

2 Einleitung und Problemstellung

Die rheumatoide Arthritis (RA) des Menschen, die zu den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zählt, hat mit einer Prävalenz von ca. 1% in Westeuropa und den USA eine enorme Verbreitung. Neuere Daten zeigen, dass die Gesamtkosten für einen Patienten mit RA pro Jahr in den industrialisierten Ländern um 15000 Dollar liegen, so dass die Erkrankung neben persönlichen Folgen auch volkswirtschaftlich bedeutsam ist (Bernhard und Villiger, 2001).

Die rheumatoide Arthritis, für die das Synonym chronische Polyarthritits gebräuchlich ist, kann mit diversen bildgebenden Verfahren diagnostiziert werden. Konventionelle Röntgenaufnahmen dienten lange Zeit als Goldstandard in der Beurteilung von Krankheitsstatus und Verlauf (Jewell und Watt, 1996). Nachteil dieses Verfahrens ist seine geringe Sensitivität bei der Detektion früher erosiver Läsionen (Brower, 1990), da es nur knöcherne Veränderungen darstellen kann. Eine möglichst frühe Diagnose einer RA ist aber für den richtigen Therapieansatz und die Prognose von entscheidender Bedeutung. Es wurde nachgewiesen, dass eine frühzeitige Therapie den Prozess der Gelenkzerstörung signifikant verzögern kann (Wilke *et al.*, 1993; Emery, 1994). Somit sind sensitive und spezifische Verfahren nötig, die eine Entzündung der Synovialmembran, das erste pathologische Zeichen einer RA, aufzudecken vermögen.

Eine höhere Sensitivität weisen diesbezüglich sowohl die Szintigraphie, die Sonographie als auch die Magnetresonanztomographie auf (Backhaus *et al.*, 1999). Jedes dieser Verfahren hat unterschiedliche Vor- und Nachteile.

Mit der sehr sensitiven 3-Phasen Knochenszintigraphie ist ein Screening, die Darstellung des Befallmusters der Gelenke möglich, während auf eine genaue Gewebedifferenzierung verzichtet werden muss. Die Computertomographie ist, wie auch die konventionelle Röntgendiagnostik, auf wenige Indikationen der Veranschaulichung des knöchernen Bewegungsapparates begrenzt. Gemeinsamer Nachteil dieser drei Verfahren ist die Strahlenbelastung, die angesichts der häufig notwendigen Verlaufsuntersuchungen, insbesondere junger Patienten, nicht zu vernachlässigen ist (Ernst *et al.*, 2000).

Die Sonographie stellt sehr gut Gelenkergüsse, pathologische Veränderungen der Synovialis sowie periartikuläres Weichteilgewebe dar. Ihre Möglichkeit bezüglich der Bildgebung von Knorpel- und Knochenstrukturen ist jedoch sehr begrenzt (Hein *et al.*, 1995). Des Weiteren ist es ein Verfahren, dass neben einem sehr erfahrenen Untersucher einen erheblichen Zeitaufwand benötigt.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) zeichnet sich durch eine sehr sensitive Gewebedifferenzierung aus. Sie ermöglicht die Beurteilung von Weichteilstrukturen, Knorpel

und Knochen. Im Gegensatz zum konventionellen Röntgen deckt die MRT frühe entzündliche Veränderungen im Gelenk auf, besonders die Synovialitis und Tenosynovitis (Backhaus *et al.*, 1999). Den hervorragenden diagnostischen Möglichkeiten stehen allerdings der enorme Kostenaufwand und die geringere Verbreitung gegenüber.

Ein weiteres Verfahren für die Gelenkdarstellung, mit hoher Sensitivität bezüglich der Weichteilstrukturen, ist die laserinduzierte Fluoreszenzdiagnostik, eine Methode die auf Gewebedifferenzierung mittels Licht des nahinfraroten Spektrums (700-1000 nm) beruht (Bremer *et al.*, 2003). Nahinfrarot-Licht wird heute bereits für die Visualisierung von oberflächlich gelegenen Tumoren eingesetzt, beispielsweise in der optischen Mammographie (Grosenick *et al.*, 2003). Es ist eine Methode die nur einen relativ geringen apparativen Aufwand benötigt. Das Prinzip dieser Bildgebung beruht auf Fluoreszenzlicht, dass von Farbstoffmolekülen der Gewebe in unterschiedlicher Intensität abgestrahlt wird, nachdem diese zuvor mittels Laserlicht geeigneter Wellenlänge angeregt wurden. Das entzündete oder maligne Gewebe kann anhand erhöhter Fluoreszenzintensität differenziert werden. Eine verbesserte diagnostische Aussagekraft kann, ebenso wie bei anderen bildgebenden Verfahren, mit Kontrastmitteln erreicht werden, wobei die Signalverteilung eines Fluoreszenzbildes durch die Verteilung des Kontrastmittels bestimmt wird (Riefke *et al.*, 1997).

Sehr günstige photophysikalische Eigenschaften für diagnostische optische Verfahren weisen die Cyaninfarbstoffe auf. Bekanntester Vertreter dieser Farbstoffgruppe ist das Indocyaningrün, das bereits in den fünfziger Jahren entwickelt und bisher hauptsächlich in der Herz-Kreislauf-Diagnostik eingesetzt wurde. Modifizierte Cyanine, an deren Entwicklung intensiv geforscht wird, zeichnen sich durch eine verbesserte Anreicherung im Gewebe und eine erhöhte Fluoreszenzquantenausbeute aus (Licha *et al.*, 2000). Das Prinzip der Nahinfrarot-Diagnostik entzündlicher Gelenkveränderungen wurde bereits an Borrelien-infizierten Mäusen mit den Farbstoffen Indocyaningrün und NIR 9610 getestet (Wojner, 2004).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Effektivität der Nahinfrarot-Bildgebung an arthritisch veränderten Rattengelenken, unter Verwendung eines neuen modifizierten Cyaninfarbstoffes (KC 45), zu untersuchen. Als Tiermodell wird die seit langem etablierte Kollagen-induzierte Arthritis eingesetzt (Trentham *et al.*, 1977). Die Tiere werden vergleichend zur Fluoreszenzdiagnostik im Magnetresonanztomographen untersucht. Abschließende histologische Auswertungen sollen einen objektiven Vergleich zwischen morphologischer Veränderung der Gelenke und gemessener Signalintensität ermöglichen.

Die Arbeit soll eine Aussage über die Effektivität der NIR-Bildgebung, unter Verwendung des KC-Farbstoffes, für die Frühdiagnostik einer Arthritis ermöglichen.