gewebeproben konnten auch zeigen, dass sie für eine limitierte Zahl von Fragestellungen

eine differenzierte Analytik mittels Techniken wie Immunhistochemie (IHC) (Abb. 10), In-situ-Hybridisierung (ISH) (Abb. 11) oder DNA-Chips erlauben (62)).

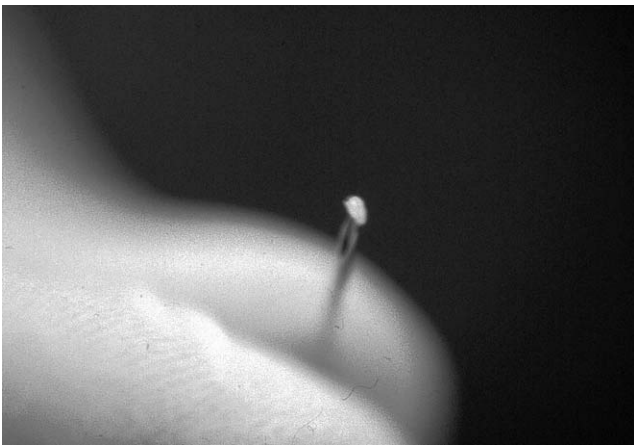
### Diskussion:

Während der letzten Jahre haben sich die Erkenntnisse zu pathophysiologischen Mechanismen und molekulären Abläufen der RA sowie zur Existenz

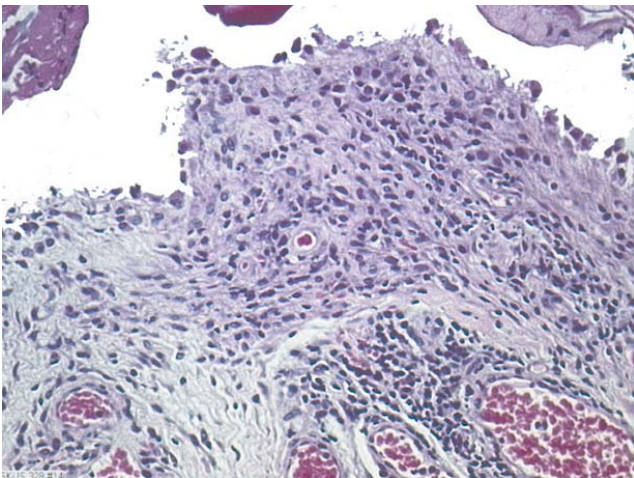




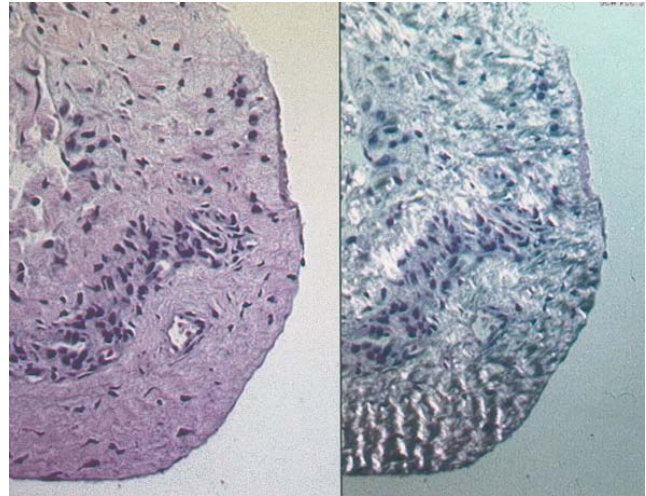
**Abb. 6** Synovialisbiopsie des MCP-II-Gelenkes



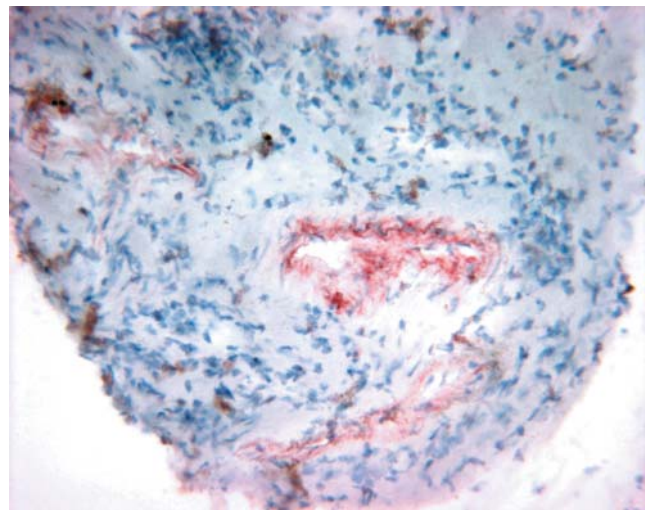
**Abb. 7** Synovialisbiopsie aus dem MCP-II-Gelenk



**Abb. 8** Mikrofotogramm mit Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung, Vergrößerung 50x und Darstellung einer aktiven fibrinösen chronisch-proliferierenden Synovialitis aus dem MCP-II-Gelenk einer Patientin (52 Jahre) mit „early RA“ (Krankheitsdauer 6 Monate, DAS 5,03)



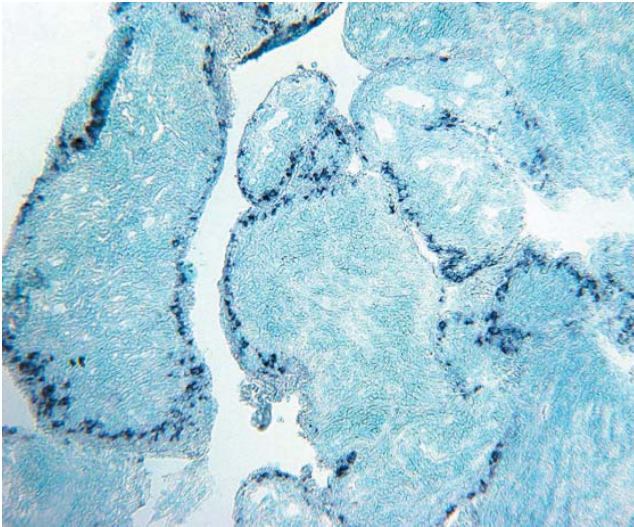
**Abb. 9** Mikrofotogramm mit HE-Färbung, Vergrößerung 50×. Links: Darstellung eines „ausgebrannten Stadiums“ mit hyalinisierender subsynovialer Fibrose und abgeflachter Deckzellschicht aus dem MCP II Gelenk einer Patientin (42 Jahre) mit langjähriger RA (Krankheitsdauer 7 Jahre, DAS 2,92). Rechts: Polarisationsoptische Untersuchung mit Erfassung der doppelbrechenden gewellten Struktur der ortsständigen Kollagenfasern



**Abb. 10** Mikrofotogramm von Synovialisbiopsie aus MCP-II-Gelenk eines Patienten (54 Jahre) mit langjähriger RA mit positiver Darstellung von CD 49e (alpha 5) Antikörpern (IHC) mit Markierung (rot) von Gefäßen sowie Endothelzellen, Vergrößerung 160×

von Risikofaktoren erweitert. Hieraus haben sich neue therapeutische Ansätze und Strategien entwickelt, wie z.B. die immunsuppressive Kombinations- oder Induktionstherapie, und auch der Einsatz zytokinhemmender Substanzen, welche vielversprechende Resultate offenbaren.

Diese neuen Therapieformen und -konzepte werden anhand klinischer und „unspezifischer“ Laborparameter geprüft und kontrolliert, da „spezifische“



**Abb. 11** Mikrofotogramm von Synovialisbiopsie aus MCP-II-Gelenk eines Patienten (29 Jahre) mit langjähriger RA mit positiver Darstellung von J 7 (Stromelysin-1 = MMP3 (Matrix Metalloproteinase-3)) (ISH) mit Markierung (blauviolett) der Deckzellschicht, Vergrößerung 63×

Zielgrößen, welche ein Ansprechen oder Nichtansprechen anhand der Reaktion des pathophysiologischen Prozesses erlauben, nicht zur Verfügung stehen.

Nicht zuletzt das Fehlen spezifischer morphologischer Veränderungen hat im Gegensatz zur Synovialanalyse die Synovialisdiagnostik zurückgedrängt. Die oben ausgeführte Übersicht macht deutlich, dass mit Feinnadelbiopsie oder Arthroskopie, ergo Miniarthroskopie akzeptable Methoden zur Verfügung stehen, Synovialisproben minimal-invasiv und damit früh, möglicherweise bereits bei Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung, zu gewinnen.

Für die morphologische Untersuchung des Gewebes existieren Methoden zur Quantifizierung der Entzündungsreaktion, semiquantitativ, quantitativ und computer-assistiert, die allgemein anerkannt und validiert sind (49, 63, 64). Verschiedene histologische Parameter der Synovialmembran zeigen signifikante Korrelationen zu der klinisch eingeschätzten Krankheitsaktivität (DAS) (65, 66) und zur Krankheitsprognose (67, 68), was die Assoziation der synovialen Reaktion an bedeutende Krankheitsgrößen verdeutlicht.

Ergänzend ist es möglich, unterschiedliche Stadien der RA anhand von spezifischen Reaktionen und Parametern wie z.B. durch den Nachweis von Zellinfiltrationen, exprimierten Adhäsionsmolekülen, Zytokinen und Degradationsenzymen zu definieren, was bereits in Frühverläufen der RA gelingt (65, 68, 69). Bestimmte pathologische Morphologika, vorrangig die Anhäufung von Plasmazellen und Makropha-

gen, können in „early-RA“ Synovialis-Proben gefunden werden, ebenso in vorklinischen Stadien.

Ferner erlaubt eine detaillierte immunhistochemische Analyse von Synovialgewebe, z.B. unter Verwendung monoklonaler Antikörper wie CD3, CD4, CD8, CD22 (B-Zellen), CD38 (Plasma-Zellen), CD68 (Makrophagen), CD55 (Fibroblasten-ähnliche Synoviozyten), heutzutage neben neuen Erkenntnissen pathophysiologischer Abläufe der Gelenkdestruktion (68, 70) und der Erfassung von Prognosemarkern (71), auch eine mögliche Differentialdiagnose und Unterscheidung von RA- und Non-RA-Patienten (72), welche die Möglichkeiten der klinischen Differenzierung erweitert. Aus der klinischen Erfahrung ist ja durchaus bekannt, dass es sich bei der RA nicht um ein homogenes Krankheitsgeschehen handelt.

Für makroskopische und histologische Parameter fanden wir in unserem miniarthroskopisch untersuchten RA-Patientengut (n=60, mit 30 „early RA“-Patienten (Krankheitsdauer <1,5 Jahre)) bei zum Teil widersprüchlicher als auch ähnlicher Aussagen aus der Literatur (44, 45, 49, 73, 74) signifikante Korrelationen (60). Diese enge Assoziation erlaubt die Makroskopie als Leitstruktur für die visuell gesteuerte Synovialisbiopsie bei der Miniarthroskopie einzusetzen, um so die Qualität der Probengewinnung zu sichern und die Fehlerquote („sampling error“) gering zu halten. Diese Sicherheit der Biopsiequalität scheint als Voraussetzung für eine differenzierte und meist aufwendige immunbiologische Präparation und Analyse von entscheidendem Nutzen als auch notwendig zu sein. Begleitende kernspintomographische Untersuchungen an Fingergelenken von RA-Patienten konnten die Sensitivität der Miniarthroskopie im Hinblick der Erfassung früher synovialer Entzündungszeichen belegen (61).

Studien mit Analyse an synovialen Gewebe spielen auch eine wichtige Rolle bei der Entwicklung rationaler Therapiestrategien, z.B. neuerer biotechnologischer Produkte. Das Design von optimalen Therapieschemata (wie z.B. monoklonalen Antikörpern, löslichen Rezeptoren, Zytokinen und Peptiden) kann dadurch verbessert werden, dass Therapieeffekte dieser modernen Substanzen direkt an der Synovialis analysiert und „gemessen“ werden können. So konnte durch histologische Untersuchungen gezeigt werden, dass therapeutische Ansätze wie die der monoklonalen Antikörper-, anti-TNF $\alpha$ -Therapie oder Interferon- $\beta$ -Therapie auf synovialer Ebene zu einer Veränderung der Zellinfiltration führen (75, 76), einhergehend mit der Inhibierung von Adhäsionsmolekülen (77), der Reduzierung der Zytokin- und Chemokinproduktion (78) als auch der Kollagenaseexpression (79). In Zukunft wird sich die Diagnostik z.B. auf solche Patienten konzentrieren, die



auf die neuen immunbiologischen Therapieverfahren nicht respondieren, um diesen Patienten eine nicht risikoarme und zudem teure Therapie zu ersparen und auch für sie adäquate Therapieansätze zu finden.

Neben der histopathologischen Analytik ist es durch spezifische und hochsensitive Techniken der Erregerdetektion (Immunfluoreszenz, in-situ-Hybridisierung, PCR) im Gelenk und an Synovialgewebe heutzutage möglich, Antigene wie z.B. Bakterien oder auch Virusbestandteile zu erfassen und so zur Aufklärung mikrobiell bedingter Arthritiden (infektiöse, septische Arthritis, virale Arthritis, reaktive Arthritis und Reiter-Syndrom, Lyme-Arthritis) beizutragen.

Weitere Möglichkeiten der Synovialisdiagnostik ergeben sich durch moderne Techniken der Genforschung in der Erfassung von different exprimierten Genen. Für Synovialzellen von RA konnten bereits durch subtraktive Hybridisierung im Vergleich arthrotischer Gelenke ein proinflammatorischer Phänotyp identifiziert werden (80). Heller et al. wandten 1997 erstmalig sogenannte „high density cDNA microarrays“ auf synovialem Gewebe und primären Zellkulturen von RA an (81). Mit der Weiterentwicklung dieser Technologie, den DNA- oder Oligonukleotid-Chips (82, 83) kann heute die funktionelle Expression fast aller menschlicher Gene analysiert werden. Die industriell gefertigten Chips erlauben reproduzierbar eine quantitative Analyse des funktionellen Genoms, so auch komplexer Gewebe wie der rheumatoiden Synovialis.

Erste Ergebnisse funktioneller Genomanalysen mittels Oligonukleotid-Chips von Synovialis, die aus MCP Gelenken von RA-Patienten via Miniarthroskopie in unserem Zentrum gewonnen wurde, haben ergeben, dass die Proben unbehandelter „early-RA“-Patienten im Vergleich zu den Spätformen inhomogen

sind und sich im Expressionsmuster von den Langzeit-Patienten unterscheiden (62). Ferner lassen sich Gruppierungen der Synovialisproben erkennen, die eine Zuordnung in bestimmte Cluster möglich erscheinen lassen, welche sich voneinander nur noch durch eine geringe Zahl unterschiedlich exprimierter Gene unterscheiden (84). Hierbei sei zu bemerken, dass die Größe des synovialen Probenmaterial demnach also nicht mehr der limitierende Faktor in der Anwendung moderner Technologien zu sein scheint. Zanders et al. haben diese Aussage durch high-density cDNA microarray Anwendungen an kleinsten Synovialisproben eindrucksvoll bestätigen können (85). Die mittels DNA-Chips gewonnenen Daten bieten somit Möglichkeiten für eine differenzierte molekularbiologische Diagnostik und können damit zur Identifizierung molekularer Prognosemarker oder neuer therapeutischer Zielgrößen beitragen (84).

Subsummierend kann konstatiert werden, dass die Synovialisdiagnostik im Mittelpunkt der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion steht (48, 86, 87) und einschließlich neuer Methoden und Techniken der Probengewinnung und -analysen der Rheumatologie neue Perspektiven im Verständnis der Ätiopathogenese und Therapiestratifizierung entzündlicher Gelenkerkrankungen eröffnet.

Die Bewertung dieser neuen Befunde kann und wird sich an einer optimalen klinischen Beurteilung und Dokumentation ausrichten müssen, die also keineswegs durch die neuen Techniken überflüssig wird. Die Entwicklung und Etablierung von definierten Richtlinien und Standards sowie kontrollierter und einheitlicher Untersuchungsprotokolle für verschiedene Verfahren und Methoden der Synovialisdiagnostik und -analytik stellt in diesem Kontext eine unumgängliche Voraussetzung zur Qualitätssicherung dar, welche in den kommenden Jahren vorangetrieben und umgesetzt werden muss.

## Literatur

1. Emery P, Symmons DP (1997) What is early rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1:13–26
2. Pincus T, Callahan LT, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK (1984) Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studies over nine years. *Arthritis Rheum* 27:864–72
3. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T (1989) Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 16: 585–591
4. Calin A, Elswood J, Klouda PT (1989) Destructive arthritis, rheumatoid factor, and HLA-DR 4. Susceptibility versus severity, a case-control study. *Arthritis Rheum* 32: 1221–1225
5. Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Lang MH, Luthra HS, et al. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 315–332
6. Brower AC (1990) Use of the radiograph to measure the course of rheumatoid arthritis: The gold standard versus fool's gold. *Arthritis Rheum* 33:316–324

7. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, Raber H, Hamm B, Burmester GR, Bollow M (1999) Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 42:1232-1245
8. Buckland-Wright JC (1983) Advances in the radiological assessment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 22:34-43
9. Reiser MF, Bongartz GP, Erlemann R, Schneider M, Pauly T, Sitttek H, Peters PE (1989) Gadolinium-DTPA in rheumatoid arthritis and related diseases: first results with dynamic magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 18:591-597
10. Tamai K, Yamato M, Yamaguchi T, Ohno W (1994) Dynamic magnetic resonance imaging for the evaluation of synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:1151-1157
11. Balint P, Sturrock RD (1997) Musculoskeletal ultrasound imaging: a new diagnostic tool for the rheumatologists? *Br J Rheumatol* 36:1141-1142
12. Grassi W, Cervini C (1998) Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis* 57:268-271
13. Flechtenmacher J, Rohe K, Cotta H (1993) Are histopathological studies helpful in the clinical differential diagnosis of chronic arthritis? *Z Orthop* 131:32-36
14. Charlotte F (1995) Hodgkin disease: recent histologic and biologic data. *Rev-Med-Interne* 16:336-343
15. McLaughlin J, Gladman DD, Urowitz MB, Bomardier C, Farewell VT, Cole E (1991) Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. II. Survival analysis according to biopsy results. *Arthritis Rheum* 34:1268-1273
16. Sugiyama M, Tsukazaki T, Yonekura A, Matsuzaki S, Yamashita S, Iwasaki K (1996) Localisation of apoptosis and expression of apoptosis related proteins in the synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 55:442-449
17. Trabandt A, Gay RE, Gay S (1992) Oncogene activation in rheumatoid synovium. *APMIS* 100:861-875
18. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, Leeb N, Breedveld FC, Marcfarlane JD, Bijl H et al (1994) Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344:1105-1110
19. Chomorat P, Vannier E, Dechanet J, Rissoan MC, Bancherau J, Dinarello CA, Miossec P (1995) Balance of IL-1 receptor antagonist/IL-1 beta in rheumatoid synovium and its regulation by IL-4 and IL-10. *J Immunol* 154:1432-1439
20. Schumacher HR Jr, Magge S, Cherian PV, Sleckman J, Rothfuss S, Clayburne G, Sieck M (1988) Light and electron microscopic studies on the synovial membrane in Reiter's syndrome. Immunocytochemical identification of chlamydial antigen in patients with early disease. *Arthritis Rheum* 31:937-946
21. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Keat AC (1992) Detection of Chlamydia trachomatis DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet* 340:81-82
22. Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilia J, Javier RM, Piemont Y, Kuntz JL, Monteil H, Pourel J (1996) Detection of Borrelia burgdorferi by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 39:736-745
23. Saal JG, Steidle M, Einsele H, Müller CA, Fritz P, Zacher J (1992) Persistence of B 19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 12:147-151
24. Stahl HD, Hubner B, Seidl B, Liebert UG, van der Heijden IM, Wilbrink B, Kraan MC, Emmrich F, Tak PP (2000) Detection of multiple viral DNA species in synovial tissue and fluid of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* 59:342-346
25. Saaibi DL, Schumacher HR Jr (1996) Percutaneous needle biopsy and synovial histology. *Baillieres Clin Rheumatol* 10:535-554
26. Arayssi TK, Schumacher HR Jr (1998) Evaluation of a modified needle for small joint biopsies. *J Rheumatol* 25:876-878
27. Ostendorf B, Dann P, Wedekind F, Brauckmann U, Friemann J, Koebeke J, Schulitz KP, Schneider M (1999) Miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. Rating of diagnostic value in synovitis staging and efficiency of synovial biopsy. *J Rheumatol* 26:1901-1908
28. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J (1995) Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 38:499-505
29. Forestier J (1932) Instrumentation pour biopsie medicale. *Comptes rendus des Seances-Societe de Biologie et de ses Filiales* 110:186-187
30. Polley H, Bickel W, Dockerty M (1951) Experiences with an instrument for punch biopsy of synovial membrane. *Mayo Clin Proc* 26:273-281
31. Parker H, Pearson C (1963) A simplified synovial biopsy needle. *Arthritis Rheum* 6:172-176
32. Schumacher HR Jr, Kulka JP (1972) Needle biopsy of the synovial membrane - experience with the Parker-Pearson technic. *N Engl J Med* 286:416-419
33. Wakefield RJ, Gibbon WW, Emery P (1999) The current status of ultrasonography in rheumatology. *Rheumatology* 38:195-198
34. Manger B, Kalden JR (1995) Joint and connective tissue ultrasonography - a rheumatologic bedside procedure? A German experience. *Arthritis Rheum* 38:736-742
35. Vugt van RM, Dalen van A, Bijlsma JW (1997) Ultrasound guided synovial biopsy of the wrist. *Scan J Rheumatol* 26:212-214
36. McGonagle D, Gibbon W, O'Conner P, Blythe D, Wakefield R, Green M, Veale D, Emery P (1999) A preliminary study of ultrasound aspiration of bone erosion in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 38:329-331
37. Newman JS, Laing TJ, Mc Carthy CJ, Adler RS (1996) Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response - preliminary observations. *Radiology* 198:582-584
38. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, Häberle HJ, Eggens U, Mertz A, Distler A, Sieper J (1996) Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondylarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and follow-up by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 23:659-664
39. Berci G (1976) *Endoscopy*. New York, Appleton-Century-Crofts, pp 57-59
40. Jayson MJ, Dixon AS (1968) Arthroscopy of the knee in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 27:503-511
41. Watanabe M (1954) The development and present status of the arthroscope. *J Japan Med Inst* 25:11-13
42. Jackson RW (1974) The role of arthroscopy in the management of the arthritic knee. *Clin Orthop* 101:28-35
43. Benson JA, The American Board of Internal Medicine (1977) Attributes of the subspecialist in internal medicine, with guidelines for training. *Arthritis Rheum* 20:1282-1285

44. Yates DB, Scott JT (1975) Rheumatoid synovitis and joint disease. Relationship between arthroscopic and histological changes. *Ann Rheum Dis* 34: 1-6
45. Lindblad S, Herfors E (1985) Intra-articular variations in synovitis. Local macroscopic and microscopic signs of inflammatory activity are significantly correlated. *Arthritis Rheum* 28:977-986
46. Ayril X, Dougados M, Listrat V, Bonvarlet JP, Simonnet J, Poirandeu S, Amor B (1993) Chondroscopy: a new method for scoring chondropathy. *Sem Arthritis Rheum* 22:289-297
47. Ike RW (1994) Arthroscopy in Rheumatology: A tool in search of a job. *J Rheumatol* 21:1987-1988
48. Chang RW, Sharma L (1994) Why a rheumatologist should be interested in arthroscopy. *Arthritis Rheum* 11: 1573-1576
49. Youssef PP, Kraan M, Breedveld FC, Bresnihan B, Cassidy N, Cunnane G, Emery P, Fitzgerald O, Kane D, Lindblad S, Reece R, Veale D, Tak PP (1998) Quantitative microscopic analysis of inflammation in rheumatoid arthritis synovial membran samples selected at arthroscopy compared with samples obtained blindly by needle biopsy. *Arthritis Rheum* 41: 663-669
50. Ike RW (1993) The role of arthroscopy in the differential diagnosis of osteoarthritis of the knee. *Rheum Dis Clin North Am* 19:673-696
51. Reece R, Emery P (1995) Needle arthroscopy. *Br J Rheumatol* 12:1102-1104
52. Panchal P, Barr W (1996) Needle arthroscopy: a new frontier in rheumatology. *Compr Ther* 22:44-47
53. Baeten D, Van den Bosch F, Elewaut D, Stuer A, Veys EM, De Keyser F (1999) Needle arthroscopy of the knee with synovial biopsy sampling: technical experience in 150 patients. *Clin Rheumatol* 18:434-441
54. Chen YC (1979) Arthroscopy of the wrist and finger joints. *Orthop Clin North Am* 10:723-733
55. Ohnishi M (1980) Clinical application of arthroscopy in the temporomandibular joint diseases. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 27:141-150
56. Committee on Ethics and Standards, Board of Directors of the Arthroscopy Association of North America (1994) Suggested guidelines for the practise of arthroscopic surgery. *Arthroscopy* 10:22-28
57. Bresnihan B, Tak PP (1999) Synovial tissue analysis in rheumatoid arthritis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 27:58-63
58. Rozmaryn LM, Wei N (1999) Metacarpophalangeal arthroscopy. *Arthroscopy* 15:333-337
59. Slade JF 3rd, Gutow AP (1999) Arthroscopy of the metacarpophalangeal joint. *Hand Clin* 15:501-527
60. Ostendorf B, Dann P, Wedekind F, Brauckmann U, Friemann F, Schulitz KP, Schneider M (1998) Korrelation von Makroskopie und histologischen Befunden miniarthroskopischer Biopsien des MCP-Gelenkes bei Rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 57, Suppl 1, F32
61. Ostendorf B, Peters R, Dann P, Becker A, Scherer A, Wedekind F, Friemann J, Schulitz KP, Mödder U, Schneider M (2001) Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints: Sensitive detection of morphological changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44:2492-2502
62. Schneider M, Ostendorf B, Wedekind F, Pauly T, Jeffry U, Burdach S, Murray R. Highly parallel gene expression profiling of arthritic tissue on DNA microarrays (1999) *Arthritis Rheum, Suppl* 42:S389
63. Youssef PP, Triantafillou S, Parker A, Coleman M, Roberts-Thomson PJ, Ahern MJ, Smith MD (1997) Variability in cytokine and cell adhesion molecule staining in arthroscopic synovial biopsies: quantification using color video image analysis. *J Rheumatol* 24:2291-2298
64. Kraan MC, Haringman JJ, Ahern MJ, Breedveld FC, Smith MD, Tak PP (2000) Quantification of the cell infiltrate in synovial tissue by digital image analysis. *Rheumatology* 39:43-49
65. Tak PP, Smeets TJ, Daha MR, Kluin PM, Meijers KA, Brand R, Meinders AE, Breedveld FC (1997) Analysis of the synovial cellular infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthritis Rheum* 40:217-225
66. Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, Bresnihan B, Post WJ, Hart BA, Breedveld FC, Tak PP (1998) Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum* 41:1481-1488
67. Mulherin D, Fitzgerald O, Bresnihan B (1996) Synovial tissue macrophage populations and articular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39:115-124
68. Cunnane G, Fitzgerald O, Hummel KM, Gay R, Gay S, Bresnihan B (1999) Collagenase, cathepsin B and cathepsin L gene expression in the synovial membrane of patients with early inflammatory arthritis. *Rheumatology* 38:34-42
69. Tak PP, van der Lubbe PA, Cauli A, Daha MR, Smeets TJ, Kluin PM, Meinders AE, Yani G, Panayi GS, Breedveld FC (1995) Reduction of synovial inflammation after anti-CD4 monoclonal antibody treatment in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38:1457-1465
70. Schumacher HR Jr, Bautista BB, Krauser RE, Mathur AK, Gall EP (1994) Histological appearance of the synovium in early rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 23:3-10
71. Gotis-Graham I, Smith MD, Parker A, McNeil HP (1998) Synovial mast cell responses during clinical improvement in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 57:664-671
72. Kraan MC, Haringman JJ, Post WJ, Versendaal J, Breedveld FC, Tak PP (1999) Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis. *Rheumatology* 38:1074-1080
73. Henderson DR, Jayson MI, Tribe CL (1975) Lack of correlation of synovial histology with joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 34: 7-11
74. Bely M, Ratko I, Hodinka L, Markus I, Tanka D, Bozsoky S (1984) Clinical and histological evaluation of synovial needle-biopsies in rheumatoid arthritis. II. Relationship between local clinical activity and histological pattern. *Acta Morphol Hung* 32:133-142
75. Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, Smeets TJ, Daha MR, Kluin PM, Meinders AE, Maini RN (1996) Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39: 1077-1081
76. Veale DJ, Reece RJ, Parsons W, Radjenovic A, O'Connor PJ, Orgles CS, Berry E, Ridgway JP, Mason U, Boylston AW, Gibbon W, Emery P (1999) Intra-articular primatised anti-CD4: efficacy in resistant rheumatoid knees. A study of combined arthroscopy, magnetic resonance imaging and histology. *Ann Rheum Dis* 58: 342-349
77. Tak PP, Thurkow EW, Daha MR, Kluin PM, Smeets TJ, Meinders AE, Breedveld FC (1995) Expression of adhesion molecules in early rheumatoid synovial tissue. *Clin Immunol Immunopathol* 77:236-242



78. Taylor PC, Peters AM, Paleolog E, Chapman PT, Elliott MJ, McCloskey R, Feldmann M, Maini RN (2000) Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43:38–47
79. Smeets TJ, Dayer JM, Krann MC, Versendaal J, Chicheportiche R, Breedveld FC, Tak PP (2000) The effects of interferon-beta treatment of synovial inflammation and expression of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43:270–274
80. Seki T, Selby J, Haupl T, Winchester R (1998) Use of differential subtraction method to identify genes that characterize the phenotype of cultured rheumatoid arthritis synovio-cytes. *Arthritis Rheum* 41:1356–364
81. Heller RA, Schena M, Chai A, Shalon D, Bedilion T, Gilmore J, Wooley DE, Davis RW (1997) Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays. *Proc Natl Acad Sci* 94:2150–2155
82. Jordan BR (1998) Large-scale expression measurement by hybridization methods: from high-density membranes to DNA chips. *J Biochem* 124:251–258
83. Ramsey G (1998) DNA chips: State-of-the-art. *Nature Biotechnol* 16:40–44
84. Schneider M, Glynn R, Ostendorf B, Pauly T, Jeffrey U, Friemann J, Ghandour G, Murray R (2000) Systematic and cohesive classifying and ranking of disease associated gene expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum, Suppl* 43:S391
85. Zanders ED, Goulden MG, Kennedy TC, Kempell KE (2000) Analysis of immune system gene expression in small rheumatoid arthritis biopsies using a combination of subtractive hybridization and high-density cDNA arrays. *J Immunol Methods* 233:131–140
86. Tak PP (2000) Analysis of synovial biopsy samples: opportunities and challenges. *Ann Rheum Dis* 59:929–930
87. Tak PP, Bresnihan B (2000) The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: advances from synovial biopsy and tissue analysis. *Arthritis Rheum* 43: 2619–2633