

**Untersuchung ausgewählter Antikörper  
bei Psoriasis Arthritis und deren Assoziation mit  
Komorbiditäten**



Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.)  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Ann-Katrin Inderthal  
aus Fürth

Gießen, 2025

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Zentrum für Innere Medizin

Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie

Gutachterin: Priv. Doz. Dr. med. Rebecca Hasseli-Fräbel

Gutachter: Prof. Dr. med. Thilo Jakob

Tag der Disputation: 18.11.2025

Für meine Familie und Freunde

## **Erklärung zur Dissertation**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Historie der Psoriasis .....	1
1.2 Psoriasis Arthritis .....	1
1.3 Diagnostik der Psoriasis Arthritis.....	7
1.3.1 Klinische Untersuchung .....	7
1.3.2 Labordiagnostik.....	9
1.3.3 Bildgebende Diagnostik .....	10
1.4 Therapie der Psoriasis Arthritis .....	11
1.5 Komorbiditäten.....	13
1.5.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	13
1.5.2 Fatigue Syndrom .....	19
1.5.3 Weitere Komorbiditäten .....	19
1.6 Autoantikörper.....	20
1.6.1 LL37 .....	20
1.6.2 ADAMTSL-5 .....	22
1.6.3 Calpastatin.....	22
1.6.4 Gliadin.....	23
1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit .....	24
2 Material und Methoden.....	25
2.1 Studiendesign, ethische Aspekte, Patientenkohorte und Ablauf.....	25
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	25
2.1.2 Erhebung der klinischen Daten .....	26
2.1.3 Ablauf der Patientenrekrutierung und Datenerhebung.....	28
2.2 Material.....	29
2.2.1 Chemikalien, Materialien, Enzyme .....	29
2.2.2 Verwendete Lösungen.....	30
2.2.3 Verwendete KITs .....	31
2.2.4 Geräte .....	31
2.3 Methoden.....	31
2.3.1 Serumproben .....	31
2.3.2 Einfrieren und Auftauen des Patientenserums .....	32
2.3.3 Durchführung eines indirekten ELISA .....	32

---

2.3.4	Durchführung des indirekten-ELISA zur Detektion von Autoantikörpern gegen LL37 .....	33
2.3.5	Durchführung des indirekten ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 .....	36
2.3.6	Durchführung des indirekten ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen Calpastatin .....	37
2.3.7	ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen Gliadin.....	38
2.3.8	Vorgehen bei der Analyse der BMI-Werte .....	39
2.3.9	Durchführung der Röntgenuntersuchung.....	40
2.4	Grenzwertbestimmung der indirekten ELISA.....	41
2.5	Statistik .....	45
3	Ergebnisse.....	48
3.1	Basiseigenschaften der Studienkohorte .....	48
3.1.1	Soziodemographie Daten, Erkrankungsdauer, Therapie.....	48
3.1.2	Komorbiditäten der Studienkohorte .....	50
3.1.3	Krankheitsaktivität der Studienkohorte.....	52
3.1.4	Auswertung der Röntgendiagnostik .....	53
3.2	Ergebnisse der ELISA-Analyse.....	53
3.2.1	Nachweis von Autoantikörper gegen LL37 .....	53
3.2.2	Nachweis von Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 .....	56
3.2.3	Nachweis von Autoantikörper gegen Calpastatin .....	60
3.2.4	Nachweis von Autoantikörper gegen Gliadin .....	64
3.2.5	Assoziation der spezifischen Antikörper zueinander .....	64
3.3	Rolle der untersuchten Antikörper im Rahmen der Komorbiditäten .....	64
3.3.1	Autoantikörper und Fatigue- Syndrom .....	64
3.3.2	Autoantikörper gegen LL37 und Komorbiditäten.....	65
3.3.3	Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 und Komorbiditäten.....	67
3.3.4	Autoantikörper gegen Calpastatin und Komorbiditäten.....	69
3.4	Rolle der untersuchten Autoantikörper in Verbindung mit dem BMI.....	71
3.4.1	Autoantikörper gegen LL37 in Abhängigkeit vom BMI .....	71
3.4.2	Verhalten von Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 und Calpastatin in Abhängigkeit vom BMI .....	73
3.5	Rolle der untersuchten Antikörper in Zusammenhang mit radiographischen Erscheinungen. ....	74
3.5.1	Autoantikörper gegen LL37 und das Auftreten von radiographischen Erscheinungen.....	74

---

3.5.2	Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 und das Auftreten von radiographischen Erscheinungen .....	76
3.5.3	Autoantikörper gegen Calpastatin und radiographische Erscheinungen...	77
4	Diskussion.....	78
4.1	Festlegung der Grenzwerte der indirekten-ELISA .....	78
4.2	Rolle der Komorbiditäten und deren Korrelation mit spezifischen Antikörpern bei Psoriasis Arthritis.....	81
4.2.1	Kardiovaskuläre Komorbiditäten .....	81
4.2.2	Dyslipidämien .....	83
4.2.3	Diabetes mellitus .....	84
4.2.4	Nikotinkonsum .....	87
4.3	Einfluss spezifischer Antikörper auf den BMI .....	88
4.4	Einfluss der spezifischen Antikörper auf PsA-typische radiographische Erscheinungen .....	90
4.5	Limitierende Faktoren der Studie und Ausblick.....	92
5	Zusammenfassung.....	94
	Summary .....	95
6	Literaturverzeichnis .....	97
7	Anhang.....	106
7.1	FACIT -Fragebogen Fatigue-Syndrom .....	106
7.2	Fragebogen .....	107
8	Kongressbeiträge.....	111
9	Liste der zitierbaren Abstracts .....	111
10	Danksagung.....	112

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Darstellung verschiedener Ausprägungen einer Psoriasis. ....	3
Abbildung 2: Klinische Manifestation einer schweren Psoriasis Arthritis. ....	4
Abbildung 3: Klinische Manifestation einer Daktylitis. ....	5
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Entzündungsprozesse bei einer Psoriasis Arthritis. ....	6
Abbildung 5: Röntgenbilder der Hände einer Patientin mit mutilierender Psoriasis- Arthritis (PsA). ....	11
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Prinzips eines indirekten-ELISA. ....	33
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Erstellung der Standardkurve. ....	35
Abbildung 8: Beispielauswertung der Röntgenbilder der Patientinnen und Patienten. ...	41
Abbildung 9: Bestimmung des Grenzwerts für den Calpastatin-ELISA. ....	42
Abbildung 10: Bestimmung des Grenzwerts für den ADAMTSL-5-ELISA. ....	43
Abbildung 11: Bestimmung des Grenzwerts für den LL37-ELISA. ....	44
Abbildung 12: Nachweis von LL37-Antikörper bei Patienten vs. Gesunden Probanden. .....	54
Abbildung 13: CRP-Spiegel in Abhängigkeit des Nachweises von Anti-LL37- Antikörpern (AK). ....	54
Abbildung 14: DAPSA-Score in Abhängigkeit des Nachweises von Anti-LL37- Antikörpern. ....	55
Abbildung 15: ADAMTSL-5-Antikörper bei Patienten vs. Kontrollen. ....	57
Abbildung 16: DAPSA-Score in Abhängigkeit des Nachweises von Anti-ADAMTSL-5 Antikörpern. ....	58
Abbildung 17: CRP-Spiegel in Abhängigkeit des Nachweises von ADAMTSL-5- Antikörpern. ....	58
Abbildung 18: Anti-Calpastatin-Antikörper bei Patienten vs. Kontrollen. ....	60
Abbildung 19: CRP-Spiegel in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörper gegen Calpastatin. ....	61
Abbildung 20: DAPSA Score in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörper gegen Calpastatin. ....	62
Abbildung 21: Das Auftreten einer arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen LL37. ....	65

---

Abbildung 22: Das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen LL37.....	66
Abbildung 23: Das Auftreten eines Diabetes mellitus in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen LL37.....	66
Abbildung 24: Das Auftreten einer arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen ADAMTSL-5. ....	67
Abbildung 25: Das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen ADAMTSL-5. ....	68
Abbildung 26: Das Auftreten eines Diabetes mellitus in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen ADAMTSL-5 .....	68
Abbildung 27: Das Auftreten einer arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen Calpastatin.....	69
Abbildung 28: Das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen Calpastatin.....	70
Abbildung 29: Das Auftreten eines Diabetes mellitus in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen Calpastatin.....	70
Abbildung 30: Vergleich des Verhaltens von Antikörpern gegen LL37 in Abhängigkeit der verschiedenen BMI-Kategorien. ....	72
Abbildung 31: Vergleich des Verhaltens von Antikörpern gegen ADAMTSL-5 in verschiedenen BMI-Kategorien. ....	73
Abbildung 32: Vergleich des Verhaltens von Antikörpern gegen Calpastatin und verschiedenen BMI-Kategorien. ....	74
Abbildung 33: radiographische Veränderungen in Abhängigkeit mit dem Auftreten von Antikörpern gegen LL37.....	75
Abbildung 34: Verhalten von radiographischen Veränderungen in Abhängigkeit mit dem Auftreten von Antikörpern gegen ADAMTSL-5.....	76
Abbildung 35: Verhalten von radiographischen Veränderungen in Abhängigkeit mit dem Auftreten von Antikörpern gegen Calpastatin.....	77

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CASPAR-Kriterien (CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis). .....	9
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. ....	25
Tabelle 3: Übersicht über erfasste Patientendaten aus dem Fragebogen .....	28
Tabelle 4: Verwendete Materialien, Chemikalien und Enzyme .....	30
Tabelle 5: Verwendete Lösungen.....	31
Tabelle 6: Verwendete KITs .....	31
Tabelle 7: Verwendete Geräte.....	31
Tabelle 8: Gewichtsklassifikation Erwachsene, nach WHO, 2000.....	40
Tabelle 9: Einteilung der PsA-typischen Röntgenbefunde nach dem Scoring System von Loreck/Schulze.....	40
Tabelle 10: Auswertung Assoziationsmaß.....	46
Tabelle 11: Darstellung des jeweiligen Testverfahrens in Abhängigkeit der untersuchten Variablen. ....	47
Tabelle 12: Soziodemographische Daten. ....	48
Tabelle 13: DMARD-Therapie bei Studienkohorte zum Zeitpunkt der Studienteilnahme. ....	50
Tabelle 14: Ergebnisse der Komorbiditäten bei PsA-Patientinnen und -Patienten.....	52
Tabelle 15: Auswertung des DAPSA-Scores bei PsA- Patienten. ....	53
Tabelle 16: Kontingenzanalysen mit Anti-LL37-Antikörpern. ....	56
Tabelle 17: Gruppenvergleiche mit Anti-LL37-Antikörpern.....	56
Tabelle 18: Kontingenzanalysen mit Anti-ADAMTSL-5-Antikörpern.....	59
Tabelle 19: Gruppenvergleiche mit Anti-ADAMTSL-5-Antikörpern.....	59
Tabelle 20: Kontingenzanalysen mit Anti-Calpastatin-Antikörper. ....	62
Tabelle 21: Gruppenvergleiche mit Anti-Calpastatin-Antikörper. ....	63
Tabelle 22: Untersuchung der Assoziation der einzelnen Autoantikörper zueinander. ...	64
Tabelle 23: Ergebnisse der Assoziation von Antikörper und Fatigue-Syndrom bei PsA. ....	64
Tabelle 24: Ergebnisse der Abhängigkeitsanalysen zwischen spezifischen Antikörpern und Komorbiditäten bei PsA-Patientinnen und -Patienten. ....	71
Tabelle 25: Analysen zwischen spezifischen Antikörper und BMI-Kategorien.....	72
Tabelle 26: Analysen eines möglichen Zusammenhangs zwischen von Anti-LL37-Antikörper und radiographischen Veränderungen. ....	75

---

Tabelle 27: Analysen eines möglichen Zusammenhangs zwischen ADAMTSL-5-Antikörper und radiographischen Veränderungen. ....	77
Tabelle 28: Analysen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Calpastatin-Antikörper und radiographischen Veränderungen. ....	77

# 1 Einleitung

## 1.1 Historie der Psoriasis

Der Begriff „Psoriasis“ stammt ursprünglich von dem griechischen Wort „psora“ und bedeutet Krätze oder Räude. Tatsächlich wurde die Psoriasis im Mittelalter oft mit Krätze oder sogar Lepra verwechselt (Burg & Geiges 2014). So wird im Testament von „weißer Lepra“ gesprochen (Cowden et al 2008). Heutzutage wird vermutet, dass es sich dabei jedoch um die Schuppenflechte handelte. Nicht selten wurden im Mittelalter Menschen, die an Lepra erkrankten, isoliert und wie „Aussätzig“ behandelt (Cowden et al 2008). Dabei litten viele wahrscheinlich nicht an Lepra, sondern an der Schuppenflechte.

Der Begriff „Psoriasis“ taucht bereits in der Antike um 200 n. Chr. auf (Altmeyer et al. 2024). Der griechische Arzt Galen verwendete diesen das erste Mal, um eine schuppene Erkrankung der Haut im Bereich der Hoden und Augen zu beschreiben (Cowden et al 2008). Es ist nicht klar, ob es sich dabei wirklich um eine Form der Psoriasis gehandelt hat oder ein Ekzem (Cowden et al 2008).

Erst 1809 wurde durch den englischen Arzt Dr. Robert Willan zwischen Lepra und Psoriasis unterschieden (Burg und Geiges 2014).

Bis heute ist die Erkrankung nicht vollständig geklärt. Allerdings konnte durch neue Methoden und Techniken festgestellt werden, dass sowohl das Immunsystem als auch genetische Veranlagung bei der Entstehung der Krankheit eine Rolle spielen (Cowden et al 2008).

## 1.2 Psoriasis Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine häufige Komorbidität der Psoriasis und gehört zur Gruppe der Spondyloarthritis (Adebajo 2016). Es handelt sich um eine seronegative (Rheumafaktor negativ, Antikörper gegen citrulliniertes Peptid (ACPA) negativ), genetisch mit determinierte, systemisch entzündliche Gelenkerkrankung, die mit den Hauterscheinungen, der Schuppenflechte (Psoriasis), einhergeht. Sowohl die Psoriasis als auch die Arthritis können unabhängig voneinander auftreten, wobei die Psoriasis oft der Arthritis Jahrzehnte vorausgeht. Bisher ist die Erkrankung mit keinem spezifischen validierten Autoantikörper assoziiert. Die genetisch determinierte Antigenvariante des Human Leukocyte Antigen-B (HLA-B), HLA-B27, ist bei etwa 20% der Patientinnen und Patienten mit PsA nachweisbar und mit einem schwereren Subtyp der PsA, einem früheren Krankheitsbeginn und einem schwereren Verlauf der Erkrankung assoziiert

(Adebajo 2016). Auch andere HLA-Antigene wie HLA-B38, HLA-B08 und HLA-B39 zeigen eine vermehrte Assoziation bei Patientinnen und Patienten mit PsA (Adebajo 2016).

Ein weiteres Antigen, das mit der Psoriasis in Verbindung steht, ist HLA-C-06 (Azuaga et al. 2023). Dieses Antigen wurde vermehrt bei Männern mit spätem Krankheitsbeginn und langjähriger Vorgeschichte einer Psoriasis sowie bei Patientinnen und Patienten mit der Komorbidität Adipositas nachgewiesen (Azuaga et al. 2023).

Etwa 0,1%-1% der Gesamtbevölkerung leiden unter PsA, wobei in Europa eine höhere Prävalenz als in Asien beobachtet wird (Azuaga et al. 2023). Bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis beträgt die Prävalenz etwa 20%. Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen, und das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr (Menter 2016).

Die Pathogenese der PsA ist bisher nicht vollständig geklärt. Ein Zusammenspiel aus genetischem Hintergrund und Umweltfaktoren wie Infektionen, Dysbiose, Adipositas und erhöhtem biomechanischem Stress mit Belastung der Enthesen führt über verschiedene Signalwege zu einer Aktivierung des angeborenen und adaptiven Immunsystems (Azuaga et al. 2023). In der Synovialflüssigkeit von PsA-betroffenen Gelenken wurden vermehrt T-Zellen und inflammatorisch wirksamen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-Alpha), Interleukin(IL)-6, IL-12/IL-23 und IL-17 nachgewiesen (Menter 2016). Das Zusammenwirken dieser Zytokine führt zur Arthritis, Tendinitis, Enthesitis und zu anderen pathologischen Prozessen wie der Aktivierung von Osteoklasten und Osteoblasten (Menter 2016).

Die häufigsten Komorbiditäten sind kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, metabolisches Syndrom, Depressionen, Angststörungen, Fibromyalgie und Osteoporose. Besonders die kardiovaskulären Komorbiditäten sind mit einer erhöhten Mortalität und einer geringeren Lebenserwartung von PsA- Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung assoziiert (Lubrano et al. 2020).

## Psoriasis

Die Psoriasis (Schuppenflechte) präsentiert sich klassischerweise durch gut abgegrenzte erythematöse Plaques mit anhaftenden silbrigen Schuppen. Die häufigsten betroffenen Regionen sind die Ellenbogen, Knie, unterer Rücken und Gesäß. Jedoch kann die Erkrankung auch die Kopfhaut, Hand- und Fußinnenflächen, den Genitalbereich und die

Nägel befallen, weshalb eine sorgfältige Untersuchung der Patientinnen und Patienten wichtig ist. Die Ausprägung der Krankheit variiert stark, von nur wenigen isolierten Plaques bis hin zu Plaques, die den gesamten Körper flächig bedecken. (**s. Abbildung 1**) Die Psoriasis wird in verschiedene Subtypen unterteilt (Huhn et al. 2018):

- Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris)
- Guttata-Psoriasis
- Pustulöse Psoriasis
- Inverse Psoriasis
- Erythrodermische Psoriasis



**Abbildung 1: Klinische Darstellung verschiedener Ausprägungen einer Psoriasis.**  
(a) typische scharf begrenzte erythematöse Plaque. Die typische Schuppung ist nicht mehr gut sichtbar, da die Psoriasis-Herde bereits in Abheilung sind, (b) Psoriasis guttata der Hand (c) Nagelpsoriasis mit Onycholyse (d) Nagelpsoriasis mit Ölflecken und Tüpfelnägeln

### Psoriasis Arthritis

Die PsA präsentiert sich nicht nur durch Hauterscheinungen, sondern umfasst auch Entzündungen in Gelenken und Sehnen (Adebajo 2016). Moll und Wright haben ursprünglich fünf Subgruppen identifiziert, die das Krankheitsbild beschreiben: Vorherrschende Entzündung der distalen Interphalangealgelenke (5%), asymmetrische Oligoarthritis (70%), symmetrische Polyarthritis (15%), vorherrschende Spondylitis (5%) und Arthritis mutilans (5%) (Gordon und Ruderman, 2005; Resch-Passini und Spellitz, 2018).

Man unterteilt die PsA in ein vorwiegend peripheres oder axiales Befallsmuster (Menter 2016). In 95% der Fälle besteht eine periphere Gelenkbeteiligung, nur 5 % weisen ausschließlich eine axiale Beteiligung auf (Menter 2016). Etwa die Hälfte der Patienten hat Symptome in beiden Bereichen (Menter 2016). Es ist wichtig,

differenzialdiagnostisch zwischen PsA und axialer Spondyloarthritis zu unterscheiden: die PsA zeigt typischerweise eine asymmetrische Sacroiliitis mit Pseudosyndesmophyten, die nicht immer im Röntgen sichtbar ist. Im Gegensatz dazu weist klassische axiale Spondyloarthritis randständige Syndesmophyten und eine stark ausgeprägte symmetrische Sacroiliitis auf (Adebajo 2016).

Die Arthritis kann sich als asymmetrische Oligoarthritis oder als symmetrische Polyarthritis manifestieren (Gordon und Ruderman 2005). Eine Oligoarthritis liegt vor, wenn weniger als fünf kleine oder große Gelenke betroffen sind (Gialouri und Fragoulis 2021). Bei der Polyarthritis sind mehr als fünf Gelenke betroffen (Gialouri und Fragoulis 2021). Im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis zeigt die PsA in der Regel einen oligoartikulären Befall, insbesondere an den distalen Interphalangealgelenken der Hände, wobei das Verteilungsmuster asymmetrisch ist. (Gialouri und Fragoulis 2021).

Typisch für die PsA sind zusätzlich Fersenschmerzen aufgrund einer Enthesitis sowie das Auftreten einer Daktylitis (Gialouri und Fragoulis 2021). Zudem liegt häufig eine Beteiligung der Nägel vor. Bei der Arthritis mutilans handelt es sich um eine schwere, schnell progrediente Form der PsA mit starken osteolytischen Destruktionen einzelner Finger oder Zehen. Diese können sich als Teleskopfinger oder Pencil-in cup-Deformationen darstellen (**s. Abbildung 2**). (Resch-Passini und Spellitz 2018)



**Abbildung 2: Klinische Manifestation einer schweren Psoriasis Arthritis.**

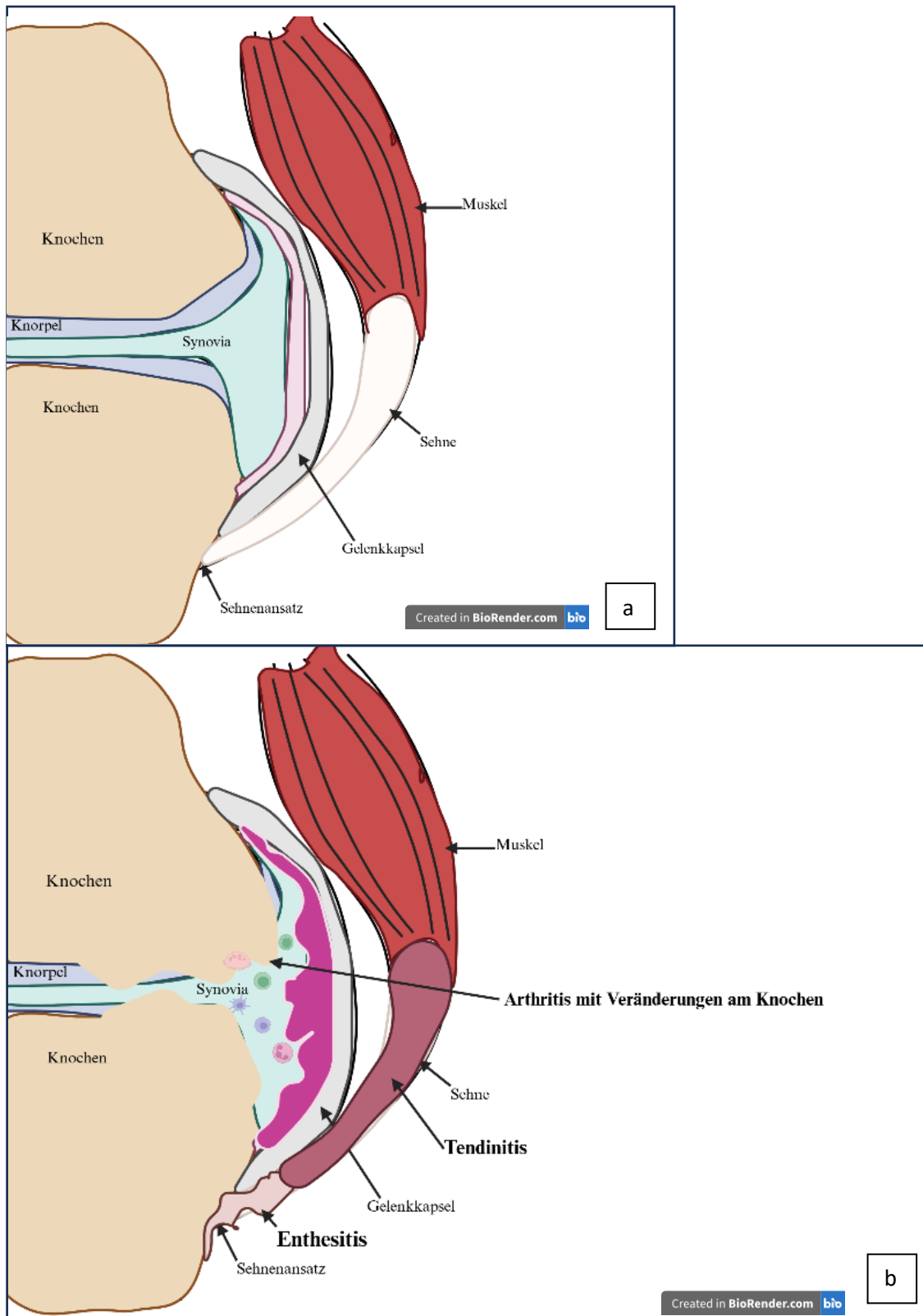
(a) Darstellung ausgeprägter Destruktionen mit Versteifung der Gelenke im Rahmen einer Arthritis mutilans (b) Teleskopfinger als Zeichen einer Arthritis mutilans: Verlängerung der Phalanx durch Zug möglich, bei Loslassen Zurückschnellen in dargestellte Position

### Weitere klinische Merkmale

Die Daktylitis ist ein charakteristisches Zeichen und häufige Manifestation der PsA (Adebajo 2016). Sie stellt sich durch Schwellung und Entzündung eines ganzen Fingers oder Zehs (s. **Abbildung 3**), oft begleitet von einem Strahlbefall dar. Dabei handelt es sich um eine Kombination aus Arthritis, Tendinitis und Enthesitis (Adebajo 2016). Die Enthesitis bezeichnet eine Entzündung der Sehnenansatzstellen an den Knochen. Typischerweise sind die Achillessehne, die Plantarfaszie, die Patellasehne sowie Sehnenansatzstellen an Ellenbogen und Becken betroffen.



**Abbildung 3: Klinische Manifestation einer Daktylitis.** Zu erkennen ist eine Schwellung mit Rötung im Bereich des ersten und zweiten Strahls des linken Fußes. Die gesamte Zehe (Strahl) ist hierbei betroffen bedingt durch eine Arthritis, Tendinitis und Enthesitis.



**Abbildung 4: Schematische Darstellung der Entzündungsprozesse bei einer Psoriasis Arthritis.**

- (a) Darstellung eines gesunden Gelenks (b) Darstellung eines von einer PsA betroffenen Gelenks: . Entzündliche Prozesse manifestieren sich an der Enthese mit Übergang der Sehne, die zu einer Enthesitis und Tendinitis führen. Aufgrund der Inflammation wandern Immunzellen in den Gelenkspalt, so dass eine Hypervaskularisation (pink) stattfindet. Dadurch werden weitere

Immunzellen rekrutiert. Durch die Inflammation kann im Verlauf eine knöcherne Destruktion sowohl im Gelenk als auch an der Ansatzstelle der Enthese entstehen.

Quelle: eigene Darstellung, erstellt mit BioRender

### 1.3 Diagnostik der Psoriasis Arthritis

#### 1.3.1 Klinische Untersuchung

Bislang stehen für die PsA keine Diagnosekriterien zur Verfügung. Die Diagnosestellung orientiert sich an der Anamnese, klinischen Untersuchung, Labordiagnostik und Befunde der apparativen Bildgebung (Härle 2013).

#### Screeningbögen

Aufgrund der Herausforderung einer frühen Diagnosestellung, die eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Fachrichtungen wie Dermatologie, Orthopädie, Allgemeinmedizin und Rheumatologie erfordert, wurden verschiedene Screeninginstrumente entwickelt. Zu den bekanntesten gehören GEPARD (German Arthritis Diagnostik Questionnaire, (Härle 2013)), PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool, (Chimenti et al 2019)), PASE (Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation, (Husni et al 2007)), ToPas (Toronto Psoriasis Arthritis Screen, (Chandran und Gladman 2011)), EARP (Early Arthritis in Psoriatic Patients, (Härle 2013)). Diese werden jedoch nicht routinemäßig eingesetzt. Der Fragebogen GEPARD ist bisher der einzige deutschsprachige Fragebogen, der im Jahr 2010 validiert wurde. Er wurde speziell entwickelt, um Dermatologen dabei zu unterstützen, Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die Anzeichen einer Gelenkbeteiligung zeigen und möglicherweise im klinischen Alltag übersehen werden könnten. Er weist eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 69% auf. In der Anamneseerhebung sollte besonders auf das zeitliche Auftreten von Schmerzen geachtet werden. Aufgrund des entzündlichen Charakters treten diese typischerweise besonders in der zweiten Nachthälfte auf und bessern sich bei Bewegung (Möller 2023). Zudem ist eine umfassende Familienanamnese hinsichtlich einer Psoriasis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, Uveitis und/oder Spondyloarthritis von großer Bedeutung (Adebajo 2016). Wichtige Hinweise für das Vorliegen einer PsA sind auch das Vorhandensein einer aktuellen oder früheren Psoriasis sowie Nagelbeteiligungen.

#### Gelenkuntersuchung gemäß ACR

Für die Gelenkuntersuchung wird bevorzugt das Vorgehen des American College of Rheumatology (ACR) verwendet, die 1965 ursprünglich für die rheumatoide Arthritis (RA) entwickelt wurde, aber ebenso für die Psoriasis-Arthritis (PsA) angewendet werden

kann. Bei der ACR-Gelenkuntersuchung werden betroffene Gelenke erfasst, die schmerzhaft, druckempfindlich oder/und geschwollen sind. Die Untersuchung erfolgt bilateral und umfasst alle großen und kleinen Gelenke. Die maximale Anzahl der schmerzhaften Gelenke beträgt 68, während die Anzahl der geschwollenen Gelenke 66 beträgt, da die Hüftgelenke nicht in die Bewertung der geschwollenen Gelenke einbezogen werden (Menter 2016).

### Bestimmung der Krankheitsaktivität

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität werden verschiedene Scores angewendet (Schoels et al. 2016). Bei vielen Studien wird aufgrund der Einfachheit der DAPSA-Score (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) verwendet. Dieser Score umfasst fünf Variablen: die Anzahl der schmerzhaften (maximal 68) und geschwollenen (maximal 66) Gelenke, die Krankheitsaktivität und Schmerzstärke der letzten 7 Tage auf einer Analogskala von 0 bis 10 sowie das CRP (C-reaktives Protein) (Schoels et al. 2016). Der DAPSA-Score ermöglicht eine Unterteilung der Krankheitsaktivität in Remission, niedrige, moderate und hohe Krankheitsaktivität (Tucker et al. 2019). Für die Berechnung werden die einzelnen Komponenten addiert (druckschmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, CRP, Krankheitsaktivität, Schmerzstärke) (Schoels et al. 2016). Dadurch ergibt sich folgende Unterteilung abhängig vom erhobenen DAPSA-Score:

- $\leq 4$  für Remission
- $>4$  bis  $\leq 14$  für niedrige
- $>14$  bis  $\leq 28$  für mittlere
- $>28$  für hohe Krankheitsaktivität (Tucker et al. 2019).

### Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)

Zur Unterstützung der Diagnosestellung können die CASPAR-Kriterien (Classification-Criteria-for-the-Diagnosis-of-Psoriasis-Arthritis) hinzugezogen werden (Köhm und Behrens 2012). Hierbei handelt es sich um Klassifikationskriterien, welche alle wichtigen Merkmale der PsA erfassen und insbesondere als Einschlusskriterien für Studien dienen. Anders als bei Diagnosekriterien ist ein Erfüllen dieser Kriterien jedoch keine Voraussetzung, um eine Diagnose stellen zu können. Sie können jedoch unterstützend zur Diagnosestellung eingesetzt werden.

Diese Kriterien weisen eine Sensitivität von ca. 95% und eine Spezifität von 98% auf. Sie umfassen alle wesentlichen klinischen Merkmale der PsA, sowie die Familienanamnese und radiologische Veränderungen.

Die CASPAR-Kriterien beinhalten den Nachweis einer Psoriasis, entweder aktuell, in der Anamnese oder bei einem Familienmitglied ersten Grades. Weitere Punkte werden für eine psoriatische Nagelbeteiligung (wie Öltropfennägel oder Onycholyse), das Fehlen eines Rheumafaktors und das Vorhandensein oder Vorliegen einer früheren Daktylitis vergeben. Zur Erfüllung der Kriterien ist ein Score von über drei Punkten erforderlich (Köhm und Behrens 2012).

Domäne	Punkte
1. Nachweis einer Psoriasis	
- bestehende Psoriasis	2
- Psoriasis in Anamnese	1
- Psoriasis bei Familienmitglied 1. Grade	1
2. psoriatische Nagelbeteiligung (Öltüpfelnägel, Onycholyse, Hyperkeratose)	1
3. Negativer Rheumafaktor	1
4. Daktylitis	
- bestehende Daktylitis	1
- Daktylitis in Anamnese	1
5. Radiologische Zeichen gelenknaher Knochenneubildungen	1

**Tabelle 1: CASPAR-Kriterien (Classification criteria for Psoriatic ARthritis).** Links dargestellt sind die fünf Klassifikationskriterien: Nachweis einer Psoriasis, psoriatische Nagelbeteiligung, ein negativer Rheumafaktor, die Daktylitis (Arthritis, Tendinitis und Enthesitis entlang eines Fingers) und radiologische Zeichen gelenknaher Knochenneubildung. Rechts sind die Punkte für die jeweilige Domäne angegeben. Die Punkte werden addiert. Zur Erfüllung der Kriterien sind mindestens 3 Punkte notwendig.

### 1.3.2 Labordiagnostik

Bisher fehlen spezifische Laborparameter für die PsA. Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide (Anti-CCP-Antikörper) und Rheumafaktoren (RF) sind in der Regel negativ, wie bei den meisten Spondyloarthritis (Huhn et al. 2018). Auch Entzündungsmarker, wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP) sind nur bei etwa der Hälfte der Betroffenen erhöht (Huhn et al. 2018).

Bei Patientinnen und Patienten mit PsA ist das Allel HLA-B27 in 40-50% der Fälle positiv (Huhn et al. 2018). Das HLA-B-Molekül gehört zum MHC-Klasse-I-Komplex und kann von T-Lymphozyten gebunden werden, indem es kurze Antigene auf seiner Oberfläche präsentiert (Huhn et al. 2018). Gegenwärtig sind 25 verschiedene Allele (HLA-B2701-HLA-B2725) bekannt, die in Assoziation mit einer PsA diskutiert werden (Huhn et al. 2018). Aber auch bei etwa 10% der gesunden Normalbevölkerung ist das HLA-B27 nachweisbar, so dass der Nachweis nicht spezifisch für eine Erkrankung ist (Huhn et al. 2018).

### 1.3.3 Bildgebende Diagnostik

Zur weiteren Abklärung werden in der Diagnostik der PsA bildgebende Verfahren wie Sonographie, Röntgendiagnostik und Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt (Huhn et al. 2018).

Die Sonographie erweist sich vor allem in frühen Stadien und während akuter Schübe als aussagekräftig, da sie im Gegensatz zur Röntgendiagnostik floride Entzündungsprozesse im Bereich der Sehnen, Sehnenansätze, Synovia, Knorpel und die Perfusion der Gelenke und des umliegenden Gewebes darstellen kann (Huhn et al. 2018). Die MRT gilt als die sicherste Methode zur Darstellung von Gewebeveränderungen, wobei sich damit insbesondere häufige Symptome der PsA wie Synovitis, Enthesitis und Osteitis gut diagnostizieren lassen. (Köhm und Behrens 2012).

Die Röntgendiagnostik wird weiterhin als Goldstandard zur Detektion knöcherner Veränderungen eingesetzt, trotz dass fortschrittlicherer Methoden zur Verfügung stehen (Huhn et al. 2018). Dabei können Knochenveränderungen, Osteoproliferationen und erosive Veränderungen dargestellt werden. Typische radiologische Merkmale der PsA umfassen gelenknahe Knochenneubildungen, erosive Veränderungen, Ankylosen und Gelenkspaltverschmälerungen (s. **Abbildung 5**). Da diese Veränderungen erst im späteren Krankheitsverlauf auftreten, ist die Sensitivität der Röntgendiagnostik für die frühe Diagnose der PsA begrenzt. Das konventionelle Röntgen in der PsA-Diagnostik konzentriert sich auf Hände und Füße sowie auf weitere Gelenke, die als schmerzhaft oder geschwollen angegeben werden. Bei einer vorwiegend axialen PsA kann auch eine Röntgenaufnahme des Iliosakralgelenks hilfreich sein (Gialouri und Fragoulis 2021).



**Abbildung 5: Röntgenbilder der Hände einer Patientin mit mutilierender Psoriasis-Arthritis (PsA).** Röntgenaufnahmen mit Nachweis von typischen radiographischen Befunden einer PsA wie Mutilationen (roter Kreis), Erosionen (grüner Kreis) und Ankylose (blauer Kreis), die charakteristisch für PsA sind.

#### 1.4 Therapie der Psoriasis Arthritis

Prinzipiell gilt bei der PsA wie auch bei der rheumatoiden Arthritis das "tight control"-Prinzip. Die Patientinnen und Patienten werden engmaschig überwacht und kommen alle ein bis drei Monate zur Verlaufskontrolle, bis das Therapieziel erreicht ist (treat to target). Zur Orientierung bei der Wahl der Therapie können die European Alliance of Associations for rheumatology (EULAR)- oder der Group for Research and Assessment of Psoriasis (GRAPPA)- Leitlinien verwendet werden. Dabei sollte das Verteilungsmuster, das Patientenalter, die Vortherapien und mögliche Komorbiditäten berücksichtigt werden (Quelle).

Als erstes kommen meist Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), in Kombination mit Physiotherapie und Steroidinjektionen zum Einsatz (Coates et al. 2022).

Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung sollte zügig mit einer immunmodulierenden Therapie begonnen werden, um bleibende Gelenkschäden zu verhindern.

Hierzu werden DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) verwendet.

Diese lassen sich in unterschiedliche Gruppen einteilen (Ryser und Ciurea 2018):

- csDMARDs (konventionell synthetische)
- tsDMARDs (zielgerichtet synthetisch)

- bDMARDs (Biologika).

Die csDMARDs kommen als primäre Immunmodulation bei der PsA zum Einsatz.

Hierzu zählen Methotrexat (MTX), Leflunomid (LEF) und Sulfasalazin (SSZ).

Zu der Gruppe der bDMARDs gehören die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Gloimumab, Certolizumab pegol), die IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab) und die IL-12/-23-Inhibitoren (Ustekinumab). bDMARDs kommen zum Einsatz, wenn csDMARDs oder Apremilast keine ausreichende Wirkung gezeigt haben, prognostisch ungünstige Faktoren vorliegen oder ein sehr hoher Leidensdruck der Patientinnen und Patienten vorhanden ist.

Zu den prognostisch ungünstigen Faktoren gehören die Beteiligung von fünf oder mehr aktiven Gelenken, radiologisch erkennbare Schäden, erhöhte Entzündungsparameter und Entzündungszeichen sowie extraartikuläre Manifestationen wie Daktylitis, Haut- und Nagelbefall, Enthesitis und Uveitis (Ryser und Ciurea 2018).

Bei Nichtansprechen dieser Medikamente oder Fortschreiten der Erkrankung kann ein anderer TNF-alpha-Inhibitor eingesetzt werden oder auf einen IL-17 bzw. IL-12/23-Inhibitor umgestellt werden.

Eine Kombination von TNF-alpha- und IL-17- oder IL-12/23- Inhibitoren stellt keine geeignete Therapieoption dar (Ryser und Ciurea 2018; Coates et al. 2022).

Welches bDMARDs für die Therapie geeignet ist, hängt von der Ausprägung der Erkrankung des Patienten ab.

Für hauptsächlich dermatologische Manifestationen eignen sich IL-12/23- oder IL-17-Inhibitoren. Bei Vorliegen einer Uveitis oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind TNF-alpha-Inhibitoren indiziert. Patientinnen und Patienten mit vorrangig axialer Beteiligung zeigen auf nicht alle Therapien gleichermaßen gutes Ansprechen: TNF-alpha- und IL-17-Inhibitoren erzielen hohe Wirksamkeiten, während IL-12/23-Inhibitoren kaum axial wirksam sind (Gossec et al. 2020).

Zu den tsDMARDs zählen die Januskinase-Inhibitoren (JAKi) und die PDE4-Hemmer (Taylor et al. 2024)). Ein wichtiger Phosphodiesterase-4-Inhibitor ist Apremilast. Zu den Januskinase-Inhibitoren gehören Upadacitinib und Tofacitinib. Sie kommen bei Therapieversagen oder Unverträglichkeiten gegenüber bDMARDs zum Einsatz (Taylor et al. 2024).

### **1.5 Komorbiditäten**

Die PsA-assoziierten Komorbiditäten ähneln im Allgemeinen den Psoriasis-assoziierten Komorbiditäten (Boehncke und Boehncke 2013). Dazu zählen Osteoporose, Malignome, kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom (Boehncke und Boehncke 2013). Vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen und das metabolische Syndrom weisen eine ähnliche Prävalenz wie bei der rheumatoiden Arthritis auf und sind Hauptursachen für eine erhöhte Mortalität. Weitere Komorbiditäten umfassen Depressionen, Angststörungen, erhöhte Infektionsanfälligkeit sowie seltener auch Osteoporose und Malignome (Krüger 2025).

Im Rahmen der PsA können auch Augenerkrankungen auftreten, wie Uveitis anterior oder Blepharitis (Krüger 2015). Der Nachweis der genetisch determinierten Antigenvariante 27 des Humanen Leukocyten Antigen-B (HLA-B-27) ist prognostisch ungünstig (Krüger 2015).

Des Weiteren besteht eine Assoziation zwischen PsA und Zöliakie sowie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Krüger 2015).

#### **1.5.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Es gibt eine Vielzahl von Faktoren, die das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen neben der PsA zusätzlich erhöhen (Erbel et al. 2008). Dazu gehören die arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und Adipositas (Erbel et al. 2008). Auch Lebensstilfaktoren wie eine ungesunde Ernährung, mangelnde körperliche Aktivität, Rauchen sowie Umweltfaktoren und Stress spielen eine Rolle (Erbel et al. 2008). All diese Risikofaktoren werden häufiger bei Patientinnen und Patienten mit PsA beschrieben und tragen zu einer erhöhten Mortalität bei (Polachek et al. 2017). Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die PsA einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt. Bei Patientinnen und Patienten mit PsA ist das Risiko, kardiovaskuläre Komplikationen zu entwickeln, um 43% im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht (Polachek et al. 2017). Darüber hinaus wurde bei PsA-Patientinnen und -Patienten über 50 Jahren im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte festgestellt (Egeberg et al. 2017).

Die koronare Herzkrankheit (KHK) tritt ebenfalls häufiger bei PsA-Patientinnen und -Patienten auf und stellt einen bedeutenden Risikofaktor für Myokardinfarkte dar (Zhao et al. 2023). Bei Patientinnen und Patienten mit PsA wurde eine reduzierte koronare

Flussreserve (CFR) nachgewiesen. Die CFR, ein hochempfindlicher Marker zur Diagnose der KHK, wird durch das Verhältnis von hyperämischer zu ruhender diastolischer Flussgeschwindigkeit repräsentiert und kann mittels transthorakaler Echokardiographie in Ruhe, während einer Adenosininfusion gemessen werden (Puig 2017). Es besteht eine Korrelation zwischen einer reduzierten CFR, der Krankheitsdauer, dem PASI-Score und dem CRP bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis (Puig 2017).

### Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist eine komplexe Erkrankung, die durch das Zusammenspiel verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren gekennzeichnet ist. Dazu gehören eine Insulinresistenz, eine zentrale Adipositas, die arterielle Hypertonie und die Dyslipidämie. Die Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) für das metabolische Syndrom erfordern eine zentrale Adipositas (definiert als Taillenumfang  $> 94\text{cm}$  bei Männern,  $> 80\text{cm}$  bei Frauen oder  $\text{BMI} > 30\text{kg/m}^2$ ) sowie zwei weitere der folgenden Faktoren:

- Hypertriglyceridämie ( $\text{TG} > 150\text{ mg/dL}$ )
- Niedrige High-Density-Lipide ( $\text{HDL} < 40\text{ mg/dL}$  bei Männern,  $\text{HDL} < 50\text{mg/dL}$  bei Frauen)
- Erhöhter Blutdruck (systolischer RR  $\geq 130\text{ mmHg}$  oder diastolisch  $\geq 85\text{ mmHg}$  oder bereits diagnostizierte und behandelte Hypertonie)
- Erhöhte Nüchternplasmaglukose ( $100\text{ mg/dL}$  oder bereits diagnostizierter Diabetes) (Aschner et al 2014) (Labitigan et al. 2014)

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms in der deutschen Allgemeinbevölkerung wird aktuell auf etwa 26% geschätzt (Schütte et al. 2022). Allerdings zeigt sich tendenziell eine Steigerung dieser Rate (Schütte et al. 2022). Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit PsA weist ein metabolisches Syndrom (Loganathan et al. 2021). Dagegen ist bei der Psoriasis oder bei der rheumatoiden Arthritis nur etwa jede dritte Person davon betroffen (Loganathan et al. 2021).

Beim metabolischen Syndrom kommt es zu einer veränderten Fettverteilung, wobei nicht nur die Menge des Fettes, sondern auch die Ablagerung in anderen Zellen und Organen wie der Leber (Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD)) oder peri-myokardial (ektopy Lipidakkumulation) von Bedeutung ist (Boehncke und Boehncke 2013). Dies ist mit einer vermehrten Freisetzung von inflammatorischen und metabolischen Faktoren assoziiert, wodurch das kardiovaskuläre Risiko begünstigt wird (Boehncke und Boehncke 2013).

Aufgrund der systemischen Inflammation bei der PsA können erhöhte Entzündungsparameter laborchemisch gemessen werden (Tam et al. 2008). Ein wichtiges pro-inflammatorisches Zytokin ist IL-6, welches die Produktion von C-reaktives Protein (CRP) induziert (Tam et al. 2008). IL-6 stimuliert die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und ist mit zentraler Adipositas, arterieller Hypertonie und Dyslipidämie sowie dem metabolischen Syndrom assoziiert (Tam et al. 2008).

Der schleichende, meist subklinische Beginn einer PsA und die damit einhergehende unkontrollierte Entzündungslast erhöhen das Risiko für das metabolische Syndrom und andere kardiovaskuläre Erkrankungen (Labitigan et al. 2014). Somit beeinflussen sich die einzelnen Aspekte gegenseitig negativ.

### Adipositas

Adipositas ist eine schwere Form von Übergewicht und Teil des metabolischen Syndroms, bei der Körpergröße, Körpergewicht und Taillenumfang eine Rolle spielen (Müller-Wieland et al. 2017).

Sie definiert sich über den *Body Mass Index* (BMI), der sich aus dem Quotienten von Körpergewicht in Kilogramm (kg) und Körpergröße in Metern (m) im Quadrat berechnet (Wirth und Hauner 2013).

Als Normalgewicht wird ein BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m<sup>2</sup> definiert. Bei einem BMI über 25 kg/m<sup>2</sup> spricht man von Übergewicht und ab einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> von Adipositas (Wirth und Hauner 2013).

Der BMI reicht zur Risikoeinschätzung bei Adipositas nicht aus, da auch die Fettverteilung eine entscheidende Rolle spielt und beispielsweise bei einer vermehrten Muskelmasse das Körpergewicht höher ausfällt (Wirth und Hauner 2013). Abdominelles Fett ist ein erhöhter Risikofaktor für metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen (Wirth und Hauner 2013). Der Taillenumfang eignet sich zur Beurteilung besser, da anhand des BMI keine Aussage über die Fettverteilung gemacht werden kann (Wirth und Hauner 2013).

Ein Taillenumfang > 94 cm bei Männern und >80 cm bei Frauen deutet auf ein mäßig erhöhtes, über 102 cm bei Männern und >88 cm bei Frauen auf ein deutlich erhöhtes Risiko hin. (Wirth und Hauner 2013, S. 3)

In bisherigen Studien wurde durchschnittlich ein höherer BMI für PsA- Patientinnen und Patienten gegenüber gesunden Personen beobachtet (Bhole et al. 2012, Russolillo et al. 2013). In der Studie von Bhole et al. 2012 wurde bei PsA-Patientinnen und -Patienten

ein durchschnittlicher höherer BMI (29,6 kg/m<sup>2</sup>) im Vergleich zur gesunden Kontrollen von (26,1 kg/m<sup>2</sup>) beobachtet (Bhole et al. 2012).

Obwohl bisher die Kausalität einer PsA und Adipositas nicht ausreichend geklärt werden konnte, scheinen Adipozyten und Makrophagen vom Entzündungstyp an beiden Krankheitsprozessen beteiligt zu sein (Scala et al. 2024). Das Fettgewebe ist ein endokrines Organ. Es spielt eine Rolle im Lipid- und Glucosestoffwechsel, Entzündungs- und Gerinnungsgeschehen, sowie in Insulin-vermittelten Prozessen (Boehncke und Boehncke 2013).

Makrophagen nehmen hierbei eine Schlüsselrolle bei Entzündungsprozessen im Fettgewebe ein. Im aktivierten Zustand stimulieren sie die Adipozyten zur Sekretion von Entzündungsmediatoren (Müller-Wieland et al. 2017). Dadurch entsteht bei der Adipositas ein chronisch entzündlicher Zustand (Müller-Wieland et al. 2017). Vor allem das viszerale Fettgewebe sezerniert sogenannte Adipokine, die im Zusammenhang der PsA und Adipositas eine Rolle spielen und zu einer Insulinresistenz führen können (Boehncke und Boehncke 2013). Die Folge ist eine endotheliale Dysfunktion mit konsekutiver Entstehung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Boehncke und Boehncke 2013).

Ein Adipokin ist zum Beispiel Leptin (Scala et al. 2024). Es dient als Vermittler an den Hypothalamus und gibt den aktuellen Ernährungs- und Fettmassenstatus weiter, wodurch Appetit und Körpergewicht reguliert werden (Scala et al. 2024). Bei der Psoriasis konnten im Vergleich zu gesunden Personen erhöhte Leptinspiegel nachgewiesen werden (Armstrong et al. 2012, S. 4).

### Atherosklerose

Die Atherosklerose stellt einen relevanten Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall dar (Degboé et al. 2022). Ursächlich hierfür ist eine gestörte Endothelfunktion, die durch Faktoren des metabolischen Syndroms sowie durch ungesunde Ernährung und Rauchen begünstigt wird (Degboé et al. 2022).

Bei der PsA werden mehrere Faktoren beschrieben, die das Risiko für Atherosklerose erhöhen (Husted et al. 2011). In verschiedenen Studien wurden bei PsA-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte Triglyceridwerte sowie Abweichungen der HDL- und LDL-Werte von den Normwerten festgestellt (Degboé et al. 2022). Zusätzlich sind ein höherer BMI und Nikotinkonsum bei diesen Patientinnen und Patienten häufiger anzutreffen (Degboé et al. 2022). Die systemische Inflammation

trägt zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose bei (Egeberg et al., 2017).

Das männliche Geschlecht, höheres Lebensalter und eine längere Krankheitsdauer der PsA begünstigen ebenfalls die Entstehung koronarer Plaquebildungen (Puig, 2017). Zudem wurde eine gestörte Endothelfunktion bei PsA-Patientinnen und -Patienten nachgewiesen (Boehncke und Boehncke 2013). Die Gesamtplaquefläche der Karotis sowie die Verkalkung der Koronararterien sind bei PsA-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu Patienten mit Psoriasis erhöht (Boehncke und Boehncke 2013). HLA-B13:02 und HLA-C06:02 stellen zusätzliche negative Prognosefaktoren dar (Boehncke und Boehncke 2013).

Des Weiteren kommt es bei PsA-Patientinnen und -Patienten zu einer Erhöhung von CRP, der Blutsenkungsgeschwindigkeit und den Adipokinen, wie Leptin (Scala et al. 2024). Diese haben insulinantagonistische Effekte und können zu Insulinresistenz führen (Scala et al. 2024). Die resultierende endotheliale Dysfunktion begünstigt die Entstehung von Atherosklerose (Boehncke und Boehncke 2013). Die verloren gegangene Elastizität der Arterien kann weitere kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt oder Apoplex zur Folge haben (Boehncke & Boehncke, 2013).

### Arterielle Hypertonie

Die Arterielle Hypertonie ist eine häufige Erkrankung, die vor allem im höheren Lebensalter auftritt und unbehandelt schwerwiegende Folgen haben kann (Jordan et al. 2018). Die Ursachen sind ein erhöhter Gefäßwiderstand, der durch atherosklerotische Veränderungen oder eine Abnahme der Elastizität der Gefäße im Alter entstehen kann (Jordan et al. 2018). Auch Umweltfaktoren, wie Stress oder Bewegungsmangel, andere systemische Erkrankungen oder die Genetik haben einen Einfluss (Jordan et al. 2018). Generell sollte der Blutdruck  $\leq 140/90$  Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) liegen (Jordan et al. 2018). Abhängig von Alter oder Begleiterkrankungen ist eine strengere Blutdruckeinstellung erforderlich (Jordan et al. 2018). Eine arterielle Hypertonie begünstigt ischämische Ereignisse wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt (Jordan et al. 2018).

Der genaue Pathomechanismus und die Assoziation zur PsA ist noch nicht ausreichend geklärt (Woo et al. 2020). Es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, bedingt durch das Zusammenspiel aus Inflammation, Übergewicht, endothelialer Dysfunktion und Umweltfaktoren (Woo et al. 2020).

Bei PsA-Patientinnen und -Patienten wurde eine höhere Prävalenz einer arteriellen Hypertonie im Vergleich zu Betroffenen mit einer reinen Psoriasis beobachtet (Husted et al. 2011, S. 4) (Wang et al. 2021). Das Risiko für eine arterielle Hypertonie scheint sogar höher zu sein als bei einer rheumatoiden Arthritis (Karmacharya et al. 2021).

### Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch erhöhte Blutzuckerspiegel (Hyperglykämien) gekennzeichnet ist (Harreiter und Roden 2023). Langanhaltende Hyperglykämien können zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen führen, die das Herz, die Nieren, die Gefäße und die Augen betreffen können (Harreiter und Roden 2023). Es gibt vier Typen von Diabetes, wobei für diese Studie nur Typ 1 und Typ 2 untersucht wurden. Bei Typ-1-Diabetes kommt es zu einer autoimmunen Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen im Pankreas, was zu einem absoluten Insulinmangel führt (Harreiter und Roden 2023). Im Gegensatz dazu liegt bei einem Typ-2-Diabetes eine periphere Insulinresistenz zugrunde, während die Beta-Zellen vorerst noch normal funktionieren (Harreiter und Roden 2023).

Verschiedene Studien haben einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Diabetes und PsA oder Psoriasis festgestellt (Solomon et al. 2010). Bei PsA-Patientinnen und -Patienten wurden höhere Nüchternblutglukosewerte im Blut gemessen (Coto-Segura et al. 2013). Auch höhere Anteile an viszeralem Fett, das als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes gilt, werden beschrieben (Coto-Segura et al. 2013). Das Diabetesrisiko steigt mit der Erkrankungsdauer der PsA (Coto-Segura et al. 2013). Diese erhöhte Diabetesprävalenz bei PsA-Patientinnen und -Patienten scheint mit der systemischen Inflammation, damit verbundene Insulinresistenz und mit vermehrtem Auftreten eines metabolischen Syndroms assoziiert sein (Solomon et al. 2010).

### Nikotinabusus

Laut dem deutschen Bundesministerium für Gesundheit beträgt die Raucherprävalenz in Deutschland 24% bei Frauen und fast 34 % bei Männern (Starker et al. 2022). Gazel et al. haben bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis eine um 1,84 höhere Raucherprävalenz beobachtet (Gazel et al. 2020). Ein Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Psoriasis wird vermutet, da Nikotin inflammatorisch wirksame Zytokine aktivieren kann (Nguyen et al. 2018). Dadurch können inflammatorische Prozesse begünstigt werden (Nguyen et al. 2018).

Im Gegensatz dazu konnte bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis und Nikotinkonsum ein um 50% geringeres Risiko festgestellt werden, an einer PsA zu erkranken (Nguyen et al. 2018). Dieses Phänomen wird auch als Raucherparadoxon bezeichnet (Nguyen et al. 2018). Der genaue Zusammenhang ist bisher nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass eine ähnliche Pathogenese wie bei Colitis ulcerosa vorliegen könnte (Gazel et al. 2020). Nikotin könnte hierbei spezifische Zytokine beeinflussen, die ursächlich für die Entstehung einer PsA oder einer Colitis ulcerosa sein könnten (Gazel et al. 2020).

### **1.5.2 Fatigue Syndrom**

Das Fatigue-Syndrom ist durch eine starke Müdigkeit, begleitet von Schwächegefühl und Motivationsschwierigkeiten, gekennzeichnet (Lai et al. 2021). Es tritt häufig bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, Herz- und Tumorerkrankungen auf (Lai et al. 2021). Betroffene Patientinnen und Patienten können oft alltäglichen Aufgaben nicht mehr nachkommen und empfinden Einschränkungen in ihrer Lebensqualität (Lai et al. 2021).

Es besteht eine Verbindung zwischen dem Fatigue-Syndrom und entzündlichen Erkrankungen, chronischen Schmerzen, reduzierter körperlicher Aktivität, Schlafstörungen sowie Angst- und depressiven Störungen (Ballegaard et al. 2021).

Zur Detektion des Fatigue-Syndroms bei Patientinnen und Patienten mit PsA kann der FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fragebogen verwendet werden (Montan et al. 2018). Dieser besteht aus 13 Fragen mit Antwortmöglichkeiten von „0 bis 4“, wobei die Skala von "0 - trifft überhaupt nicht zu" bis "4 – trifft sehr zu " reicht (Montan et al. 2018). Niedrigere Werte weisen in den einzelnen Items auf eine stärkere Ausprägung der Fatigue-Symptomatik hin (Krajewska-Włodarczyk et al. 2020). Die Fragen beziehen sich auf den Zustand der letzten sieben Tage (Montan et al. 2018).

### **1.5.3 Weitere Komorbiditäten**

Depressionen treten besonders häufig als Begleiterscheinungen bei chronischen Erkrankungen wie PsA auf (Tobin et al. 2017). Je stärker PsA-Patientinnen und -Patienten von ihrer Krankheit beeinträchtigt sind, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten depressiver Symptome (Puig 2017). PsA-Patientinnen und -Patienten mit selbstberichteter Depression wiesen im Vergleich zu PsA-Patientinnen und -Patienten ohne Depression erhöhte Werte entzündlicher Marker im Gefäßsystem und eine größere

Belastung koronarer Plaques auf (Puig 2017). Diese Befunde stellen eine zusätzliche Belastung und einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar (Puig 2017).

Da die genetischen und entzündlichen Signalwege sehr ähnlich sind, gibt es eine Korrelation von entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn (CD) und Colitis ulzera (UC) und PsA (Takeshita et al. 2017).

Weitere mögliche Begleiterkrankungen sind: Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD), entzündliche und chronische Nierenerkrankungen, Malignome, Infektionen der Atemwege, Darm und Haut, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), peptische Ulkuserkrankungen, sexuelle Funktionsstörung und obstruktive Schlafapnoe (Takeshita et al. 2017).

### **1.6 Autoantikörper**

Bisher existiert kein eindeutiger serologischer Marker zur Identifizierung und Diagnosestellung der PsA (Frasca et al. 2018a). Histologisch lassen sich jedoch einige Merkmale feststellen, darunter eine Hyperplasie des Synoviums, eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems, eine Infiltration des synovialen Gewebes mit T- und B-Lymphozyten, sowie eine synoviale Angiogenese (Frasca et al. 2018a).

Bei PsA-Patientinnen und -Patienten sind Rheumafaktor (RF) und Anticitrullinierte Protein-Antikörper (ACPA) in der Regel nicht nachweisbar (Frasca et al. 2018a).

Der Nachweis ektooper lymphatischer Strukturen in der Synovia von PsA-Patientinnen und -Patienten deutet darauf hin, dass Antikörper (AK) gegen lokale Autoantigene produziert werden können (Frasca et al. 2018a).

Einige Autoantikörper, wie antinukleäre Antikörper (ANAs), Antikörper gegen kleine nukleäre RNP (anti-sn RNP) und zytoplasmatische RNP, Antikörper gegen epidermale Zellen oder antimikrobielle Peptide, Autoantikörper gegen oxidiertes Low-Density-Lipoprotein sowie anti-doppelsträngige DNA (anti-dsDNA) und antithyreoide mikrosomale Antikörper, wurden bereits beobachtet (Yuan et al. 2019). Aufgrund sehr unterschiedlicher Ergebnisse in verschiedenen Studien eignen sich diese Autoantikörper jedoch nicht für ein allgemeines Verständnis der Pathogenese der PsA (Yuan et al. 2019).

#### **1.6.1 LL37**

LL-37 gehört zur Cathelicidin-Familie und ist das einzige bekannte Peptid dieser Gruppe beim Menschen (Moreno-Angarita et al. 2020). Cathelicidine sind antimikrobielle Peptide (AMPs), die wichtige Bestandteile des angeborenen Immunsystems darstellen

und ein breites Wirkungsspektrum gegen Bakterien, Pilze und Viren haben (Al-Adwani et al. 2020). Sie werden von Epithelzellen und Phagozyten produziert und sezerniert, um Schleimhautoberflächen von pathogenen Mikroben zu befreien und intrazelluläre Erreger abzutöten (Al-Adwani et al. 2020). Als sogenannte Host Defence Peptide (HDPs) besitzen sie zudem immunmodulatorische Aktivitäten, beispielsweise durch die Rekrutierung von Neutrophilen und Makrophagen an Infektionsorten (Al-Adwani et al. 2020).

LL-37 besteht aus 37 Aminosäuren und ist ein kationisches sowie amphipathisches Peptid (Al-Adwani et al. 2020). Durch Bindung an die negativ geladene Membran von Bakterien kann LL-37 eine Störung der bakteriellen Membranintegrität verursachen und letztendlich den Tod der Bakterien bewirken (Moreno-Angarita et al. 2020). Es zeigt zudem immunmodulatorische Eigenschaften wie die Neutralisierung von Lipopolysaccharid (LPS)-induzierter Makrophagenaktivierung, chemoattraktive Aktivität gegenüber Immunzellen und die Aktivierung der Autophagie (Al-Adwani et al. 2020).

LL-37 ist in der Lage, Nukleinsäuren zu binden und die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Typ-I-Interferonen (IFN-I) durch plasmazytoide dendritische Zellen (pDCs) und myeloide dendritische Zellen (mDCs) über eine Triggerung von TLR7/8/9 zu induzieren (Frasca et al. 2018a). LL-37 besitzt sowohl antimikrobielle als auch inflammatorische Wirkungen und kann verschiedene Signalwege aktivieren, einschließlich Keratinozyten, Makrophagen und Endothelzellen. Es besteht eine Korrelation zwischen erhöhtem LL-37 und koronarer Herzkrankheit, wobei LL-37 die Aufnahme von LDL fördert und somit die Entstehung von Atherosklerose unterstützen kann (Nakamura et al.). Seine immunmodulatorischen Fähigkeiten beeinflussen die inflammatorische Regulierung bei Autoimmunkrankheiten wie PsA und systemischem Lupus erythematodes (Moreno-Angarita et al. 2020).

Eine Citrullinierung von LL-37 kann seine immunmodulatorischen Eigenschaften verändern (Al-Adwani et al. 2020). Dadurch wird die Fähigkeit reduziert LPS-induzierte proinflammatorische Zytokine durch Makrophagen zu neutralisieren (Al-Adwani et al. 2020). Autoantikörper gegen natives und citrulliniertes LL-37 wurden in der Synovialflüssigkeit und im Plasma von PsA-Patientinnen und -Patienten nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass LL-37 als Autoantigen bei PsA fungieren könnte (Al-Adwani et al. 2020). LL-37 könnte als Ziel von Autoantikörpern bei PsA dienen, insbesondere carbamylierte Proteine, die bei PsA-Patientinnen und -Patienten signifikant höher

nachweisbar sind als bei Psoriasis-Patientinnen und Patienten ohne Arthritis (Frasca et al. 2018a). Dies deutet darauf hin, dass Antikörperreaktivität gegen LL37 und andere gemeinsame Merkmale der PsA bei der Entwicklung der Krankheit eine Rolle spielen könnten (Frasca et al. 2018a).

### 1.6.2 ADAMTSL-5

Es handelt sich hierbei um ein neuartiges Protein, das sezerniert und exprimiert wird, um an Fibrillin-1 und Fibrillin-2 zu binden (Bader et al. 2012). Es wird vermutet, dass ADAMTSL-5 eine Rolle bei der Modulation von Mikrofibril-Funktionen spielt. Die genaue Funktion ist noch unklar (Fuentes-Duculan et al. 2017). Studien zu Psoriasis-Arthritis (PsA) haben gezeigt, dass ADAMTS-L5 von HLA-C\*06:02-eingeschränkten Melanozyten präsentiert wird, die IL-17-produzierende Zellen aktivieren können (Fuentes-Duculan et al. 2017).

ADAMTS-L5 wird in Melanozyten, die als psoriatische Zielzellen fungieren, exprimiert. Es bindet an einen T-Zell-Rezeptor und kann dadurch die Zelle aktivieren (Yuan et al. 2019). Ähnlich wie bei LL37 ist die Expression von ADAMTS-L5 in läsionaler Haut stark erhöht und wird von dendritischen Zellen, Makrophagen und einigen T-Zellen in der Dermis koexprimiert (Yuan et al. 2019). Durch eine IL-17- oder TNF-Blockade kann die Expression der beiden Autoantikörper deutlich reduziert werden (Yuan et al. 2019). Es konnten erhöhte Konzentrationen von Autoantikörpern gegen LL-37 und ADAMTS-L5 (Anti-humane ADAMTS-L5 IgG-Autoantikörper und anti-humane LL37 IgG-Autoantikörper) bei der Psoriasis nachgewiesen (Yuan et al. 2019). Diese zeigten eine Korrelation mit dem *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), der den Schweregrad der Erkrankung beschreibt. Die Konzentrationen der beiden Autoantikörper veränderten sich entsprechend mit dem PASI-Score; bei Abnahme des PASI-Scores wurden auch geringere Konzentrationen gemessen (Yuan et al., 2019).

### 1.6.3 Calpastatin

Calpastatin ist in vielen verschiedenen Zelltypen vorhanden, einschließlich Keratinozyten, und fungiert als endogener, spezifischer Inhibitor des Enzyms Calpain (Mimori et al. 1995). Es besteht aus vier sich wiederholenden Domänen, von denen jede die Calpain-Aktivität unabhängig voneinander hemmen kann. Insbesondere weist Domäne I die höchste Hemmaktivität auf (Matsushita et al. 2005). Calpain ist eine calciumabhängige neutrale Protease, die an der Regulation verschiedener zellulärer

Grundfunktionen wie Zellzyklus, Apoptose, Exozytose und der Initiierung und Entwicklung von Entzündungsreaktionen beteiligt ist (Zhang et al. 2024).

Autoantikörper gegen Calpastatin wurden im Serum von Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), systemischer Sklerose, systemischem Lupus erythematoses, Polymyositis/Dermatomyositis, Sjögren-Syndrom und Overlap-Syndrom nachgewiesen (Matsushita et al. 2005). Bei der RA scheinen Anti-Calpastatin-Antikörper zur Entwicklung der Arthritis beizutragen, da sie die Calpain-Aktivität verstärken und den Entzündungsprozess dadurch begünstigen können (Matsushita et al. 2005).

Ähnlich wie bei der RA wurden auch Anti-Calpastatin-Antikörper bei PsA nachgewiesen (Matsushita et al. 2005). Aufgrund der chemotaktischen Aktivität von Calpain gegenüber neutrophilen Granulozyten könnte ein Zusammenhang mit der Akkumulation von neutrophilen Granulozyten in der Epidermis bei Psoriasis bestehen, was wiederum die Entstehung der systemischen Entzündung fördern könnte (Matsushita et al., 2005).

### **1.6.4 Gliadin**

Gliadine sind monomere Proteine und ein wichtiger Bestandteil von Gluten und kommen in Weizen, sowie anderen Getreidesorten vor (Kłosok et al. 2021; Qiu et al. 2019). Gluten ist ein wichtiger Bestandteil von Weizen und damit Teil eines der Grundnahrungsmittel der westlichen Welt (Kłosok et al. 2021). Gliadine besitzen Eigenschaften, durch welche starke Immunreaktionen ausgelöst werden können (Avadanei und Brunchi 2024).

Gliadin gehört neben den Transglutaminase-Antikörpern zur Routinediagnostik der Zöliakie, einer Autoimmunerkrankung, bei der es durch Kontakt mit Gluten zu einer immunvermittelten Entzündung der Dünndarmschleimhaut kommt (Rodríguez-Sillke et al. 2023). Verantwortlich für diese Reaktion sind Gliadin-spezifische T-Zellen (Rodríguez-Sillke et al. 2023).

In einer Studie fielen erhöhte IgG4-Anti-Gliadin-Autoantikörper-Spiegel bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Qiu et al. 2019). Es gibt Hinweise darauf, dass Psoriasis-Patientinnen und Patienten mit IgA- und/oder IgG-Antikörpern gegen Gliadin (AGA) einen verminderten PASI aufweisen, wenn sie eine glutenfreie Diät einhalten (Qiu et al. 2019). Gliadin könnte somit als Allergen fungieren, das starke Immunreaktionen auslösen kann (Qiu et al. 2019).

## **1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit**

Kardiovaskuläre Komorbiditäten spielen bei der PsA eine wichtige Rolle und sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität neben der Grunderkrankung selbst assoziiert. Bislang gibt es keine geeigneten Parameter das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil bei Patientinnen und Patienten mit PsA abzuschätzen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eruiert, ob der Nachweis der ausgewählten Antikörper gegen LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin und Gliadin mit kardiovaskulären Komorbiditäten assoziiert ist. Des Weiteren wurde die Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und den beschriebenen Antikörpern untersucht. Da auch die Krankheitsaktivität der PsA zum kardiovaskulären Risikoprofil beiträgt, wurde zusätzlich die Assoziation der ausgewählten Antikörper mit radiographischen Veränderungen der Hände und Füße im Rahmen der PsA überprüft, um festzustellen, ob eine Verbindung zu einem aggressiveren Krankheitsverlauf besteht.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign, ethische Aspekte, Patientenkohorte und Ablauf

Bei der hier durchgeführten Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen November 2019 und August 2021 am Campus Kerckhoff in Bad Nauheim der Justus-Liebig-Universität sowohl ambulant als auch stationär eingeschlossen. Die dafür notwendige Genehmigung erfolgte durch die Ethikkommission (AZ100/19) der Justus-Liebig-Universität Gießen. Das Projekt wurde im Rahmen einer [Prüfer](#)-initiierten Studie (*Investigator Initiated Trial*) gefördert durch Pfizer Pharma GmbH.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien gehörten eine fachärztlich gesicherte Diagnose einer PsA, die Erfüllung der *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR)-Kriterien und eine Krankheitsdauer von mindestens 6 Monaten (s. **Tabelle 2**). Zudem wurden nur erwachsene PsA-Patientinnen und -Patienten ohne Nachweis von Rheumafaktoren und Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA) eingeschlossen.

Patientinnen und Patienten mit weiteren entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, aktueller oder anamnestischer Gichtarthritis und Schwangere wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen (s. **Tabelle 2**).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Erkrankungsdauer > 6 Monate	Vorliegen weiterer rheumatischer Erkrankungen
Rheumafaktor und ACPA negativ	Aktuelle oder anamnestische Gichtarthritis
Diagnosestellung durch einen Facharzt für Rheumatologie	Schwangerschaft
Erfüllung der CASPAR-Kriterien	Röntgenbilder älter 12 Monate
Alter $\geq$ 18 Jahre	

**Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.** ACPA=Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide, CASPAR=Classification Criteria for Psoriatic Arthritis.

### 2.1.2 Erhebung der klinischen Daten

Zur Erhebung der Patienteneigenschaften und klinischen Daten wurden zwei Fragebögen eingesetzt (s. **Tabelle 3**). Der erste Fragebogen erfasste standardisiert die klinischen Daten der Patientinnen und Patienten mit PsA wie Alter, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose, Erstmanifestation der Krankheit, Dauer der Behandlung, HLA-B27-Status, ANA-Titer, aktuelle DMARD (Disease modifying antirheumatic drugs) - Therapie und Angaben zu einer Prednisolon-Therapie. Darüber hinaus wurden im Fragebogen die folgenden Parameter zur Berechnung des DAPSA-Scores erfasst: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, CRP, BSG, Patientenbewertung der Krankheitsaktivität und der Schmerzen. Folgende Komorbiditäten wurden erfasst: Myokardinfarkt, koronarer Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz (nach NYHA-Stadium klassifiziert), weitere arteriosklerotische Erkrankungen (z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall), Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipidämie (Triglyceride, HDL, LDL, Cholesterin), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)/Zöliakie, Asthma bronchiale/chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Hypo-/Hyperthyreose, Osteoporose, Nierenerkrankungen (Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Cystatin C), Tumorerkrankungen (Art der Behandlung, Zeitpunkt der Diagnose und Art der Tumoren). Zusätzlich wurden der Blutdruck, Puls, Körpergröße, Gewicht und Taillenumfang gemessen, um den Body-Mass-Index (BMI) zu berechnen. Es wurden auch Angaben zum Konsum von Genuss- oder Suchtmitteln (Nikotin, Alkohol, Drogen), zur Begleitmedikation der Patientinnen und Patienten und zu Erkrankungen bei Familienangehörigen ersten Grades erfasst.

Anzahl Vorbehandlungen	
Alter als Zahl	
Alter mit Zuordnung einer Gruppe	
Geschlecht	
Erstmanifestation der Erkrankung	
Behandlungsbeginn	
HLA-B27-Status	
Aktuelle DMARD-Therapie	

## Material und Methoden

DAPSA-Score:	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, CRP, 7- Tages-Aktivität, 7-Tages-Schmerzanalyse
BSG	
Kardiovaskuläre Komorbiditäten:	Myokardinfarkt, Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, andere Arteriosklerotische Erkrankungen (pAVK)
Diabetes mellitus	
Uveitiden	
Dyslipidämie	
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen / Zöliakie	
Asthma bronchiale / COPD	
Hypo-/Hyperthreose	
Osteoporose	
Nierenerkrankungen: Kreatinin, GFR	
Tumorerkrankungen, erfolgte Tumorthherapie	
Vitalparameter:	Blutdruck, Puls, Körpergröße, Gewicht, BMI, Taillenumfang
Nikotinabusus, Alkoholabusus, Drogenkonsum	
Begleitmedikation:	Sartane, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Diuretika, Beta- Blocker, Beta2-Sympathomimetika, Metformin/ Diabetika, Vitamin-K-

	Antagoisten, DOAK, Insulin, Statine, Nicht-Opioid Analgetika, NSAR, Opioide, PPI, L-Thyroxin, Thionamide, Bisphosphonate, Kontrazeptiva
Familiäre Erkrankungen	

**Tabelle 3: Übersicht über erfasste Patientendaten aus dem Fragebogen**

DMARD: Disease-modifying-anti-rheumatic-drugs, DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis, CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, ACE: Angiotensin-converting-enzyme, PPI: Protonenpumpeninhibitor, DOAK: direkte orale Antikoagulanzen, NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika

Mithilfe eines zweiten Fragebogens (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Erhebungsbogen) wurde das Ausmaß eines möglichen Erschöpfungssyndroms erfasst. In diesem Fragebogen werden verschiedene Aussagen u.a. zu Alltagssituationen und dem Ausmaß einer Erschöpfung der letzten sieben Tage auf einer Ordinalskala von Null bis Vier bewertet. Dabei wird die Aussage "trifft überhaupt nicht zu" mit null Punkten bewertet und die Aussage "trifft sehr zu" mit vier Punkten (Woo et al. 2020).

### 2.1.3 Ablauf der Patientenrekrutierung und Datenerhebung

Die Datenerhebung fand am Campus Kerckhoff-Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen im Zeitraum von Juni 2020 bis Juli 2021 statt. Alle Patientinnen und Patienten wurden zu einem bestimmten Zeitpunkt gemäß des Studiendesigns (Querschnittstudie) rekrutiert. Zum Zeitpunkt der Studieneinschreibung waren die Patienten entweder ambulant oder stationär in der Campus Kerckhoff Klinik in Behandlung. Die Rekrutierung erfolgte nach Zustimmung der Patientinnen und Patienten vor Ort durch persönliche Befragung. Die Teilnehmenden stimmten der Studienteilnahme schriftlich zu. Die Patientendaten wurden pseudonymisiert. Zusätzlich erfolgten eine Blutentnahme sowie eine Röntgenuntersuchung der Hände und Füße, sofern keine Röntgenuntersuchung innerhalb der letzten 24 Monate durchgeführt wurde. Sowohl die Blutentnahme als auch die Röntgendiagnostik erfolgte im Rahmen der Routinediagnostik. Während der Befragung erhielten die Patientinnen und Patienten einen eigens erstellten Fragebogen, der gemeinsam mit der Studiendurchführerin im Rahmen eines Interviews ausgefüllt wurde. Zusätzlich füllten die Teilnehmenden eigenständig den FACIT-Erhebungsbogen aus.

Die Patientendaten, die klinischen Befunde und die Ergebnisse der Fragebögen wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft Office 365 MPO-Version 2212) zusammengeführt. Innerhalb der Befragung wurde eine Gelenkuntersuchung der großen und kleinen Gelenke durchgeführt, um festzustellen, ob sie zum Zeitpunkt des Einschlusses druckschmerzhaft oder geschwollen waren.

## 2.2 Material

### 2.2.1 Chemikalien, Materialien, Enzyme

ADAMTSL5 Recombinant Protein Antigen	Novus Biologicals, Centennial (Kalifornien)	-20°C
Albumin methylated from bovine serum	Sigma Aldrich, St.Louis (Missouri)	-20°C
Goat serum (normal)	Agilent Technologies, Santa Clara (Kalifornien)	4°C
HRP conjugiertes goat anti-human IgG	Sigma Aldrich, St.Louis (Missouri)	4°C
Kaliumchlorid	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Natriumchlorid	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Natriumhydrogencarbonat (NaHCO <sub>3</sub> )	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
di-Nitriumhydrogenphosphat (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> )	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Natronlauge	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Salzsäure	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Schwefelsäure (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ) (2N) (Stopplösung)	Sigma Aldrich, St.Louis (Missouri)	Raumtemperatur
TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine)	Sigma Aldrich, St. Louis (Missouri)	4°C
Triton X-100	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
CAMP/Cathelicidin Recombinant Protein Antigen	Novus Biologicals, Centennial (Kalifornien)	-20°C
Poly-L.Lysine Solution (0,01%)	Merck Millipore, Burlington (Massachusetts)	-20°C

## Material und Methoden

Milchpulver	Carl Roth, Karlsruhe	4°C
di-Natriumtetraborat (Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub> )	Merck KGaA, Darmstadt	Raumtemperatur
Borsäure	Carl Roth, Karlsruhe	Raumtemperatur
Calpastatin, Human, Recombinant, Domain I	Merck Millipore, Burlington (Massachusetts)	-20°C
EIA/RIA Plate. 96 well, no lid, clear flat bottom	Corning, Glendale (Arizona)	
PP-Röhrchen (15ml, 50ml)	Greiner AG, Kremmünster	
Reaktionsgefäße (0,5ml, 1,5ml)	Carl Roth, Karlsruhe	
Dispensertips (2,5ml, 5ml)	Carl Roth, Karlsruhe	
Gliadin IgG ELISA Kit	Abnova, Taipei	
Pipettenspitzen, Combitips advanced (5ml, 2,5ml)	Eppendorf SE, Hamburg	
Pipettenspitzen (10µl, 200µl, 1000µl)	Carl Roth, Karlsruhe	
Reaktionsgefäße (1,5ml/ 2ml)	Eppendorf SE, Hamburg	
Spritzflasche	Carl Roth, Karlsruhe	
Messzylinder	Carl Roth, Karlsruhe	
Pipetten (Pipetman, 10µl, 20µl, 200µl, 1000µl)	Gilson Inc., Middleton (Wisconsin)	
Multipipette (Handystep)	Brand GmbH + CO KG, Wertheim	

**Tabelle 4: Verwendete Materialien, Chemikalien und Enzyme**

### 2.2.2 Verwendete Lösungen

Lösung	Zusammensetzung
Carbonatpuffer	2,1g NAHCO <sub>3</sub> , auffüllen mit NaOH, HCL ph9,6, ddH <sub>2</sub> O auf 250ml
PBS	80g NaCL, 2g KCL, 14,45g Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 2,4g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , auffüllen mit NaOH und HCL ph 7,4, ddH <sub>2</sub> O auf 1L
Waschpuffer	PBS, 5ml Triton X-100, mit ddH <sub>2</sub> O auf 1L auffüllen
20% BSA in PBS	40g BSA mit PBS auf 200ml auffüllen

0,62g Borsäure, 0,44g NaCl, 0,95g Natrium tetraborat, leicht erhitzen, auffüllen mit NaOH und HCl pH 8,4, ddH<sub>2</sub>O auf 100ml

**Tabelle 5: Verwendete Lösungen**

### 2.2.3 Verwendete KITs

Gliadin IgG ELISA Kit	Abnova GmbH, Taipeh (Taiwan)
-----------------------	------------------------------

**Tabelle 6: Verwendete KITs**

### 2.2.4 Geräte

Kühlschrank (4°C)	Liebherr glassline, Bulle
ELISA-Reader (sunrise)	Tecan, Crailsheim
Pipetboy	Integra Biosciences, Biebertal
Kühlschrank (-80°C) (HERAFREEZE HFUT SERIES)	Thermo Scientific, Waltham (Massachusetts)
Zentrifuge (Multifuge 3S-R)	Heraeus, Hanau
Wärmeschrank (Function Line)	Heraeus, Hanau
Schüttler (Unimax 1010)	Heidolph, Schwabach
Waage (BP61S)	Sartorius, Göttingen

**Tabelle 7: Verwendete Geräte**

## 2.3 Methoden

### 2.3.1 Serumproben

Von allen Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der Routinelaborkontrollen zusätzlich vier Serumröhrchen mit je 7,5 ml entnommen. Die Blutentnahme wurde von der Studiendurchführenden eigenständig durchgeführt. Die Serumröhrchen wurden nach der Entnahme 30 Minuten lang im Kühlschrank gelagert, bevor das Serum im Labor für rheumatologische Grundlagenforschung aufbereitet wurde.

Zur Aufbereitung wurden die Serumröhrchen mit einer Zentrifuge bei einer Geschwindigkeit von 200g/min für 10 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum mit einer Pipette entnommen und gleichmäßig in je zwei Reaktionsgefäße (1,5 ml) pro Serumröhrchen verteilt. Somit standen pro Studienteilnehmende acht Reaktionsgefäße zur Verfügung.

### 2.3.2 Einfrieren und Auftauen des Patientenserums

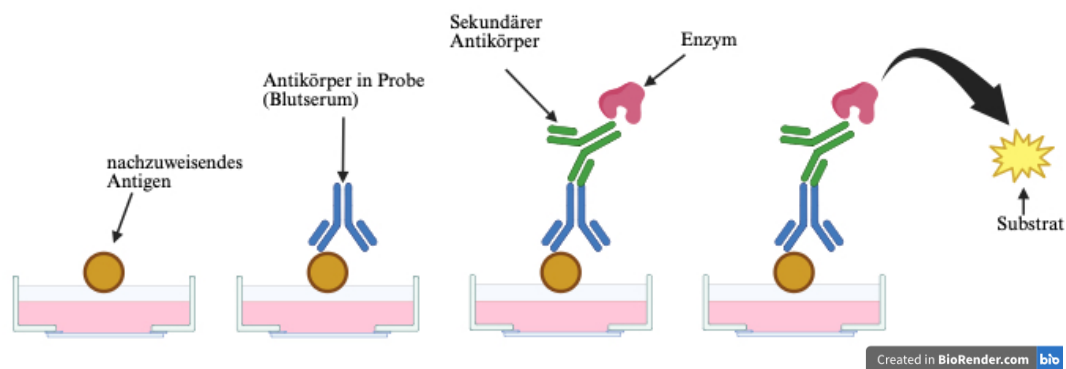
Nach der Zentrifugation und Isolierung des Serums wurden die Reaktionsgefäße mit dem Patientenserum in einer Gefrierbox bei einer Temperatur von  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert, bis sie weiterverwendet wurden.

Vor der Durchführung des Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) wurden die Reaktionsgefäße langsam bei einer Temperatur von  $-4^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Die Proben wurden anschließend eine Stunde lang bei Raumtemperatur stehen gelassen, um vollständig aufgetaut zu werden.

### 2.3.3 Durchführung eines indirekten ELISA

Ein ELISA (Enzyme-Linked-Immunsorbent Assay) ist ein enzymgebundener Immunoassay, der die katalytischen Eigenschaften von Enzymen nutzt, um immunologische Reaktionen nachzuweisen. Es gibt verschiedene Varianten des ELISA: den direkten ELISA, indirekten ELISA, kompetitiven ELISA und den Sandwich-ELISA, wobei letzterer am häufigsten verwendet wird (Alhajj et.al. 2023).

Beim indirekten-ELISA wird, wie beim direkten ELISA die Platte zunächst mit dem gesuchten Antigen beschichtet. Anschließend wird der nachzuweisende Primärantikörper in der Probe (Blutserum) hinzugegeben, der falls vorhanden an das Antigen bindet. Danach wird ein sekundärer, enzymkonjugierter Antikörper aufgetragen, welcher den Primärantikörper bindet und das nachzuweisende Signal verstärkt. Durch die Zugabe eines Substrates wird eine enzymatische Farbreaktion ausgelöst, die das Vorhandensein und die Menge des gesuchten Antikörpers gegen das Antigen widerspiegelt (Alhajj et.al. 2023). (s. **Abbildung 6**).



**Abbildung 6: Schematische Darstellung des Prinzips eines indirekten-ELISA.** Im ersten Schritt wird das nachzuweisende Antigen an die feste Phase gebunden. Dieser bindet den im nächsten Schritt hinzugegebene Antikörper und der Serumprobe und verhindert dessen Auswaschen. Anschließend wird ein enzymkonjugierter sekundärer Antikörper hinzugefügt, der spezifisch an den gebundenen Antikörper in der Probe bindet. Die Zugabe eines geeigneten Substrats führt schließlich zu einer enzymatischen Reaktion, die durch eine Farbänderung detektiert werden kann.

Quelle: eigene Darstellung, erstellt mit BioRender

### 2.3.4 Durchführung des indirekten-ELISA zur Detektion von Autoantikörpern gegen LL37

Die Durchführung und Optimierung der indirekten ELISAs wurde von erfahrenem wissenschaftlichem Personal begleitet und unterstützt.

Die Umsetzung des indirekten-ELISA für Autoantikörper gegen LL37 orientierte sich an der wissenschaftlichen Arbeit von Lande et al. 2020.

Eine 96- Mikrotiterplatte wurde mit einer Konzentration von 1µg/ml LL37 beschichtet und über Nacht bei 4°C inkubiert. Nach Entfernen der Lösung wurde die Platte mit Waschpuffer gewaschen und trockengeklopft.

Bei allen ELISA-Durchführungen wurde der gleiche Waschvorgang angewendet. Der Waschgang umfasste das Auskippen der Lösung, vierfaches Waschen mit Waschpuffer und anschließendes Trocknen der Platte über Papiertüchern.

Anschließend wurde in jede Kavität 200µl Blockierungslösung mit 2% BSA pipettiert und eine Stunde lang bei Raumtemperatur inkubiert. Nach erneutem Entfernen der Lösung und Durchführung des Waschvorgangs wurden 200µl der Serumproben (Verdünnungen von 1:320 und 1:640 in 200µl) in jede Kavität pipettiert. Die Platte wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert und dann wie oben beschrieben gewaschen.

Als Konjugat wurde konjugiertes goat anti-human IgG (HRP) verwendet, von dem 200µl mit einer Verdünnung von 1:5000 in jede Kavität pipettiert wurden. Die Inkubation erfolgte bei Raumtemperatur für eine Stunde, gefolgt von einem Waschvorgang. Anschließend wurden 100µl Substrat in jede Kavität pipettiert und bei Dunkelheit und Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert. Nach Ablauf dieser Zeit wurden 50µl Stopp-Lösung in jede Kavität gegeben und die Absorptionen innerhalb von fünf Minuten gemessen.

Aufgrund wiederholter unspezifischer Bindungen wurden mehrere Optimierungsprozesse des ELISA durchgeführt.

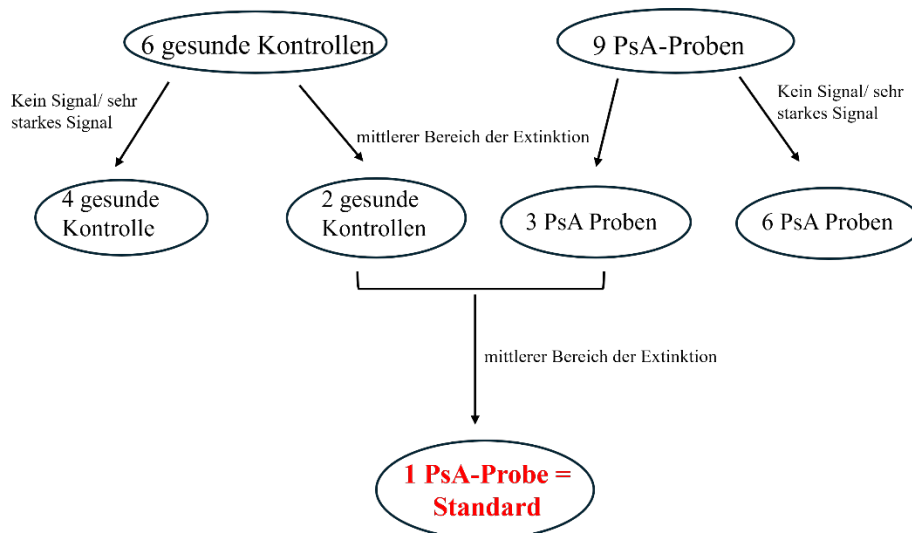
### Optimierung des LL37-ELISA

Aufgrund der starken Verfärbung der Leerprobe wurde vermutet, dass ein übermäßiges Hintergrundsignal durch einen Sekundärantikörper vorlag. Im Rahmen der Optimierung wurde daher angestrebt, das Hintergrundsignal signifikant zu reduzieren, um den gesuchten Antikörper deutlich sichtbar zu machen. Dabei wurden verschiedene Variablen, darunter die Vorbeschichtung, die Beschichtung und die Verdünnungen der Proben, modifiziert und getestet. Bei der Vorbeschichtung wurde Poly-L-Lysin (PLL) in Konzentrationen von 2 und 10µg/ml auf einer Platte aufgetragen und über Nacht bei 4°C inkubiert, während auf einer anderen Platte 0,1 und 0,5mg/ml modifiziertes Bovines Serumalbumin (mBSA) für 30 Minuten bei 37°C inkubiert wurde. Bei der Beschichtung wurden Ergebnisse von 2% BSA, Ziegen Serum und Milchpulver mit denen von 10% BSA, Ziegen Serum oder Milchpulver verglichen.

Aufgrund fortbestehender unspezifischer Bindungen wurde ein neuer Versuch mit einer anderen Variante des LL-37-Proteins durchgeführt, das sich von der ursprünglich verwendeten Variante durch eine vierfach längere Sequenz unterschied. Anschließend wurde erneut die Vorbeschichtung mit mBSA im Vergleich zu Poly-L-Lysin (PLL) getestet, wobei PLL in Phosphatpufferlösung (PBS) die besten Ergebnisse erzielte. Ebenso wurde erneut die Beschichtung mit 2% BSA, Ziegen Serum und Milchpulver im Vergleich zu 10% BSA, Ziegen Serum und Milchpulver getestet, wobei das geringste Hintergrundsignal bei Milchpulver in PBS festgestellt wurde.

Um eine Standardkurve erstellen zu können, wurden zunächst zufällig Proben von 9 PsA Patientinnen und Patienten sowie von 6 gesunden Kontrollpersonen ausgewählt. Im ersten Durchlauf wurden die Proben in den Verdünnungen 1:320 und 1:640 aufgetragen. Daraufhin wurden 5 Proben, die im ersten Durchgang ein positives Signal über dem

Hintergrund (Blank ohne Serum) aufwiesen und im mittleren Extinktionsbereich der Messung lagen, in einem zweiten Testdurchlauf erneut getestet und verifiziert. Nach diesem Schritt wurde eine Probe aus dem mittleren Bereich der Extinktionswerte ausgewählt, die anschließend als Standard verwendet werden sollte. Hierzu wurde die Probe erneut in verschiedenen Verdünnungen (1:100, 1:320, 1:640 und 1:2400) aufgetragen und geprüft, ob die entsprechenden Verdünnungen in den Messwerten ersichtlich waren. Nach der Bestätigung wurde die Probe bei den künftigen Messungen als Standard verwendet und ermöglichte die Erstellung einer Standardkurve. Die Messung wurde daher in den weiteren Experimenten als Kontrolle für den korrekten Ablauf der Messungen pro ELISA-Platte integriert (s. **Abbildung 7**).



**Abbildung 7: Schematische Darstellung der Erstellung der Standardkurve.** Im ersten Durchlauf wurden 6 Proben von gesunden Kontrollen und 9 PsA-Proben parallel getestet. Für den zweiten Durchlauf wurden 2 gesunde Kontrollen und 3 PsA-Proben mit mittleren Extinktionswerten ausgewählt. In diesem zweiten Durchgang wurde erneut eine PsA-Probe mit einem mittleren Extinktionswert identifiziert, die zur Erstellung der Standardkurve verwendet wurde.

### Endgültige Version des LL37-ELISA

Es wurde eine 96-Mikrotiterplatte verwendet. Zur Vorbeschichtung wurden 200µl von 10µg/ml Poly-L-Lysin (PLL) in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (PBS) (Stocklösung 0,1mg/ml, verdünnt 1:10) in jede Kavität pipettiert. Die Platte wurde anschließend mit Klebefolie abgedeckt und über Nacht bei 4°C inkubiert. Nach einem Waschvorgang wurde die Beschichtung mit 1µg/ml LL37 in Carbonatpuffer (Stocklösung 2,3mg/ml) aufgetragen (200µl pro Kavität) und die Platte erneut mit Klebefolie abgedeckt und über Nacht bei 4°C inkubiert. Nach erneutem Waschen wurden

jeweils 200 µl Blockierungspuffer (2% Milchpulver in PBS) in jede Kavität pipettiert und die Platte mit Klebefolie bedeckt wurde. Die Blockierungsreaktion erfolgte für eine Dauer von zwei Stunden bei Raumtemperatur auf einem Schüttler mit 50 Umdrehungen/min. Nach einem weiteren Waschvorgang wurde 200µl Standard bzw. Probenverdünnung (1:2400) pro Kavität pipettiert. Die Platte wurde wieder mit Klebefolie bedeckt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur auf einem Schüttler mit 50 Umdrehungen/min inkubiert. Anschließend erfolgte ein weiterer Waschvorgang und 200µl des Konjugats mit konjugiertem goat anti-human IgG (HRP) in einer Verdünnung von 1:5000 in PBS wurden in jede Kavität pipettiert. Die Platte wurde wieder mit Klebefolie bedeckt und für eine Stunde bei Raumtemperatur auf einem Schüttler mit 50 Umdrehungen/min inkubiert. Nach einem erneuten Waschvorgang wurde 100µl Substrat (TMB) in jede Kavität pipettiert und für 30 Minuten bei Raumtemperatur und Dunkelheit auf einem Schüttler mit 50 Umdrehungen/min inkubiert. Danach wurden 50µl Stopplösung in jede Kavität pipettiert und die Platte leicht geschüttelt, um eine gleichmäßige Verteilung der Stopplösung zu gewährleisten. Die Messung erfolgte innerhalb von fünf Minuten. Für die Messung aller Proben wurden zwei 96-Kavitäten-Mikrotiterplatten benötigt

### **2.3.5 Durchführung des indirekten ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen ADAMTSL-5**

Für den ADAMTSL-5 ELISA wurde das optimierte Protokoll des bereits beschriebenen ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen LL37 verwendet.

Wie oben beschrieben erfolgte die Auswahl einer Probe mit Signal im mittleren Extinktionsbereich als Standardkontrolle.

Der Waschvorgang wurde entsprechend dem zuvor beschriebenen Verfahren des ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen LL37 durchgeführt. Während jedes Inkubationsschritts wurde die Platte zum Schutz vor Kontamination mit Klebefolie abgedeckt und bei 50 Umdrehungen pro Minute leicht geschüttelt.

Zur Durchführung des ADAMTSL-5-ELISA wurde eine 96-Kavitäten-Mikrotiterplatte verwendet. Zunächst wurde ein Vorbeschichtung mit 0,5mg/ml mBSA in PBS durchgeführt, wobei 200µl Lösung in jede Kavität pipettiert wurden. Die Inkubation erfolgte bei 37°C für 30 Minuten. Nach dem Waschvorgang wurde die Beschichtung durch Zugabe von 200µl einer Lösung von 1µg/ml ADAMTSL-5 in PBS (Verdünnung 1:5500) pro Kavität aufgetragen. Die Platte wurde dann zwei Stunden lang bei Raumtemperatur inkubiert. Nach einem erneuten Waschvorgang wurden in jede Kavität

200µl Blockierungslösung pipettiert, gefolgt von einer einstündigen Inkubation bei Raumtemperatur. Nach einem weiteren Waschvorgang wurden Standard- bzw. Probenverdünnungen in jede Kavität pipettiert und für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurde Konjugat (HRP 1:5000 in PBS) in jede Kavität pipettiert und für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Nach einem abschließenden Waschvorgang wurde in jede Kavität 100µl Substrat pipettiert und die Platte für 30 Minuten bei Dunkelheit inkubiert. Schließlich wurde in jede Kavität 50µl Stopp-Lösung pipettiert, die Platte vorsichtig geschüttelt und die Absorptionen innerhalb von fünf Minuten gemessen.

Insgesamt wurden zwei Platten benötigt, um die Proben von Patientinnen und Patienten und gesunden Personen zu untersuchen.

### **2.3.6 Durchführung des indirekten ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen Calpastatin**

#### Optimierung des Calpastatin ELISA

Für das ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen Calpastatin wurde das Protokoll des zuvor beschriebenen ELISA (s. Punkt 2.3.4) adaptiert. Zunächst wurden verschiedene Varianten der Vorbeschichtung mit 0,5mg/ml mBsa, 10µg/ml Poly-L-Lysin und 10% Boratpuffer getestet. Da bei allen Varianten der Vorbeschichtungen vermehrt unspezifische Bindungen nachweisbar waren, erfolgte als nächster Schritt ein Versuch ohne Vorbeschichtung, der zu verbesserten Ergebnissen führte.

Bei der Beschichtung wurde zunächst eine Konzentration von 5µg/ml Calpastatin verwendet. Anschließend wurden Calpastatin-Beschichtungen in Carbonat- und Boratpuffer verglichen. Für die Blockierung wurden verschiedene Lösungen, einschließlich 10% Ziegenserum, 2% und 10% Ziegenserum mit BSA sowie 10% BSA im Vergleich zu 10% Milchpulver, in verschiedenen Kavitäten aufgetragen und getestet. Die besten Ergebnisse wurden durch eine Beschichtung mit Calpastatin in Boratpuffer und einer Blockierung mit Milchpulver erzielt, weshalb diese Bedingungen für die finale Umsetzung dieses ELISA verwendet wurden.

Die Proben wurden mit verschiedenen Verdünnungen (1:250, 1:500, 1:50 und 1:1000) getestet, wobei eine Verdünnung von 1:1000 ausgewählt wurde, da bei dieser Verdünnung das Hintergrundsignal am geringsten war.

Die Auswahl der Standardkontrolle erfolgte nach oben beschriebenem Prinzip. Eine Probe die im mittleren Bereich der Extinktion lag konnte ausgewählt werden und als Standard auf den Platten mitgeführt werden.

Finale Version der Umsetzung des ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen Calpastatin

Es wurde eine 96-Kavitäten-Mikrotiterplatte eingesetzt. Bei den folgenden Waschvorgängen wurde die Lösung der Platte wie zuvor beschrieben ausgekippt. Anschließend wurde die Platte viermalig mit Waschpuffer gewaschen und nach jedem Waschen auf Papiertüchern ausgeklopft. Für die Inkubation wurde die 96-Kavitäten-Mikrotiterplatte mit Klebefolie bedeckt und mit 50 Umdrehungen/Minute leicht geschüttelt.

Für das endgültige Calpastatin-ELISA wurde keine Vorbeschichtung verwendet. Zu Beginn wurden jeweils 200µl Beschichtungslösung mit 5µg/ml Calpastatin in Boratpuffer in jede Kavität pipettiert und anschließend bei 4°C über Nacht inkubiert. Nach einem Waschvorgang folgte das Auftragen von 200µl Blockierungslösung in jede Kavität, wobei 10% Milchpulver in PBS verwendet wurde. Die Inkubationszeit betrug eine Stunde bei Raumtemperatur, gefolgt von einem weiteren Waschvorgang.

Die Proben wurden mit 10% Milchpulver in Verdünnungen von 1:500 und 1:1000 mit jeweils 200µl in jede Kavität pipettiert. Nach einer zweistündigen Inkubation bei Raumtemperatur und einem erneuten Waschvorgang wurde 200µl Conjugat (HRP) in jede Kavität pipettiert. Die Platte wurde dann für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert.

Schließlich wurde nach einem weiteren Waschvorgang 100µl Substrat in jede Kavität pipettiert und eine letzte Inkubation bei Raumtemperatur und Dunkelheit für 30 Minuten durchgeführt. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden 50µl Stopplösung in jede Kavität gegeben und die Platte leicht geschüttelt, um eine gleichmäßige Verteilung zu gewährleisten. Die Absorptionen wurden innerhalb der nächsten fünf Minuten gemessen. Die Schritte wurden für zwei Platten durchgeführt, um alle Proben zu messen.

### **2.3.7 ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen Gliadin**

Für dieses ELISA wurde das Gliadin IgG ELISA-Kit der Firma Abnova (Version 01, KA 4830) verwendet. Alle erforderlichen Lösungen waren im Kit enthalten.

Zu Beginn wurden alle Proben auf Raumtemperatur aufgetaut und die Waschlösung vorbereitet, indem der Teil der konzentrierten Waschlösung mit destilliertem Wasser

verdünnt wurde (Verhältnis 1:19). Die Kontrollen und verdünnten Proben wurden gemäß dem Protokoll und dem vorgegebenen Plattenlayout vorbereitet, wobei eine Kavität für den Leerprobe (Blank) freigelassen wurde. Die Proben wurden im Verhältnis 1:101 (1 ml Probe in 100ml Probenverdünnung) verdünnt.

Anschließend wurden 100µl der Negativkontrolle in zwei Kavitäten und 100µl der Positivkontrolle in eine andere Kavität pipettiert, während 100µl des Kalibrators 4 in zwei weitere Kavitäten pipettiert wurden. Danach wurden 100µl der vorbereiteten Probenverdünnung in die übrigen Kavitäten pipettiert. Die Platte wurde abgedeckt und für 30 Minuten bei 37°C inkubiert.

Nach der Inkubation wurde der Platteninhalt abgesaugt, die Platte fünfmal mit der vorbereiteten Waschlösung gewaschen und auf Papier ausgeklopft, um alle Reste zu entfernen. Anschließend wurden 100µl des Konjugats in alle Kavitäten außer der freigelassenen Leerprobe pipettiert. Die Platte wurde erneut abgedeckt und für weitere 30 Minuten bei 37°C inkubiert.

Nach der Inkubation wurde der Platteninhalt erneut abgesaugt, die Platte fünfmal mit der Waschlösung gewaschen und auf Papiertüchern ausgeklopft. Danach wurden 100µl TMB-*Complete* (Tetramethylbenzidine) in alle Kavitäten pipettiert, wobei darauf geachtet wurde, eine Kontamination zu vermeiden. TMB wirkt farbstoffbildend und kann dadurch die Antikörperreaktivität in ELISA-Versuchen visualisieren. Die Platte wurde erneut abgedeckt und für 15 Minuten bei 37°C lichtgeschützt inkubiert.

Um die Reaktion zu stoppen, wurden 100µl der Stopplösung in der gleichen Reihenfolge und den gleichen Abständen wie im vorherigen Schritt hinzupipettiert. Abschließend wurde die Absorption bei 450nm mit einem Photometer gemessen, und das Ergebnis wurde abgelesen.

Die quantitative Auswertung erfolgte in U/ml, wobei Werte < 18U/ml als negativ, Werte zwischen 18 und 22 als grenzwertig und Werte >22 als positiv betrachtet wurden.

### **2.3.8 Vorgehen bei der Analyse der BMI-Werte**

Zur einfacheren Auswertung der BMI-Werte erfolgte die Einteilung in die Kategorien Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht, Präadipositas, und die Adipositas Grade 1-3.

Die Kategorisierung des BMI erfolgte gemäß den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation von 2000. (s. **Tabelle 8**).

Kategorie	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Risiko für Folgeerkrankungen
Untergewicht	<18,5	Niedrig
Normalgewicht	18,5-24,9	Durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25	
Präadipositas	25-29,9	Gering erhöht
Adipositas Grad 1	30-34,9	Erhöht
Adipositas Grad 2	35-39,9	Hoch
Adipositas Grad 3	≥ 40	Sehr hoch

**Tabelle 8: Gewichtsklassifikation Erwachsene, nach WHO, 2000**

### 2.3.9 Durchführung der Röntgenuntersuchung

Die Röntgenuntersuchung der Patientinnen und Patienten wurde unter Standardbedingungen bei Raumtemperatur in der Radiologie des Campus Kerckhoff-Klinikums der Justus-Liebig-Universität durchgeführt. Zur Teilnahme an der Studie wurde von jeder Patientin und jedem Patienten eine aktuelle Röntgenaufnahme der Hände und Füße benötigt, wobei "aktuell" als innerhalb der letzten 24 Monate definiert wurde. Die Befundung der Röntgenbilder erfolgte verblindet durch einen erfahrenen Facharzt für Radiologie mit Schwerpunkt für Rheumatologie und die Zweitbefundung durch eine Fachärztin für Rheumatologie mit Zusatzbezeichnung Röntgendiagnostik Skelett.

Die Einteilung erfolgte gemäß dem Scoring-System von Loreck/Schulz, das vier Grade umfasst (Schulze et al. 1981):

Grad 0	Keine Psoriasisarthritis (PsA)
Grad 1	Frühe Veränderungen wie Periostproliferationen, aber keine Erosionen
Grad 2	Erosionen der Gelenke, inklusive Periostproliferationen
Grad 3	Mutilationen, Ankylosen, Erosionen – Spätveränderungen

**Tabelle 9: Einteilung der PsA-typischen Röntgenbefunde nach dem Scoring System von Loreck/Schulze**

Die Bewertung erfolgte jeweils pro Extremität, wodurch sich für jeden der Patientinnen und Patienten vier Einzelscores und ein Gesamtsummenscore ergaben. Der maximale Gesamtsummenscore betrug demnach zwölf.

Patienten-ID	Hand links	Hand rechts	Fuß links	Fuß rechts	SUMME

**Abbildung 8: Beispielauswertung der Röntgenbilder der Patientinnen und Patienten.** Jedes Fenster in der Abbildung zeigt eine Extremität des Patienten, auf der Grundlage des Scoring-Systems von Loreck/Schulz wurden die Grade der Veränderungen numerisch eingetragen und anschließend summiert.

## 2.4 Grenzwertbestimmung der indirekten ELISA

Die Grenzwertfestlegung für die indirekten ELISA zum Nachweis von Anti-LL37-, Anti-ADAMTSL-5- und Anti-Calpastatin-Antikörper erfolgte unter der Hypothese, dass gesunden Kontrollen weniger Antikörper aufweisen als Patientinnen und Patienten. Berücksichtigt werden musste dabei die fehlende Datenlage zum Vorkommen der Antikörper in der gesunden Bevölkerung, sowie die unzureichende Datenlage zu den Antikörpern bei PsA-Patientinnen und Patienten. Aufgrund Kreuzreaktionen und Autoimmunität, welche auch in der gesunden Bevölkerung auftritt, wurde davon ausgegangen, dass auch bei den gesunden Kontrollen positive Antikörper zu finden sind. Da es sich um eine sehr frühe Phase der ELISA-Etablierung handelte ging es in dieser Studie darum, ein rein exploratives Signal eines möglichen Antikörpernachweises zu finden. Daher haben wir uns in der Grenzwertfestlegung für eine graphische Methode entschieden.

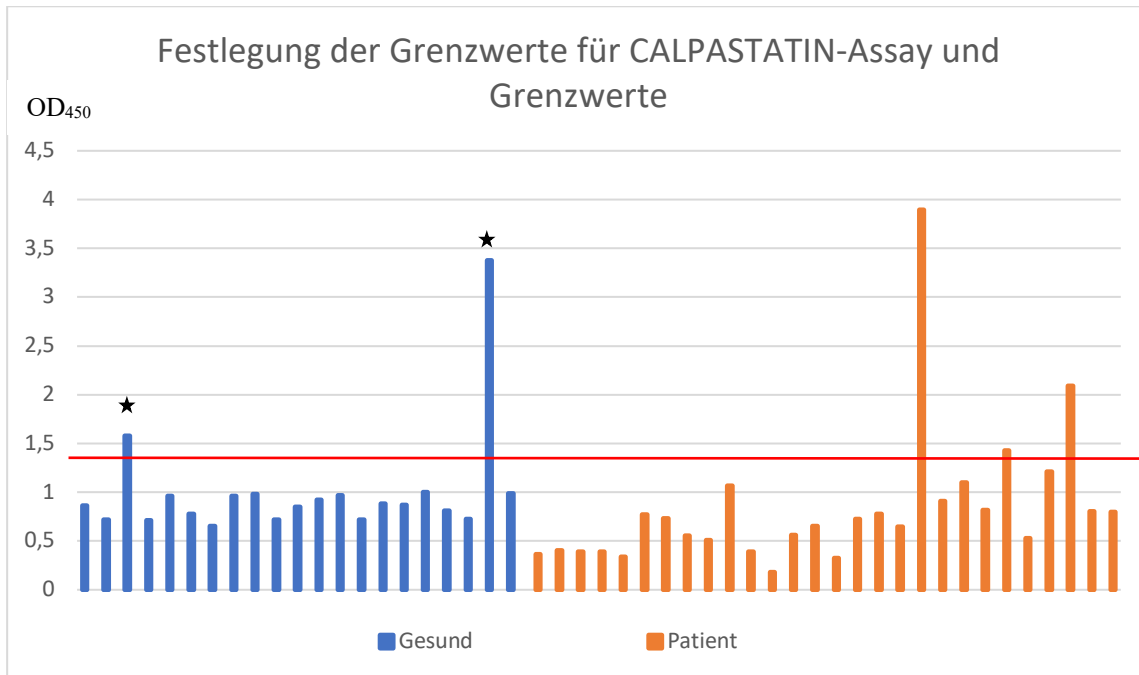
Die Grenzwerte für die indirekten ELISAs wurden basierend auf den gemessenen Absorptionen festgelegt. Die Absorptionen wurden für jeden der Antikörper in einem Balkendiagramm nebeneinander dargestellt. Die Festlegung erfolgte anhand der Werte der gesunden Kontrollen, unter oben genannter Hypothese, wobei darauf geachtet wurde, das Hintergrundsignal zu minimieren. Zu diesem Zweck wurden die Werte im oberen Drittel als positiv eingestuft. Zur Standardisierung wurde der Grenzwert als ein vordefinierter Wert einschließlich einer Fehlerabweichung von 10% berechnet.

Demnach ergab sich für den Calpastatin-ELISA ein Grenzwert von 1+10%, für den LL37-ELISA ein Wert von 2+10%, und für ADAMTSL-5 ein Grenzwert von 3+10%. Die unterschiedlichen Grenzwerte resultierten aus den unterschiedlichen Signalstärken der Proben, die als Standard für die Verdünnungsreihe verwendet wurden. Die Einteilung in positive oder negative Ergebnisse erfolgte anhand dieser Grenzwerte.

## Grenzwerte für das ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen Calpastatin

Der Grenzwert für Autoantikörper wurde bei 1+10% festgelegt (s.

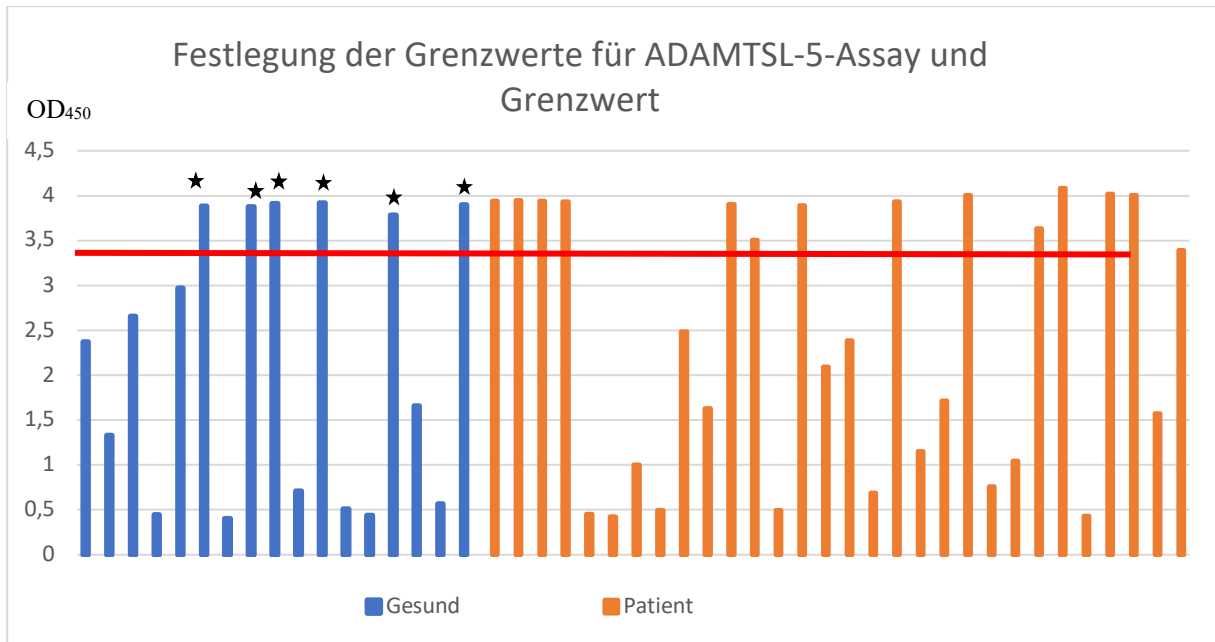
Abbildung 9).



**Abbildung 9: Bestimmung des Grenzwerts für den Calpastatin-ELISA.** Die Abbildung zeigt die Festlegung des Grenzwerts für den Calpastatin-ELISA anhand von einigen Patientendaten (orange) und gesunden Kontrollen (blau) anhand der gemessenen Absorptionswerte. Der Grenzwert wurde bei 1+10% (rote Linie) festgelegt, basierend auf den Werten der gesunden Kontrollgruppe (blau). Zwei gesunde Kontrollen wurden als positiv eingestuft (mit Sternen markiert). Patientenwerte oberhalb der roten Linie (orange) wurden als positiv definiert. OD<sub>450</sub>: optische Dichte bei 450nm

## Grenzwerte für das ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen ADAMTSL-5

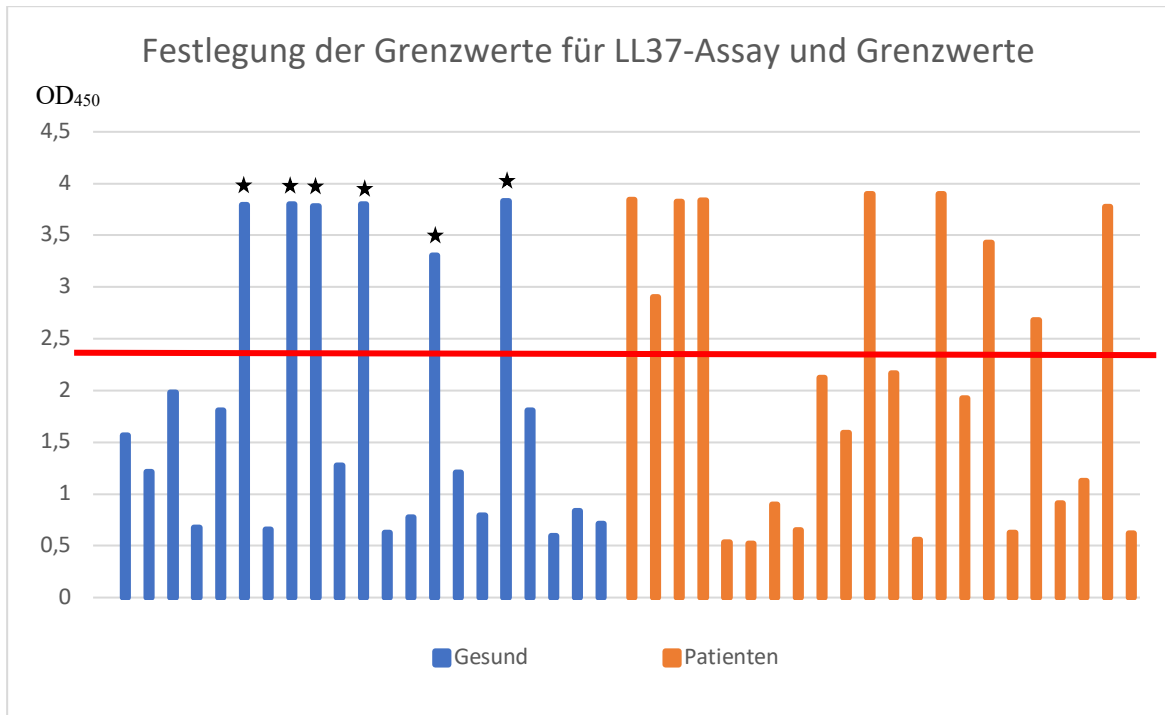
Der Grenzwert für Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 wurde bei 3+10% festgelegt (s. **Abbildung 10**).



**Abbildung 10: Bestimmung des Grenzwerts für den ADAMTSL-5-ELISA.** Die Abbildung zeigt die Festlegung des Grenzwerts für den ADAMTSL-5-ELISA anhand von einigen Patientendaten (orange) und gesunden Kontrollen (blau) basierend auf den gemessenen Absorptionswerten. Der Grenzwert wurde bei 3+10% (rote Linie) festgelegt, basierend auf den Werten der gesunden Kontrollgruppe (blau). Sechs gesunde Kontrollen wurden als positiv eingestuft (mit Sternen markiert). Patientenwerte oberhalb der roten Linie (orange) wurden als positiv definiert. OD<sub>450</sub>: optische Dichte 450nm

## Grenzwerte für das ELISA zur Detektion von Autoantikörper gegen LL37

Der Grenzwert für Autoantikörper gegen LL37 wurde daher bei  $2 + 10\%$  festgelegt. (s. Abbildung 11)



**Abbildung 11: Bestimmung des Grenzwerts für den LL37-ELISA.** Die Abbildung zeigt die Festlegung des Grenzwerts für den LL37-ELISA anhand von einigen Patientendaten (orange) und den gesunden Kontrollen (blau) basierend auf den gemessenen Absorptionswerten. Der Cut-off-Wert wurde bei  $2+10\%$  (rote Linie) festgelegt, basierend auf den Werten der gesunden Kontrollgruppe (blau). Sechs gesunde Kontrollen wurden als positiv eingestuft (mit Sternen markiert). Patientenwerte oberhalb der roten Linie (orange) wurden als positiv definiert. OD<sub>450</sub>: optische Dichte bei 450nm

## 2.5 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von Microsoft Excel (Version 2010) und SPSS (Version 29.0) durchgeführt. Die Grafiken wurden mit Microsoft Excel (Version 2010) und Graph Pad Prism 6 erstellt.

Entsprechend ihres Skalenniveaus wurden die Daten in nominale, ordinale und metrische Variablen eingeteilt. Eine deskriptive Statistik zur Bestimmung der Häufigkeiten wurde für kategoriale Variablen durchgeführt. Nicht-normalverteilte und ordinale nicht-dichotome Variablen wurden mittels Median, dem 1. und 3. Quartil sowie den Minimal- und Maximalwerten beschrieben, welche auch in den verwendeten Box-Whisker-Plots zu sehen sind.

Kategoriale Daten (nominale Daten und ordinale Daten mit nur wenigen Ausprägungen) wurden mittels Kontingenzanalyse auf mögliche Assoziationen zwischen den Variablen hin untersucht. Als Assoziationsmaß diente bei zwei nominalen Variablen oder einer nominalen Variable und einer ordinalskalierten Variable der Phi-Koeffizient (basierend auf dem Chi-Quadrat-Test), bei zwei ordinalskalierten Variablen mit jeweils zwei bzw. mehr als zwei Ausprägungen hingegen Kendall's Tau-b bzw. Kendall's Tau-c.

Eine Korrelationsanalyse erfolgte bei Vorliegen von min. 10 Datenpunkten für metrische Variablen (ohne Vorliegen oder ohne Annahme einer Normalverteilung) und/oder ordinalskalierte Variablen mit einer hohen Anzahl an Ausprägungen. Als Korrelationsmaß diente Spearman's Rho Korrelationskoeffizient.

Bei einer metrischen Variable und einer kategorialen Variable (ordinalskaliert oder nominalskaliert) mit jeweils nur zwei Ausprägungen wurden die sich hieraus ergebenden ungepaarten Gruppen mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Zur besseren statistischen Beurteilung wurde hier zusätzlich der Median mit zugehöriger Wertespanne für die Gruppen angegeben.

Die statistische Signifikanz wurde wie folgt bewertet:  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*),  $p < 0,001$  (\*\*\*)).

Die Stärke von signifikanten Assoziationen zwischen Variablen wurden anhand des berechneten Assoziationsmaßes folgendermaßen bewertet:

≤ 0,1	Sehr schwache Assoziation
>0,2	Schwache Assoziation
>0,3	Moderate Assoziation
>0,4	Deutliche Assoziation
>0,5	Starke Assoziation

**Tabelle 10: Auswertung Assoziationsmaß**

Variable 1	Variable 2	Analysemethode
BMI-Kategorien	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall`s-Tau-c (Kontingenzanalyse)
CRP	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Mann-Whitney U-Test (Vergleich von zwei Gruppen)
CRP erhöht	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall's Tau-b (Kontingenzanalyse)
BSG	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Mann-Whitney U-Test (Vergleich von zwei Gruppen)
BSG erhöht	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall's Tau-b (Kontingenzanalyse)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Mann-Whitney U-Test (Vergleich von zwei Gruppen)
Anzahl geschwollener Gelenke	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Mann-Whitney U-Test (Vergleich von zwei Gruppen)
7-Tages-Aktivität	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall's Tau-c (Kontingenzanalyse)
7-Tage - Schmerzanalyse	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall's Tau-c (Kontingenzanalyse)
DAPSA-Score	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Mann-Whitney U-Test (Vergleich von zwei Gruppen)
Krankheitsaktivität nach DAPSA-Score	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall's Tau-c (Kontingenzanalyse)

Psoriasis aktiv	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Phi (Kontingenzanalyse)
Erkrankungsdauer	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Mann-Whitney U-Test (Vergleich von zwei Gruppen)
Nikotinabusus	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Phi (Kontingenzanalyse)
Radiographische Veränderungen	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall`s Tau-b (Kontingenzanalyse)
Hand links	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall`s Tau-c (Kontingenzanalyse)
Hand rechts	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall`s Tau-c (Kontingenzanalyse)
Fuß links	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall`s Tau-c (Kontingenzanalyse)
Fuß rechts	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall`s Tau-c (Kontingenzanalyse)
Summenscore	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall`s Tau-c (Kontingenzanalyse)
Arterielle Hypertonie	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Kendall`s Tau-b (Kontingenzanalyse)
Diabetes mellitus	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Phi (Kontingenzanalyse)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Antikörper (Anti-LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin)	Phi (Kontingenzanalyse)

**Tabelle 11: Darstellung des jeweiligen Testverfahrens in Abhängigkeit der untersuchten Variablen.**  
 CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAPSA: Disease Activity Score in Psoriatic Arthritis, BMI: Body-Mass-Index

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Basiseigenschaften der Studienkohorte

##### 3.1.1 Soziodemographie Daten, Erkrankungsdauer, Therapie

Von den insgesamt 107 Studienteilnehmenden waren 43 (40%) männlich und 64 (60%) weiblich. Das Alter der Teilnehmenden variierte zwischen 21 und 80 Jahren, wobei das Alter im Median bei 57 Jahren lag. Die Erkrankungsdauer hatte einen Median von 18 Jahren (Intervall 2 - 41 Jahre).

Der BMI im Median betrug 28 kg/m<sup>2</sup>, mit einem Intervall von 19kg/m<sup>2</sup> bis 48kg/m<sup>2</sup>. Aufgrund der begrenzten Aussagekraft des BMI über den viszeralen Fettgehalt wurde zusätzlich der Taillenumfang der Patienten gemessen, der einen Median von 100 cm (Intervall: 72-140 cm) aufwies.

Von den Patientinnen und Patienten gaben 73 (68%) an, zum Zeitpunkt der Studienteilnahme zu Rauchen oder in der Vergangenheit geraucht zu haben, während nur 10 (10%) einen Alkoholabusus angaben.

Bei 34 (32%) der Patientinnen und Patienten wurde die HLA-B27-Genotypisierung positiv getestet.

	n (Anzahl)	%
Weiblich	64	60
Alter (Jahre, Median, Intervall)	57 (21-80)	
Erkrankungsdauer (Jahre, Median, Intervall)	18 (2-41)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> , Median, Intervall)	27 (19-48)	
Taillenumfang (cm, Median, Intervall)	99 (72-140)	
Nikotinabusus	73	68
Alkoholabusus	10	10
HLA-B-27-Positivität	34	32

**Tabelle 12: Soziodemographische Daten.** Der Nikotinkonsum wurde als positiv gewertet, wenn angegeben wurde, dass jemals geraucht wurde.

Es wurde die aktuelle DMARD-Therapie sowie die Anzahl der Vortherapien erfasst. Nur 2 (2%) der befragten Patienten hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses keine spezifische rheumatologische Therapie. Die Mehrheit (62%) erhielt zum Zeitpunkt der Studienteilnahme eine Monotherapie mit einem konventionellen DMARD (csDMARD), einem Biologikum (bDMARD) oder einem synthetischen DMARD (tsDMARD),

während 38 Teilnehmende (36%) eine Kombinationstherapie aus verschiedenen DMARDs erhielten.

Beinahe die Hälfte der Teilnehmenden (46%) wurden mit einem csDMARD behandelt, wobei Methotrexat am häufigsten (33%) eingesetzt wurde. Sulfasalazin wurde nur von 6 (6%) Teilnehmenden und Leflunomid von 9 (8%) eingenommen. Eine Behandlung mit einem bDMARD erhielten 65 (61%) Patientinnen und Patienten, wobei die am häufigsten verwendeten Substanzen Interleukin-17-Hemmer (IL-17-Hemmer) wie Secukinumab oder Ixekizumab und TNF-alpha-Inhibitoren waren. Die TNF-alpha-Inhibitoren umfassten Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab und Certolizumab pegol. 26 (24%) Patientinnen und Patienten erhielten eine Behandlung mit einem IL-17-Hemmer und 31 (29%) mit einem TNF-alpha-Inhibitor. Eine begleitende Therapie mit Prednisolon wurde bei insgesamt 29 (27%) Teilnehmern angewendet.

Die durchschnittliche Anzahl der rheumatologischen Vortherapien mit einem Medikament aus den verschiedenen Klassen der DMARDs betrug 4, wobei die höchste Anzahl 15 und die niedrigste 0 betrug.

<b>Therapie</b>	<b>N(Anzahl)</b>	<b>%</b>
Keine Therapie	2	2
Begleitende Prednisolontherapie	29	27
Kombitherapie	66	62
Monotherapie	38	36
<b>csDMARDs</b>	<b>49</b>	<b>46</b>
Methotrexat	35	33
Leflunomid	9	8
Sulfasalazin	6	6
<b>bDMARDs</b>	<b>65</b>	<b>61</b>
TNF-alpha-Inhibitoren	31	29
IL-17-Hemmer	26	24
IL-12/23-Hemmer	6	6
<b>tsDMARDs</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Abatacept	1	1

**Tabelle 13: DMARD-Therapie bei Studienkohorte zum Zeitpunkt der Studienteilnahme.**

DMARD: Disease-modifying-anti-rheumatic-drug, csDMARDs: konventionelle DMARDs, bDMARDs: biologische DMARDs, tsDMARDs: zielgerichtete synthetische DMARDs, TNF: Tumornekrosefaktor alpha, IL: Interleukin

Von den 107 Patientinnen und Patienten berichteten 59 (55%), dass ein Verwandter ersten Grades ebenfalls an einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung leide.

### 3.1.2 Komorbiditäten der Studienkohorte

Kardiovaskuläre Erkrankungen waren führend, 45 Teilnehmende (42%) litten unter einer arteriellen Hypertonie. Andere kardiovaskuläre Erkrankungen traten bei 23 (21%) auf. Dazu zählten eine diagnostizierte koronare Herzerkrankung (KHK), eine Herzinsuffizienz, ein Myokardinfarkt und andere arteriosklerotische Erkrankungen, wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).

Auch extraartikuläre Manifestationen der PsA wurden erfasst. Eine Uveitis wurde bei 3 (3%) der Patientinnen und Patienten festgestellt, während 5 (5%) der Teilnehmenden zusätzlich an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) litten. Darüber

hinaus hatten 20 (19%) Patientinnen und Patienten einen Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2).

Weitere Begleiterkrankungen umfassten Dyslipidämien (10%), Hypo- oder Hyperthyreose (7%), chronische Niereninsuffizienz (13%) und Tumorerkrankungen in Vergangenheit (14%). Eine häufig vorkommende Komorbidität war Osteoporose, die bei 19 (18%) Patientinnen und Patienten diagnostiziert wurde.

Insgesamt trat eine arterielle Hypertonie (42%) am häufigsten begleitend auf, gefolgt von Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2, 19%) und Osteoporose (18%).

Freiwillige Angaben zum Fatigue-Syndrom lagen von insgesamt 69 Patientinnen und Patienten vor. Der Median des FACIT-Scores zum Fatigue-Syndrom lag bei 33 Punkten. Ein maximaler Score von 52 Punkten entspricht einer sehr guten Lebensqualität ohne jegliche Einschränkungen. Kein Patient erreichte diesen Maximalwert. Das höchste Ergebnis betrug 50, während der niedrigste bei 4 Punkten lag.

	n (Anzahl)	%
Arterielle Hypertonie	45	42
Sonstige kardiovaskuläre Erkrankungen *	23	21
Uveitis	3	3
CED	5	5
Diabetes mellitus	20	19
Dyslipidämien	11	10
Hypo-/Hyperthyreose	8	7
Nierenerkrankungen	14	13
Tumorerkrankungen	15	14
Osteoporose	19	18
Fatigue-Syndrom (Median, Intervall)	33 (4-50)	

**Tabelle 14: Ergebnisse der Komorbiditäten bei PsA-Patientinnen und -Patienten.**

\* Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, KHK, pAVK, Arteriosklerose;

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen

### 3.1.3 Krankheitsaktivität der Studienkohorte

Der Median des DAPSA-Scores betrug 34,7 Punkte mit einer Bandbreite von 3,1 bis 95,1 Punkte, was auf eine hohe Krankheitsaktivität der Patientinnen und Patienten hindeutet. Bezüglich der druckschmerzhaften Gelenke lag der Median bei 13 (0-58) Punkten, während er für die geschwollenen Gelenke mit 2 (0-24) Punkten deutlich niedriger war. Das CRP, als Indikator für eine aktive Entzündung, zeigte einen Medianwert von 0,2 mg/dl, wobei der höchste gemessene Wert 15,8 mg/dl und der niedrigste 0 mg/dl betrug. Die Schmerzintensität der letzten sieben Tage wurde auf einer Skala von null bis zehn mit einem Median von 6 Punkten angegeben, während die Krankheitsaktivität in diesem Zeitraum im Median 5 Punkte betrug.

	<b>Median</b>	<b>Wertespanne</b>
DAPSA-Score	34,7	3,1-95,1
Anzahl druckschmerzhaft Gelenke	13	0-58
Anzahl geschwollene Gelenke	2	0-24
CRP (mg/dl)	0,2	0-15,8
7-Tages Schmerzaktivität	6	0-10
7-Tages-Krankheitsaktivität nach DAPSA-Score	5	0-10

**Tabelle 15: Auswertung des DAPSA-Scores bei PsA- Patienten.** DAPSA: Disease activity Score in Psoriatic Arthritis, CRP: C-reaktives Protein

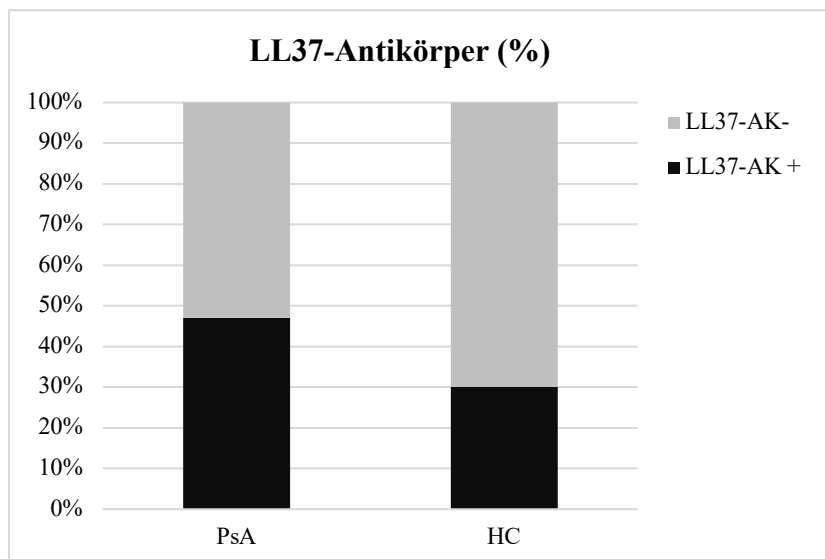
### 3.1.4 Auswertung der Röntgendiagnostik

Bei 35% der Patientinnen und Patienten konnten PsA-typische radiographische Veränderungen, wie Ankylosen, Erosionen und Mutilationen festgestellt werden. Der höchste Röntgen-Score nach Loreck/Schulz betrug 12 der niedrigste 0 Punkte. Im Mittel lag der Score der Patienten bei 1,73 Punkten, der Median lag bei 0 Punkten. Als Differentialdiagnosen wurden, bei Patienten ohne PsA-typische radiographische Zeichen, Veränderungen im Sinne einer Arthrose oder führend Erosionen vereinbar mit einer rheumatoiden Arthritis beschrieben.

## 3.2 Ergebnisse der ELISA-Analyse

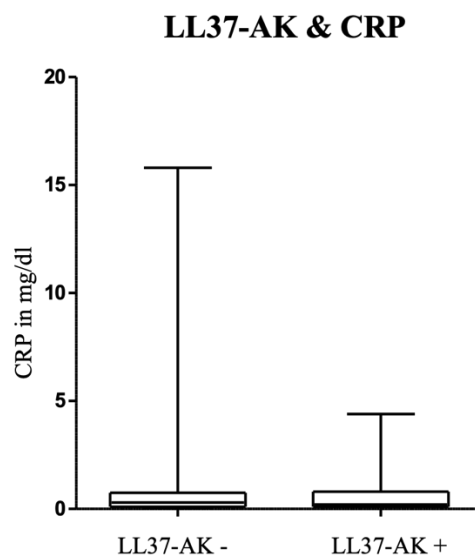
### 3.2.1 Nachweis von Autoantikörper gegen LL37

Etwa die Hälfte der Patientenproben wiesen (47%) Antikörper gegen LL37 auf, wohingegen bei lediglich 30% der gesunden Personen Autoantikörper gegen LL37 nachweisbar waren (s. **Abbildung 12**). Der Nachweis der Autoantikörper unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant ( $p=0,167$ ).



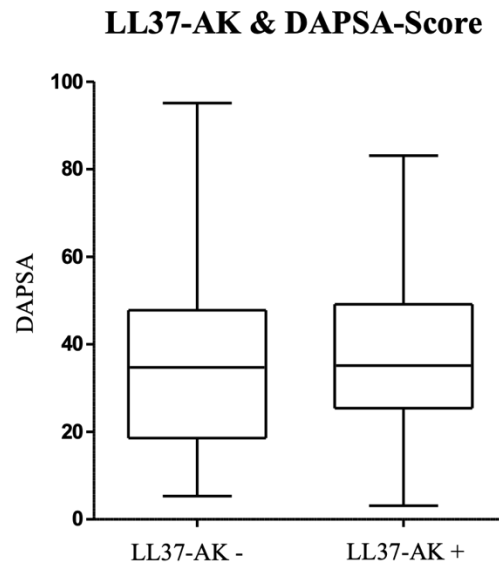
**Abbildung 12: Nachweis von LL37-Antikörper bei Patienten vs. Gesunden Probanden.** Vergleich des Nachweises von LL37-Antikörpern in % bei PsA-Patientinnen und -Patienten (PsA, linker Balken) und gesunden Probanden (HC, rechter Balken,  $p=0,167$ ), AK: Antikörper, HC: gesunde Probanden, PsA: Psoriasis Arthritis.

Die Erkrankungsdauer ( $p=0,878$ ), Angabe von Nikotinkonsum ( $p=0,586$ ), der CRP-Spiegel ( $p=0,748$ , s. **Abbildung 13**) und die BSG ( $p=0,183$ , s. **Tabelle 16**) unterschieden sich nicht signifikant bei den PsA-Patientinnen und -Patienten mit Nachweis von Anti-LL37-Antikörper im Vergleich zu denjenigen ohne Nachweis des Antikörpers.



**Abbildung 13: CRP-Spiegel in Abhängigkeit des Nachweises von Anti-LL37-Antikörpern (AK).** Dargestellt sind Median, 1. und 3. Quartil sowie Minimal- und Maximal-Werte der CRP-Spiegel in mg/dl bei negativen LL37-AK (links) und positiven LL37-AK (rechts,  $p=0,748$ ), CRP: C-reaktives Protein, AK: Antikörper.

Es konnte kein signifikanter Unterschied beim Vergleich von Anti-LL37-Antikörpern mit dem DAPSA-Score festgestellt werden ( $p=0,443$ ; s. **Abbildung 14**). Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich von Anti-LL37-Antikörpern mit den einzelnen Parametern des DAPSA-Scores: 7-Tages-Aktivität ( $p=0,298$ ), 7-Tages-Schmerzanalyse ( $p=0,816$ ), Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ( $p=0,903$ ) und geschwollene Gelenke ( $p=0,685$ ; s. **Tabelle 16**; s. **Tabelle 17**).



**Abbildung 14: DAPSA-Score in Abhängigkeit des Nachweises von Anti-LL37-Antikörpern.** Dargestellt sind Median, sowie Minimal und Maximal-Werten des DAPSA-Scores, bei negativen Antikörpersignalen gegen LL37 (links) und positiven Signalen (rechts;  $p=0,443$ ), DAPSA: Disease-Activity Score in Psoriatic Arthritis, AK: Antikörper.

Variable	Assoziationsmaß	p-Wert
CRP erhöht	-0,011	0,906(ns)
BSG erhöht	0,023	0,810(ns)
7-Tages-Aktivität	0,114	0,298(ns)
7-Tages-Schmerzanalyse	0,027	0,816(ns)
Krankheitsaktivität nach DAPSA-Score	0,072	0,443(ns)
Aktueller Nachweis einer Psoriasis	0,167	0,084(ns)
Nikotinabusus	-0,053	0,586(ns)

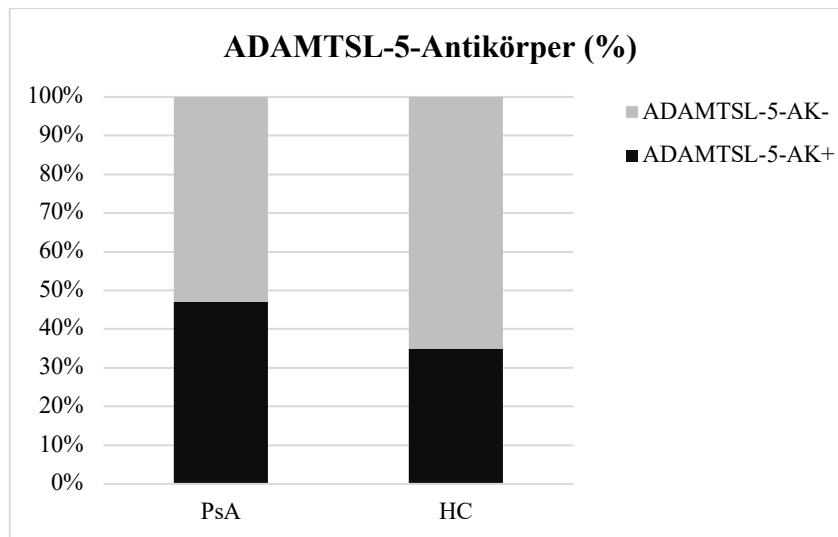
**Tabelle 16: Kontingenzanalysen mit Anti-LL37-Antikörpern.** (ns)= nicht signifikant, signifikant,  $p \geq 0,05$ ; Assoziationsmaß:  $\leq 0,1$  = sehr schwache Assoziation,  $> 0,2$  = schwache Assoziation,  $> 0,3$  = moderate Assoziation,  $> 0,4$  = starke Assoziation,  $> 0,5$  = sehr starke Assoziation, CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAPSA: Disease Activity Score in Psoriatic Arthritis

Variable	p-Wert	Median (Wertespanne) positive AK	Median (Wertespanne) negative AK
CRP (mg/dl)	0,748(ns)	0,2 (0-4,4)	0,2 (0-15,8)
BSG (mm)	0,183(ns)	11 (2-88)	11 (2-67)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	0,903(ns)	13 (0-54)	13 (0-58)
Anzahl geschwollener Gelenke	0,685(ns)	2 (0-22)	2 (0-24)
DAPSA-Score	0,628(ns)	34,7 (3,1-83,1)	34,1 (5,3-95,1)
Erkrankungsdauer	0,878(ns)	18 (5-41)	18 (2-40)

**Tabelle 17: Gruppenvergleiche mit Anti-LL37-Antikörpern.** (ns)= nicht signifikant, signifikant,  $p \geq 0,05$ ; CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAPSA: Disease Activity Score in Psoriatic Arthritis, AK:Antikörper

### 3.2.2 Nachweis von Autoantikörper gegen ADAMTSL-5

Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten (47%) wiesen Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 auf. In der gesunden Kontrollgruppe waren in 30% der Fälle Antikörper gegen ADAMTSL-5 nachweisbar. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen ( $p=0,379$ ; s. **Abbildung 15**).

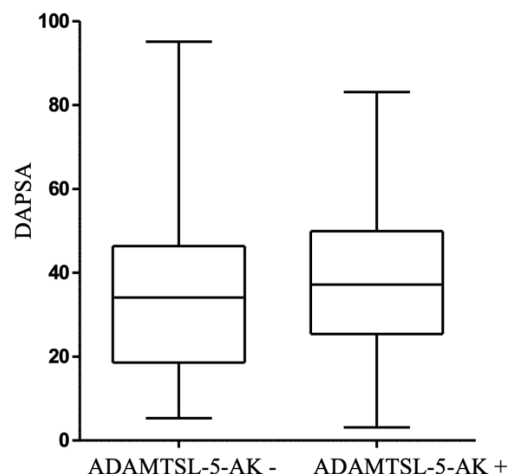


**Abbildung 15: ADAMTSL-5-Antikörper bei Patienten vs. Kontrollen.** Vergleich Vorkommen von ADAMTSL-5-Antikörpern in % bei PsA-Patientinnen und -Patienten (PsA, linker Balken) und gesunden Probanden (HC, rechter Balken,  $p=0,379$ ), AK: Antikörper, HC: Gesunde Probanden, PsA: Psoriasis Arthritis.

Der DAPSA-Score ergab im Vergleich mit Anti-ADAMTSSL-5-Antikörpern keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,349$ ; s. **Abbildung 16**) in der untersuchten Kohorte.

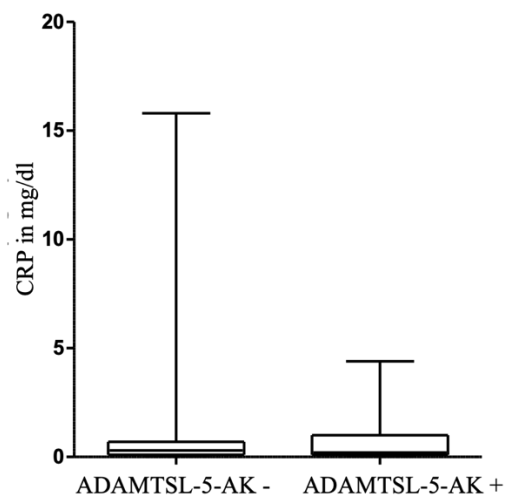
Der Vergleich von Anti-ADAMTSL-5-Antikörpern mit der Erkrankungsdauer zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,591$ ). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich von den Entzündungsparametern CRP ( $p=0,369$ ; s. **Abbildung 17**) und BSG ( $p=0,317$ ) mit dem Auftreten von Antikörpern gegen ADAMTSL-5.

Bei der 7-Tages-Krankheitsaktivität ( $p=0,357$ ), der 7-Tages Schmerzaktivität ( $p=0,867$ ), druckschmerzhaften Gelenken ( $p=0,516$ ) und geschwollenen Gelenken ( $p=0,357$ ) ließen sich keine signifikanten Unterschiede mit Anti-ADAMTSL-5-Antikörpern nachweisen (s. **Tabelle 18**; s. **Tabelle 19**).

**ADAMTSL-5-AK & DAPSA-Score**

**Abbildung 16: DAPSA-Score in Abhängigkeit des Nachweises von Anti-ADAMTSL-5 Antikörpern.**

Dargestellt sind Median, sowie Minimal- und Maximal-Werten des DAPSA-Scores, bei fehlendem Nachweis von ADAMTSL-5-Antikörper (links) und Nachweis von Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 (rechts;  $p=0,349$ ). DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis, AK: Antikörper.

**ADAMTSL-5-AK & CRP**

**Abbildung 17: CRP-Spiegel in Abhängigkeit des Nachweises von ADAMTSL-5-Antikörpern.**

Dargestellt sind Median, sowie Minimal- und Maximal-Werte der CRP-Konzentration in mg/dl bei fehlenden Antikörperspiegeln für ADAMTSL-5-AK (links) und nachweisbaren ADAMTSL-5-Antikörper (rechts;  $p=0,369$ ), CRP: C-reaktives Protein, AK: Antikörper.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem positiven Nachweis von Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 und einem Nikotinkonsum gegenüber negativen Anti-ADAMTSL-5 Antikörpern (Phi-Koeffizient  $-0,197$ ,  $p=0,346$ ) in der untersuchten Kohorte.

## Ergebnisse

Variable	Assoziationsmaß	p-Wert
CRP erhöht	-0,051	0,598(ns)
BSG erhöht	0,023	0,810(ns)
7-Tages-Aktivität	0,101	0,357(ns)
7-Tages-Schmerzanalyse	-0,019	0,867(ns)
Krankheitsaktivität nach DAPSA-Score	0,072	0,443(ns)
Aktueller Nachweis einer Psoriasis	0,128	0,185(ns)
Nikotinabusus	-0,091	0,346(ns)

**Tabelle 18: Kontingenzanalysen mit Anti-ADAMTSL-5-Antikörpern.**

(ns)= nicht signifikant,  $p \geq 0,05$ , Assoziationsmaß:  $\leq 0,1$  = sehr schwache Assoziation,  $> 0,2$  = schwache Assoziation,  $> 0,3$  = moderate Assoziation,  $> 0,4$  = starke Assoziation,  $> 0,5$  = sehr starke Assoziation, CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAPSA: Disease Activity Score in Psoriatic Arthritis

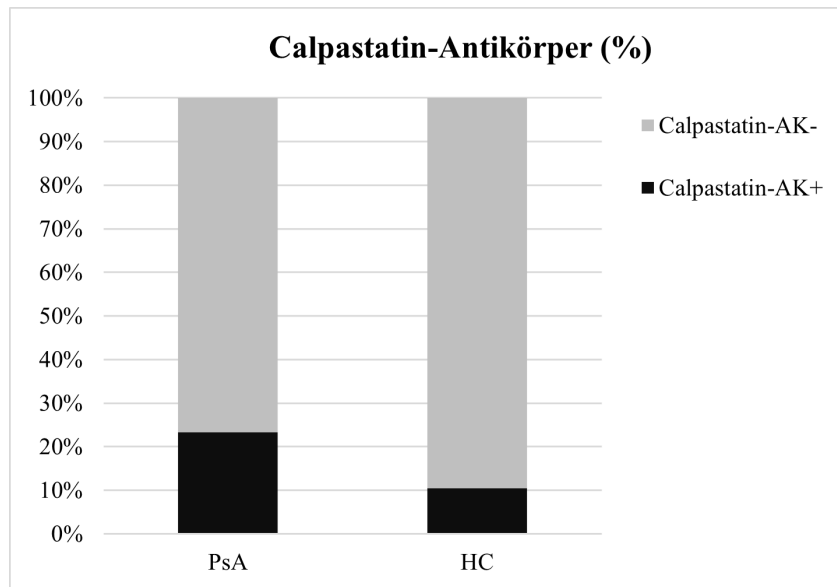
Variable	p-Wert	Median (Wertespanne) positive AK	Median (Wertespanne) negative AK
CRP (mg/dl)	0,369(ns)	0,2 (0-4,4)	0,2 (0-15,8)
BSG (mm)	0,317(ns)	11 (2-88)	11 (2-67)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	0,516(ns)	13 (0-54)	13 (0-58)
Anzahl geschwollener Gelenke	0,582(ns)	2 (0-24)	2 (0-12)
DAPSA-Score	0,349(ns)	34,7 (3,1-83,1)	34,5 (5,3-95,1)
Erkrankungsdauer	0,591(ns)	18 (5-41)	18 (2-20)

**Tabelle 19: Gruppenvergleiche mit Anti-ADAMTSL-5-Antikörpern.**

(ns)= nicht signifikant,  $p \geq 0,05$ , CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAPSA: Disease Activity Score in Psoriatic Arthritis, AK: Antikörper

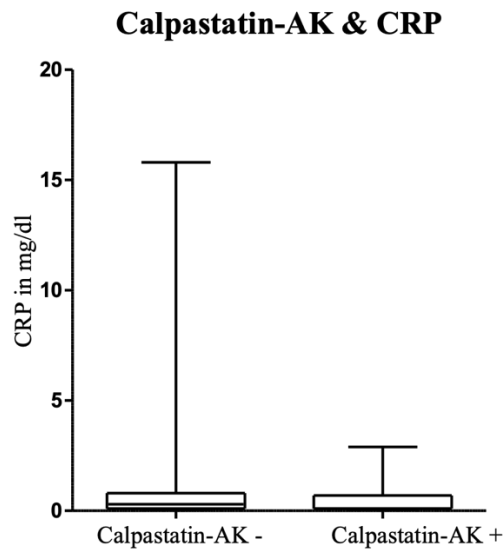
### 3.2.3 Nachweis von Autoantikörper gegen Calpastatin

Bei 23% der Patienten waren Autoantikörper gegen Calpastatin nachweisbar. In der gesunden Kontrollgruppe waren 11% positiv und 89% negativ. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen ( $p=0,224$ ; s. **Abbildung 18**).



**Abbildung 18: Anti-Calpastatin-Antikörper bei Patienten vs. Kontrollen.** Vergleich Nachweis von Anti-Calpastatin-Antikörpern in % bei PsA-Patientinnen und -Patienten (PsA, linker Balken) und gesunden Probanden (HC, rechter Balken;  $p=0,224$ ). AK: Antikörper, HC: Gesunde Kontrollen, PsA: Psoriasis Arthritis.

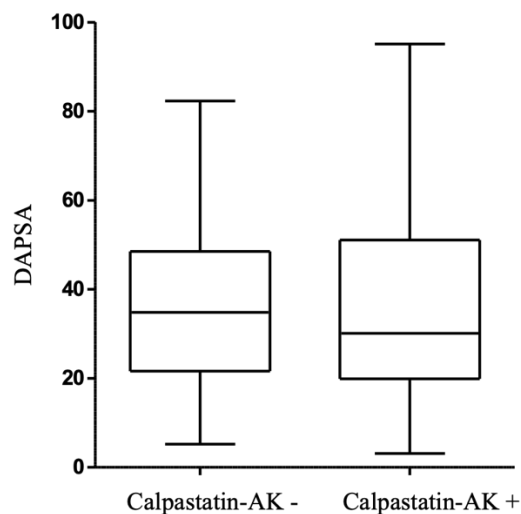
Bei der Erkrankungsdauer zeigte sich in Abhängigkeit des Auftretens von Anti-Calpastatin-Antikörpern kein signifikanter Unterschied ( $p=0,794$ ). Beim Vergleich von Calpastatin-Antikörpern und den Entzündungswerten CRP ( $p=0,369$ ; s. **Abbildung 19**) und BSG ( $p=0,687$ ) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.



**Abbildung 19: CRP-Spiegel in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörper gegen Calpastatin.** Dargestellt sind Median, sowie Minimal- und Maximal-Werte der CRP-Konzentration in mg/dl bei negativen Antikörperspiegeln für Anti-Calpastatin-AK (links) und positiven Anti-Calpastatin-AK (rechts;  $p=0,369$ ), CRP: C-reaktives Protein, AK: Antikörper.

Der DAPSA-Score ( $p=0,974$ ), die Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke ( $p=0,173$ ) und die Anzahl geschwollener Gelenke ( $p=0,843$ ) zeigten keine signifikante Unterschiede im Vergleich bei einem Nachweis von Anti-Calpastatin-Antikörpern (s. **Abbildung 20**). Es zeigte sich keine Unterschied im Vergleich zwischen dem positiven Nachweis von Anti-Calpastatin-Antikörpern bei dieser PsA-Kohorte und der 7-Tages Schmerzaktivität ( $p=0,917$ ) bzw. der 7-Tages-Krankheitsaktivität ( $p=0,466$ ). Ebenso konnte keine Assoziation zwischen einem Nikotinabusus und dem Auftreten von Calpastatin-Antikörpern gefunden werden ( $p=0,704$ ; s. **Tabelle 20**; s. **Tabelle 21**).

### Calpastatin-AK & DAPSA-Score



**Abbildung 20: DAPSA Score in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörper gegen Calpastatin.** Dargestellt sind Median, sowie Minimal- und Maximal-Werten des DAPSA-Scores, bei negativen Antikörpersignalen für Calpastatin (links) und positiven Signalen (rechts;  $p=0,974$ ), DAPSA: Disease-activity in psoriatic arthritis, AK: Antikörper.

Variable	p-Wert	Assoziationsmaß
CRP erhöht	0,865(ns)	0,016
BSG erhöht	0,521(ns)	-0,056
7-Tages-Aktivität	0,466(ns)	-0,069
7-Tages-Schmerzanalyse	0,917(ns)	-0,010
Krankheitsaktivität nach DAPSA-Score	0,778(ns)	-0,023
Aktueller Nachweis einer Psoriasis	0,268(ns)	-0,107
Nikotinabusus	0,704(ns)	0,037

**Tabelle 20: Kontingenzanalysen mit Anti-Calpastatin-Antikörper.** (ns)= nicht signifikant,  $p \geq 0,05$ ; Assoziationsmaß:  $\leq 0,1$  = sehr schwache Assoziation,  $> 0,2$  = schwache Assoziation,  $> 0,3$  = moderate Assoziation,  $> 0,4$  = starke Assoziation,  $> 0,5$  = sehr starke Assoziation, CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAPSA: Disease Activity Score in Psoriatic Arthritis

Variable	p-Wert	Median (Wertespanne) positive AK	Median (Wertespanne) negative AK
CRP (mg/dl)	0,369(ns)	0,2 (0-2,9)	0,25 (0-15,8)
BSG (mm)	0,687(ns)	11 (2-44)	11 (2-88)
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke	0,173(ns)	13 (0-58)	13 (0-54)
Anzahl geschwollener Gelenke	0,843(ns)	2 (0-21)	2 (0-24)
DAPSA-Score	0,974(ns)	34,7 (3,1-95,1)	34,5 (5,2-82,3)
Erkrankungsdauer	0,794(ns)	18 (2-40)	18 (3-41)

**Tabelle 21: Gruppenvergleiche mit Anti-Calpastatin-Antikörper.** (ns)= nicht signifikant,  $p \geq 0,05$ ;  
CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAPSA: Disease Activity Score in  
Psoriatic Arthritis, AK:Antikörper

### 3.2.4 Nachweis von Autoantikörper gegen Gliadin

Bei 3% der PsA-Patientinnen und -Patienten und 5% der gesunden Probandinnen und Probanden konnten Antikörper gegen Gliadin-IgG nachgewiesen werden. Aufgrund dieser niedrigen Häufigkeitsverteilung konnten keine Korrelationsanalysen durchgeführt werden.

### 3.2.5 Assoziation der spezifischen Antikörper zueinander

Es zeigte sich keine signifikante Assoziation von Anti-Calpastatin-Antikörpern mit Anti-LL37-Antikörpern ( $p=0,754$ ) oder Anti-ADAMTSL-5-Antikörpern ( $p=0,754$ ). Dagegen zeigte sich eine starke Assoziation von Anti-LL37-Antikörpern mit Anti-ADAMTSL-5-Antikörpern ( $p<0,0001$ \*\*\*).

Variable 1	Variable 2	Assoziationsmaß	p-Wert
LL37-AK	ADAMTSL-5-AK	0,884	0,000***
LL37-AK	Calpastatin-AK	-0,026	0,754 (ns)
ADAMTSL-5-AK	Calpastatin AK	-0,026	0,754 (ns)

**Tabelle 22: Untersuchung der Assoziation der einzelnen Autoantikörper zueinander.** Analyzierte Antikörper gegen LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin; (ns)= nicht signifikant,  $p \geq 0,05$ ; signifikant: (\*) =  $p < 0,05$ , (\*\*) =  $p < 0,01$ , (\*\*\*) =  $p < 0,001$ , Assoziationsmaß:  $\leq 0,1$  = sehr schwache Assoziation,  $> 0,2$  = schwache Assoziation,  $> 0,3$  = moderate Assoziation,  $> 0,4$  = starke Assoziation,  $> 0,5$  = sehr starke Assoziation

## 3.3 Rolle der untersuchten Antikörper im Rahmen der Komorbiditäten

### 3.3.1 Autoantikörper und Fatigue- Syndrom

Zwischen den Autoantikörpern (Anti-LL37-AK ( $p=0,511$ ), Anti-ADAMTSL-5-AK ( $p=0,778$ ), Anti-Calpastatin-AK ( $p= 0,860$ )) und dem Auftreten eines Fatigue-Syndroms bei PsA-Patientinnen und -Patienten konnte keine Assoziation festgestellt werden.

Antikörper	Assoziationsmaß	p-Wert
LL-37	-0,087	0,511 (ns)
ADAMTSL-5	0,016	0,778 (ns)
Calpastatin	-0,020	0,868 (ns)

**Tabelle 23: Ergebnisse der Assoziation von Antikörper und Fatigue-Syndrom bei PsA.** Analyzierte Antikörper gegen LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin; (ns)= nicht signifikant,  $p \geq 0,05$ ; signifikant: (\*) =  $p < 0,05$ , (\*\*) =  $p < 0,01$ , (\*\*\*) =  $p < 0,001$ , Assoziationsmaß:  $\leq 0,1$  = sehr schwache Assoziation,  $> 0,2$  =

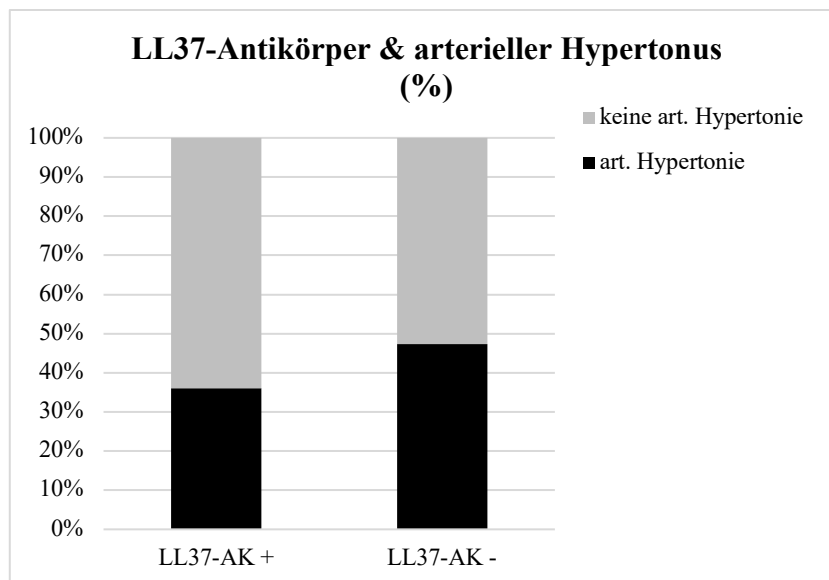
schwache Assoziation,  $> 0,3$  = moderate Assoziation,  $> 0,4$  = starke Assoziation,  $> 0,5$  = sehr starke Assoziation

### 3.3.2 Autoantikörper gegen LL37 und Komorbiditäten

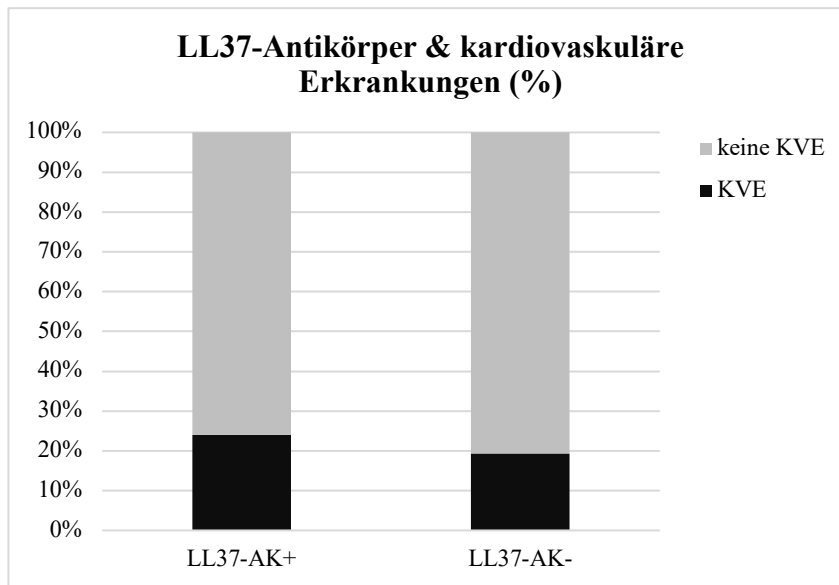
Bei 36% der Patientinnen und Patienten mit Anti-LL37-Antikörpern bestand eine arterielle Hypertonie. Patientinnen und Patienten ohne Anti-LL37-Antikörper hatten in 47% der Fälle eine arterielle Hypertonie. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer arteriellen Hypertonie in der Gruppe der PsA-Patientinnen und -Patienten mit Anti-LL37-AK und ohne Nachweis der Antikörper ( $p=0,685$ ; s. **Abbildung 21**).

Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen lagen bei 24 % der Patientinnen und Patienten mit Anti-LL37-Antikörpern und bei 19% ohne Anti-LL37-Antikörpern vor, jedoch ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,555$ ; s. **Abbildung 22**).

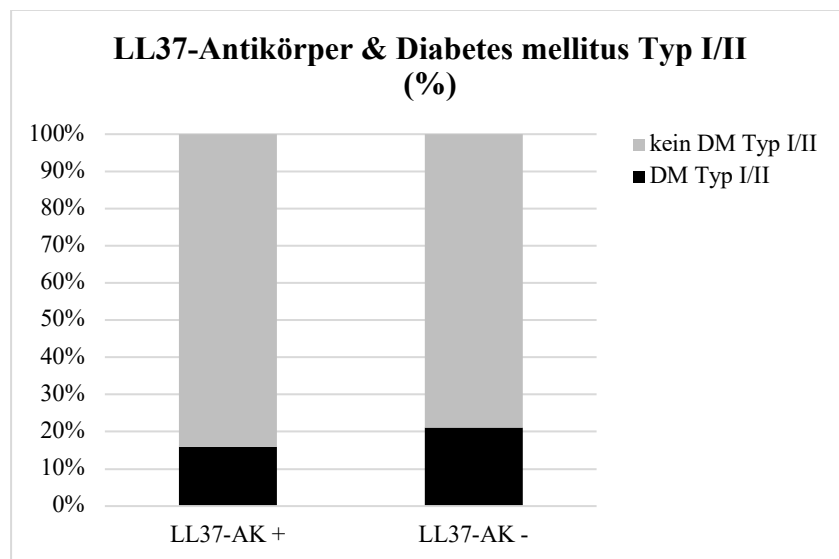
Einen Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und Anti-LL37-Antikörpern wurden bei 16% nachgewiesen, während 21 % ohne Anti-LL37-Antikörper unter der Erkrankung litten (kein signifikanter Unterschied:  $p=0,790$ ; s. **Abbildung 23**; s. **Tabelle 24**)



**Abbildung 21: Das Auftreten einer arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen LL37.** Prozentualer Anteil der PsA-Patientinnen und -Patienten mit arterieller Hypertonie in % (schwarzer Balken) bei *negativen* Antikörpern gegen LL37 (rechts) und *positiven* Antikörpern gegen LL37(links); kein signifikanter Unterschied ( $p=0,685$ ); AK: Antikörper.



**Abbildung 22: Das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen LL37.** Prozentualer Anteil der PsA-Patientinnen und -Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (schwarzer Balken) bei *negativen* Antikörpern gegen LL37 (rechts) und *positiven* Antikörpern gegen LL37 (links); kein signifikanter Unterschied ( $p=0,555$ ). AK: Antikörper, KVE: kardiovaskuläre Erkrankungen.



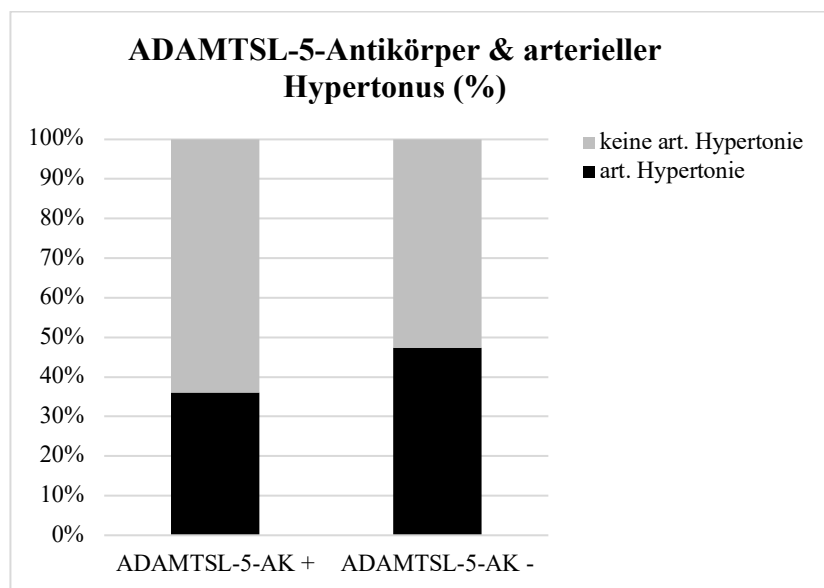
**Abbildung 23: Das Auftreten eines Diabetes mellitus in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen LL37.** Prozentualer Anteil der PsA-Patientinnen und -Patienten mit Diabetes mellitus (schwarzer Balken) bei *negativen* Antikörpern gegen LL37 (rechts) und *positiven* Antikörpern gegen LL37 (links); kein signifikanter Unterschied ( $p=0,790$ ). AK: Antikörper.

### 3.3.3 Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 und Komorbiditäten

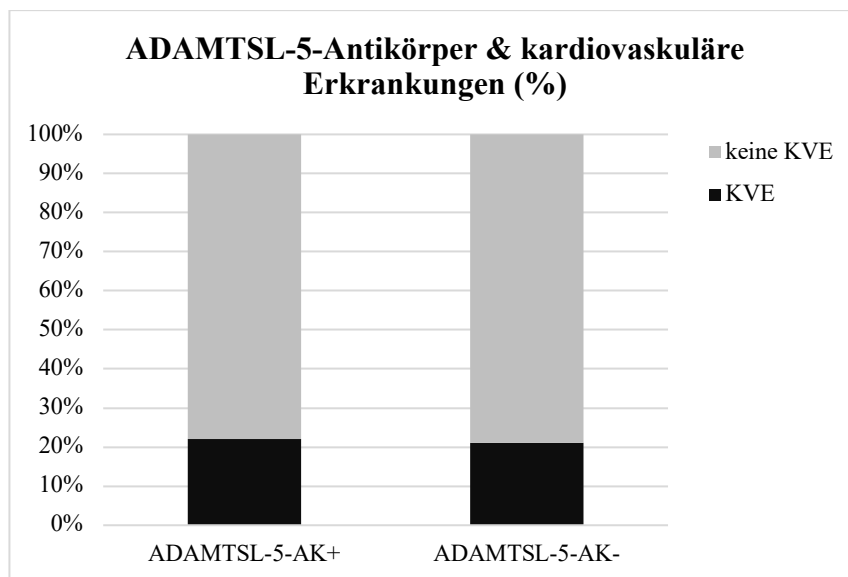
Bei 36% der Patientinnen und Patienten lag bei positivem ADAMTSL-5-Antikörper ein arterieller Hypertonus vor. In 47 % hatten die Patientinnen und Patienten einen arteriellen Hypertonus ohne Anti-ADAMTSL-5-Antikörper. Dies war ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,685$ ; s. **Abbildung 24**).

Bei einem Nachweis von Antikörpern gegen ADAMTSL-5 lag in 22% der Fälle eine begleitende kardiovaskuläre Erkrankung vor. Bei negativen Antikörpern gegen ADAMTSL-5 kam dies in 21% der Fälle vor, sodass sich keine signifikante Assoziation zeigte ( $p=0,905$ ; s. **Abbildung 25**)

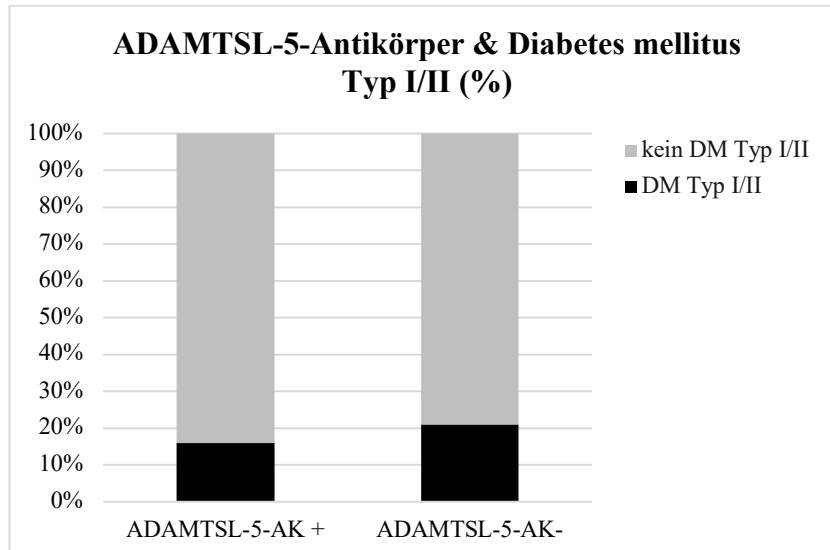
Ein Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und gleichzeitig ADAMTSL-5-Antikörper konnte bei 16% der Patientinnen und Patienten gezeigt werden. 21% wiesen einen Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ohne ADAMTSL-5-Antikörper auf. Es zeigte sich keine signifikante Assoziation ( $p=0,790$ ; s. **Abbildung 26**; s. **Tabelle 24**)



**Abbildung 24: Das Auftreten einer arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen ADAMTSL-5.** Prozentualer Anteil der PsA-Patientinnen und -Patienten mit arterieller Hypertonie (schwarzer Balken) bei negativen Antikörpern gegen ADAMTSL-5 (rechts) und positiven Antikörpern gegen ADAMTSL-5(links); kein signifikanter Unterschied ( $p=0,685$ ); AK: Antikörper.



**Abbildung 25: Das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen ADAMTSL-5.** Prozentualer Anteil der PSA-Patientinnen und -Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (schwarzer Balken) bei negativen Antikörpern gegen ADAMTSL-5 (rechts) und positiven Antikörpern gegen ADAMTSL-5 (links); kein signifikanter Unterschied ( $p=0,905$ ); AK: Antikörper, KVE: kardiovaskuläre Erkrankungen.



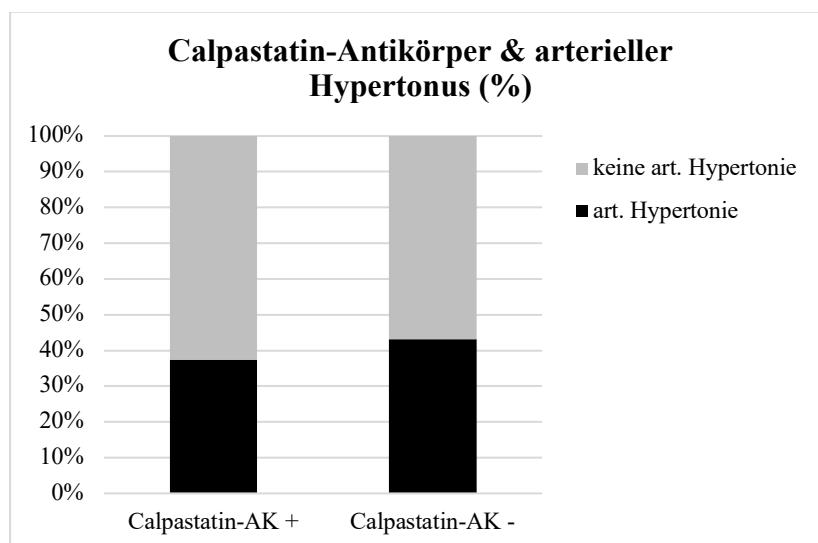
**Abbildung 26: Das Auftreten eines Diabetes mellitus in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen ADAMTSL-5.** Prozentualer Anteil der PSA-Patientinnen und -Patienten mit Diabetes mellitus (schwarzer Balken) bei *negativen* Antikörpern gegen ADAMTSL-5 (rechts) und *positiven* Antikörpern gegen ADAMTSL-5(links); kein signifikanter Unterschied ( $p=0,790$ ); AK: Antikörper.

### 3.3.4 Autoantikörper gegen Calpastatin und Komorbiditäten

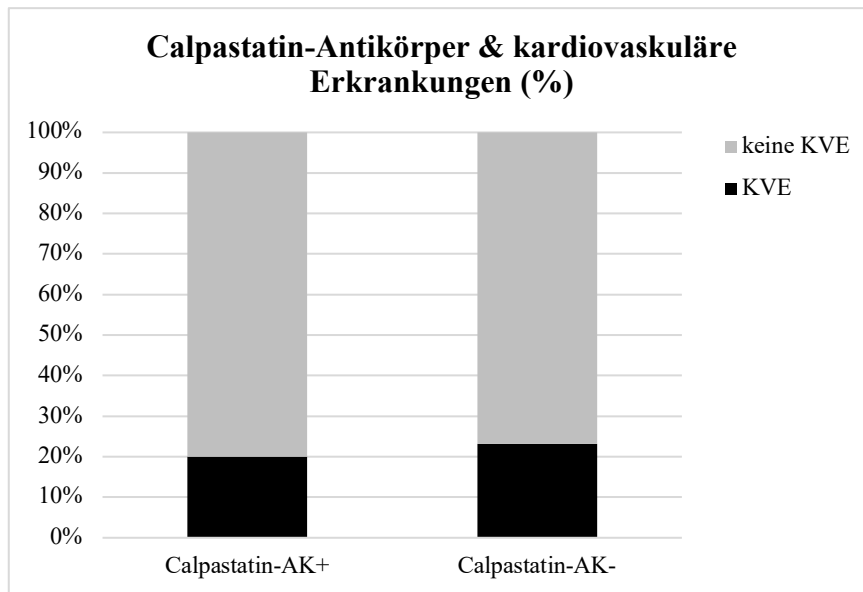
Ein Nachweis von Anti-Calpastatin-Antikörper und einer arteriellen Hypertonie gelang bei 38%. Dagegen hatten 43 % eine arterielle Hypertonie ohne Anti-Calpastatin-Antikörper (kein signifikanter Unterschied,  $p=0,362$ ; s. **Abbildung 27**).

Bei Vorliegen von Antikörpern gegen Calpastatin lagen zudem bei 21% weitere kardiovaskuläre Erkrankungen vor, während diese bei 22% der Patientinnen und Patienten ohne Anti-Calpastatin-Antikörper auftrat (kein signifikanter Unterschied,  $p=0,885$ ; s. **Abbildung 28**).

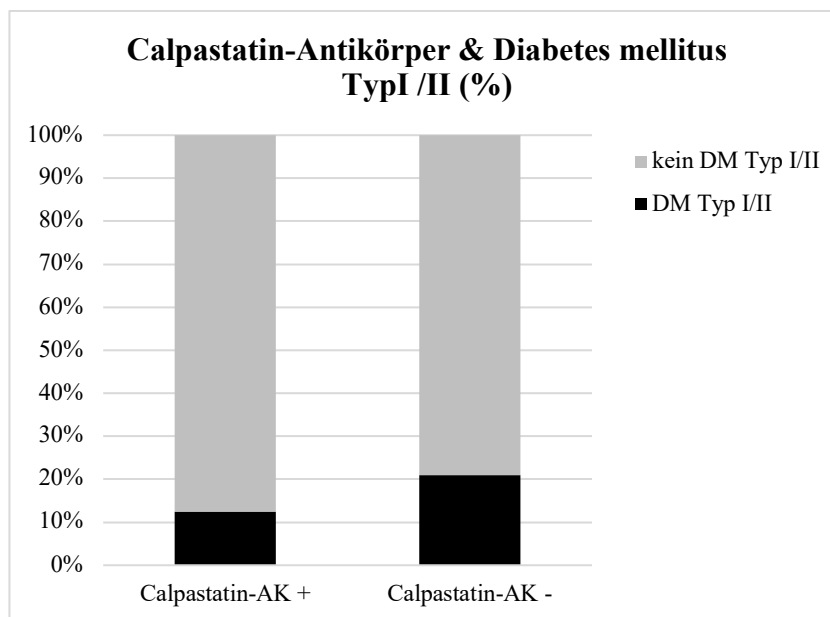
Bei dem Nachweis von Anti-Calpastatin-Antikörper bestand bei 13% ebenfalls ein Diabetes mellitus Typ 1 oder 2. Im Vergleich dazu wiesen 21% der Patientinnen und Patienten ohne Antikörper gegen Calpastatin einen Diabetes mellitus auf. Der Unterschied war signifikant ( $p=0,042$ ; s. **Abbildung 29**). Zudem bestand eine schwach negative Assoziation mit dem Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (s. **Tabelle 24**).



**Abbildung 27: Das Auftreten einer arteriellen Hypertonie in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen Calpastatin.** Prozentualer Anteil der PsA-Patientinnen und -Patienten mit arterieller Hypertonie (schwarzer Balken) bei *negativen* Antikörpern gegen Calpastatin (rechts) und *positiven* Antikörpern gegen Calpastatin (links), kein signifikanter Unterschied ( $p=0,362$ ), AK: Antikörper.



**Abbildung 28: Das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen Calpastatin.** Prozentualer Anteil der PsA-Patientinnen und -Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (schwarzer Balken) bei *negativen* Antikörpern gegen Calpastatin (rechts) und *positiven* Antikörpern gegen Calpastatin (links), kein signifikanter Unterschied ( $p=0,885$ ). AK: Antikörper, KVE: kardiovaskuläre Erkrankungen.



**Abbildung 29: Das Auftreten eines Diabetes mellitus in Abhängigkeit des Nachweises von Autoantikörpern gegen Calpastatin.** Prozentualer Anteil der PsA-Patientinnen und -Patienten mit Diabetes mellitus (schwarzer Balken) bei *negativen* Antikörpern gegen Calpastatin (rechts) und *positiven* Antikörpern gegen Calpastatin (links), signifikanter Unterschied ( $p=0,042$ ). AK: Antikörper.

Antikörper	Parameter	Assoziationsmaß	p-Wert
LL37	Arterielle Hypertonie	0,039	0,685
ADAMTSL-5	Arterielle Hypertonie	0,039	0,685
Calpastatin	Arterielle Hypertonie	-0,088	0,362
LL37	Diabetes mellitus	0,026	0,790
ADAMTSL-5	Diabetes mellitus	0,026	0,790
Calpastatin	Diabetes mellitus	-0,197	0,042*
LL37	Kardiovaskuläre Erkrankungen	0,057	0,555
ADAMTSL-5	Kardiovaskuläre Erkrankungen	0,012	0,905
Calpastatin	Kardiovaskuläre Erkrankungen	0,014	0,885

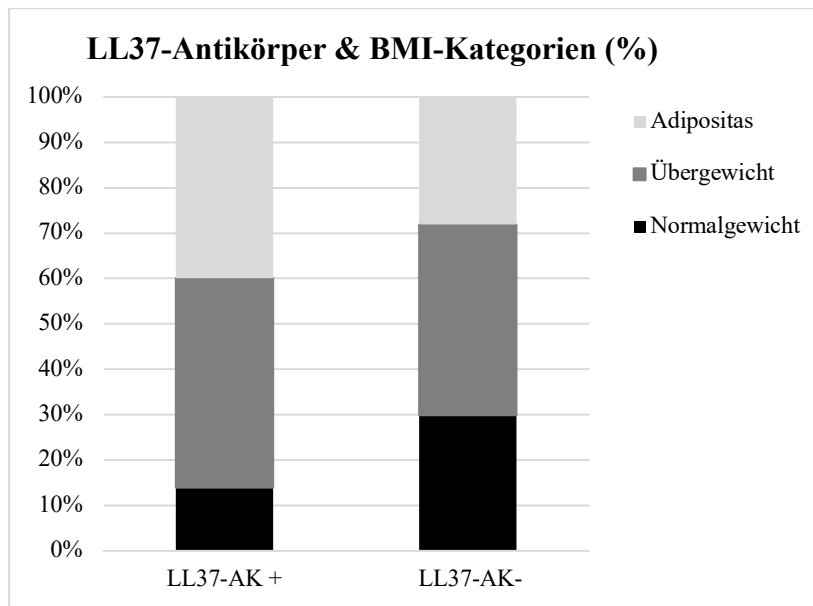
**Tabelle 24: Ergebnisse der Abhängigkeitsanalysen zwischen spezifischen Antikörpern und Komorbiditäten bei PsA-Patientinnen und -Patienten.** Analysierte Antikörper gegen LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin; untersuchte Komorbiditäten: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus; (ns)= nicht signifikant, signifikant: (\*) =  $p < 0,05$ , (\*\*) =  $p < 0,01$ , (\*\*\*) =  $p < 0,001$ , Assoziationsmaß:  $\leq 0,1$  = sehr schwache Assoziation,  $> 0,2$  = schwache Assoziation,  $> 0,3$  = moderate Assoziation,  $> 0,4$  = starke Assoziation,  $> 0,5$  = sehr starke Assoziation

### 3.4 Rolle der untersuchten Autoantikörper in Verbindung mit dem BMI

#### 3.4.1 Autoantikörper gegen LL37 in Abhängigkeit vom BMI

Patienten, die Antikörper gegen LL37 aufwiesen, zeigten keine Korrelation mit erhöhten BMI-Werten. Nach der Einteilung der BMI-Werte in die Kategorien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde daher eine zweite Analyse durchgeführt. Dabei konnte ein gering signifikanter Unterschied in der Gruppe mit positivem Nachweis von Antikörpern gegen LL37 und der Zuordnung zu einer höheren BMI-Kategorie festgestellt werden ( $p=0,045$ ; s. **Abbildung 30**; s.

**Tabelle 25**).



**Abbildung 30: Vergleich des Verhaltens von Antikörpern gegen LL37 in Abhängigkeit der verschiedenen BMI-Kategorien.** Die Säulen repräsentieren die BMI-Kategorien Normalgewicht (hellgrau), Übergewicht (dunkelgrau) und Adipositas (schwarz) bei Patienten mit *positiven* (linke Säule) und *negativen* (rechte Säule) Antikörpern gegen LL37. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Anti-LL37-AK+ und Anti-LL37-AK- ( $p=0,045$ ); AK: Antikörper.

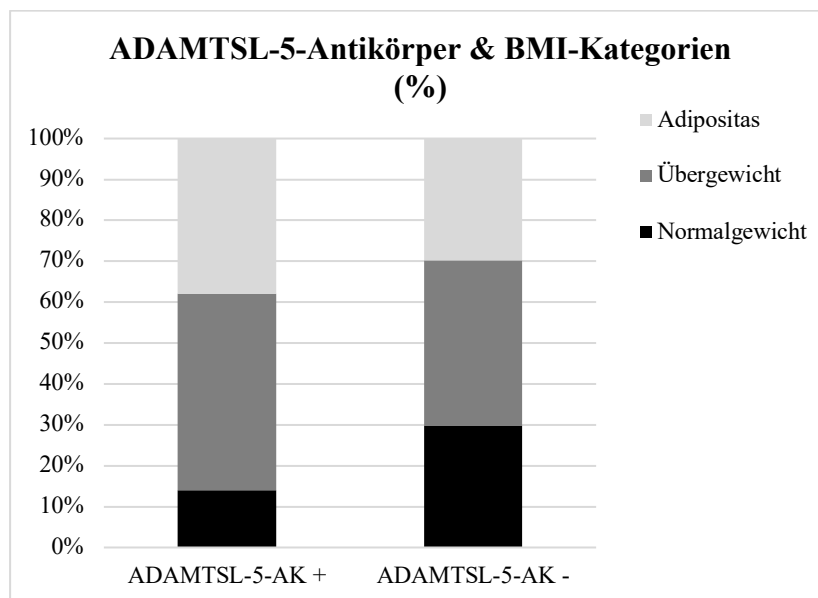
Antikörper	Assoziationsmaß	p-Wert
LL37	0,203	0,045*
ADAMTSL-5	0,174	0,087
Calpastatin	-0,150	0,077

**Tabelle 25: Analysen zwischen spezifischen Antikörper und BMI-Kategorien.** Analyisierte Antikörper gegen LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin; (ns) = nicht signifikant, signifikant: (\*) =  $p < 0,05$ , (\*\*) =  $p < 0,01$ , (\*\*\*) =  $p < 0,001$ ; Assoziationsmaß:  $\leq 0,1$  = sehr schwache Assoziation,  $> 0,2$  = schwache Assoziation,  $> 0,3$  = moderate Assoziation,  $> 0,4$  = starke Assoziation,  $> 0,5$  = sehr starke Assoziation

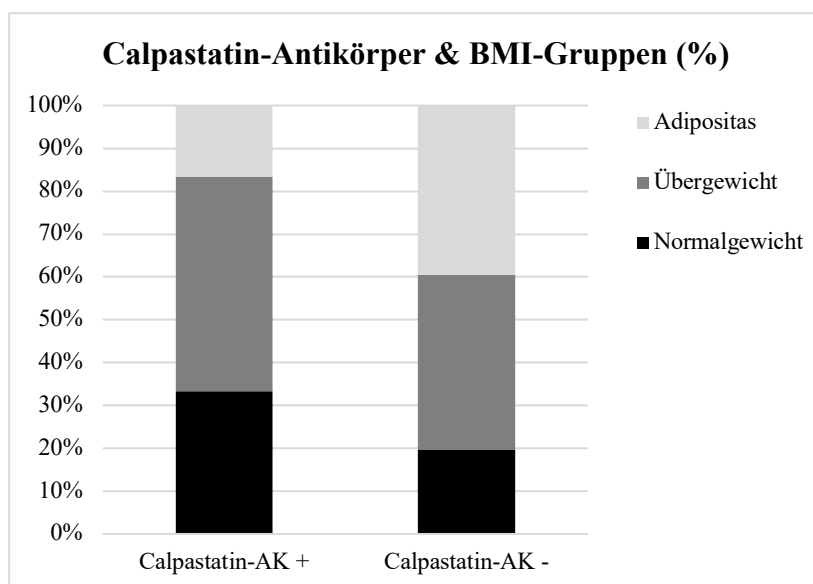
### 3.4.2 Verhalten von Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 und Calpastatin in Abhängigkeit vom BMI

Es wurde untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen Antikörpern gegen ADAMTSL-5 und Calpastatin mit BMI-Kategorieen besteht. Dabei ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von Anti-ADAMTSL-5-AK ( $p=0,087$ ; s. **Abbildung 31**) oder Calpastatin-Antikörpern ( $p=0,077$ ; s. **Abbildung 32**) und einem erhöhten BMI feststellen (s.

**Tabelle 25**).



**Abbildung 31: Vergleich des Verhaltens von Antikörpern gegen ADAMTSL-5 in verschiedenen BMI-Kategorien.** Die Säulen repräsentieren die BMI-Kategorien Normalgewicht (hellgrau), Übergewicht (dunkelgrau) und Adipositas (schwarz) bei Patienten mit *positiven* (linke Säule) und *negativen* (rechte Säule) Antikörpern gegen ADAMTSL-5, kein signifikanter Unterschied ( $p=0,087$ ), AK: Antikörper.



**Abbildung 32: Vergleich des Verhaltens von Antikörpern gegen Calpastatin und verschiedenen BMI-Kategorien.** Die Säulen repräsentieren die BMI-Kategorien Normalgewicht (hellgrau), Übergewicht (dunkelgrau) und Adipositas (schwarz) bei Patienten mit *positiven* (linke Säule) und *negativen* (rechte Säule) Antikörpern gegen Calpastatin, kein signifikanter Unterschied ( $p=0,077$ ); AK: Antikörper.

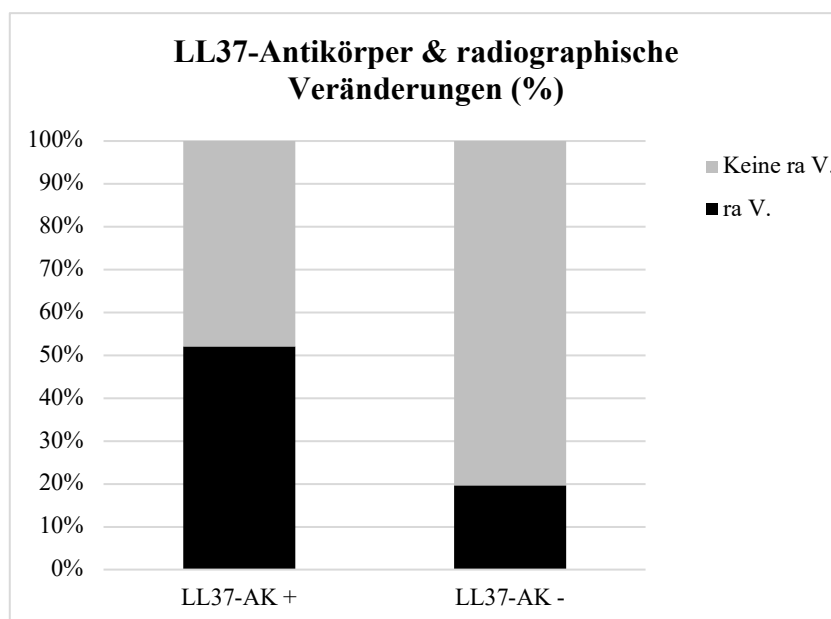
### 3.5 Rolle der untersuchten Antikörper in Zusammenhang mit radiographischen Erscheinungen.

#### 3.5.1 Autoantikörper gegen LL37 und das Auftreten von radiographischen Erscheinungen

PsA-Patientinnen und -Patienten mit nachweisbaren Antikörpern gegen LL37 zeigten in den Röntgenbildern signifikant häufiger PsA-typische Veränderungen (Summenscore) im Vergleich zu Patienten ohne diese Antikörper ( $p < 0,001^{***}$ ; s. **Abbildung 33**).

Der Unterschied war ebenfalls signifikant in der Untersuchung der linken Hand ( $p = 0,041^*$ ), rechten Hand ( $p = 0,004^{**}$ ), linken Fuß ( $p < 0,001^{***}$ ) und rechter Fuß ( $p = 0,005^{**}$ ) (s. **Tabelle 26**).

Die Odds Ratio (OR) für das Vorhandensein von radiographischen Erscheinungen bei positivem Nachweis von Antikörpern gegen LL37 lag bei 4,43. Ein positiver Nachweis von Anti-LL37-Antikörpern erhöht die Wahrscheinlichkeit um das 4,4-fache PsA-typische radiographische Veränderungen nachzuweisen.



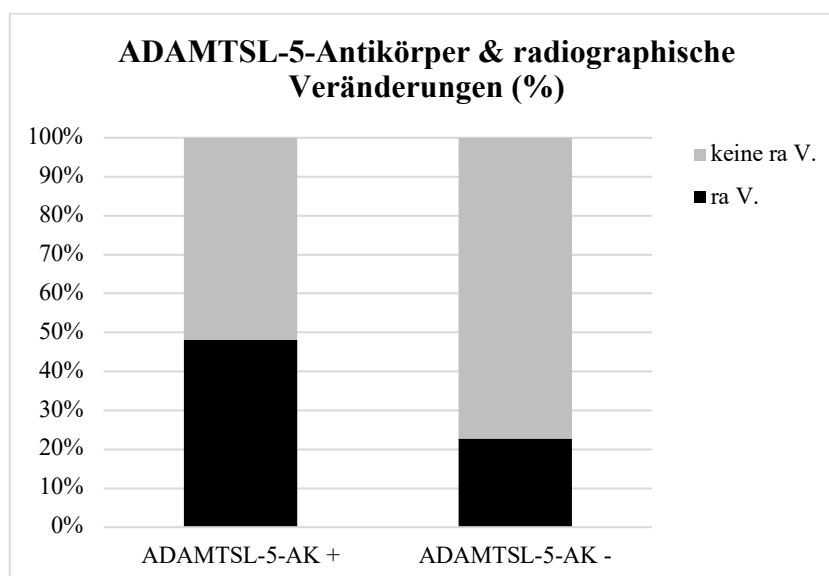
**Abbildung 33: radiographische Veränderungen in Abhängigkeit mit dem Auftreten von Antikörpern gegen LL37.** Häufigkeit radiographischer Veränderungen in Prozent (grau) bei *positiven* (links) und *negativen* (rechts) Antikörpersignalen gegen LL37; signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ \*\*\*). AK: Antikörper; ra V: radiographische Veränderungen.

Parameter	Assoziationsmaß	p-Wert
Genereller Nachweis Radiographische Veränderungen	0,339	<0,0001***
Hand links	0,146	0,041*
Hand rechts	0,206	0,004**
Fuß links	0,337	<0,0001***
Fuß rechts	0,242	0,005**
Summenscore	0,319	<0,0001***

**Tabelle 26: Analysen eines möglichen Zusammenhangs zwischen von Anti-LL37-Antikörper und radiographischen Veränderungen.** Untersuchte Parameter: radiographische Veränderungen, Hand links, Hand rechts, Fuß links, Fuß rechts, Summenscore; (ns) = nicht signifikant, signifikant: (\*) =  $p < 0,05$ , (\*\*) =  $p < 0,01$ , (\*\*\*) =  $p < 0,001$  Assoziationsmaß:  $\leq 0,1$  = sehr schwache Assoziation,  $> 0,2$  = schwache Assoziation,  $> 0,3$  = moderate Assoziation,  $> 0,4$  = starke Assoziation,  $> 0,5$  = sehr starke Assoziation

### 3.5.2 Autoantikörper gegen ADAMTSL-5 und das Auftreten von radiographischen Erscheinungen

Antikörper gegen ADAMTSL-5 waren signifikant häufiger bei radiographischen Erscheinungen nachweisbar (s. **Abbildung 34**;  $p=0,006^{**}$ ). Der Unterschied war auch in der Untersuchung radiographischer Veränderungen der rechten Hand ( $p=0,004^{**}$ ), des linken Fußes ( $p=0,003^{**}$ ), des rechten Fußes ( $p=0,001^{***}$ ) signifikant (s. **Tabelle 27**). Die Odds Ratio (OR) für das Vorhandensein von radiographischen Veränderungen bei einem positiven Antikörpernachweis gegen ADAMTSL-5 betrug 3,05. PsA-typische radiographische Veränderungen sind somit 3-fach wahrscheinlicher zu finden, wenn ein positiver Antikörpernachweis gegen ADAMTSL-5 vorliegt.



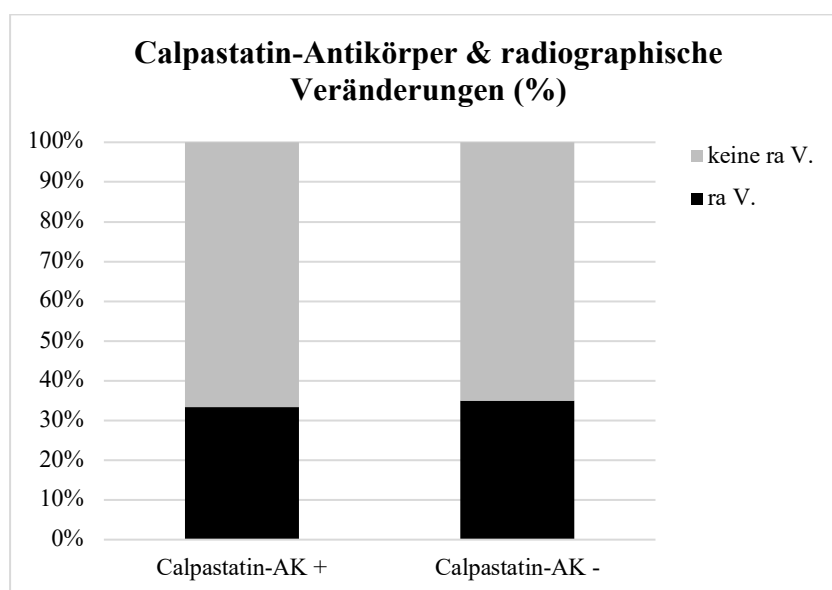
**Abbildung 34: Verhalten von radiographischen Veränderungen in Abhängigkeit mit dem Auftreten von Antikörpern gegen ADAMTSL-5.** Häufigkeit radiographischer Veränderungen in Prozent (grau) bei *positiven* (links) und *negativen* (rechts) Antikörpersignalen gegen ADAMTSL-5, signifikanter Unterschied ( $p=0,006$ ). AK: Antikörper; ra V.: radiographische Veränderungen.

Parameter	Assoziationsmaß	p-Wert
Genereller Nachweis Radiographische Veränderungen	0,260	0,006**
Hand links	0,105	0,145 (ns)
Hand rechts	0,206	0,004**
Fuß links	0,267	0,003**
Fuß rechts	0,286	0,001***
Summenscore	0,245	0,008**

**Tabelle 27: Analysen eines möglichen Zusammenhangs zwischen ADAMTSL-5-Antikörper und radiographischen Veränderungen.** Untersuchte Parameter: radiographische Veränderungen, Hand links, Hand rechts, Fuß links, Fuß rechts, Summen-Score; (ns) = nicht signifikant, signifikant: (\*) =  $p < 0,05$ , (\*\*) =  $p < 0,01$ , (\*\*\*) =  $p < 0,001$  Assoziationsmaß:  $\leq 0,1$  = sehr schwache Assoziation,  $> 0,2$  = schwache Assoziation,  $> 0,3$  = moderate Assoziation.

### 3.5.3 Autoantikörper gegen Calpastatin und radiographische Erscheinungen

Bei Patientinnen und Patienten mit Anti-Calpastatin-Antikörpern kam es zu keinem signifikant häufigeren Auftreten von PsA-typischen Veränderungen ( $p=0,896$ ). (s. **Abbildung 35**).



**Abbildung 35: Verhalten von radiographischen Veränderungen in Abhängigkeit mit dem Auftreten von Antikörpern gegen Calpastatin.** Häufigkeit radiographischer Veränderungen in Prozent (grau) bei *positiven* (links) und *negativen* (rechts) Antikörpersignalen gegen Calpastatin, kein signifikanter Unterschied ( $p=0,896$ ). AK: Antikörper; ra V.: radiographische Veränderungen.

Parameter	Assoziationsmaß	p-Wert
Genereller Nachweis Radiographischer Veränderungen	0,013	0,896 (ns)
Hand links	0,000	0,995 (ns)
Hand rechts	-0,005	0,936 (ns)
Fuß links	0,014	0,864 (ns)
Fuß rechts	0,052	0,520 (ns)
Summenscore	0,030	0,722 (ns)

**Tabelle 28: Analysen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Calpastatin-Antikörper und radiographischen Veränderungen.** Untersuchte Parameter: radiographische Veränderungen, Hand links, Hand rechts, Fuß links, Fuß rechts, Summen-Score; (ns) = nicht signifikant. Assoziationsmaß:  $\leq 0,1$  = sehr schwache Assoziation.

## 4 Diskussion

In dieser Studie wurde das Vorkommen spezifischer Antikörper (AK) bei Patientinnen und Patienten mit PsA sowie deren Zusammenhang mit verschiedenen Komorbiditäten, dem Body-Mass-Index (BMI) und radiographischen Veränderungen der PsA untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf kardiovaskuläre Komorbiditäten gelegt, da Patientinnen und Patienten mit PsA ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankungen aufweisen (Puig, 2017).

Insgesamt nahmen 107 Patientinnen und Patienten an der Studie teil, von denen 60 % weiblich waren. Der Anteil an Patientinnen ist somit etwas höher verglichen mit anderen Studien zu PsA wie beispielsweise in der Arbeit von Degboé et al. (2022) (48 % PsA-Patientinnen) oder in der Arbeit von Zhao et al. (2023) (52 % PsA-Patientinnen). Das Durchschnittsalter betrug 58 Jahre (Median 57 Jahre), welches jedoch vergleichbar mit den oben genannten Studien war (Zhao et al. 2023, Degboé et al. 2022). Bei 34 (32 %) der Patientinnen und Patienten war die HLA-B27-Genotypisierung positiv, was den in der Literatur berichteten Werten entspricht (Adebajo, 2016). Somit war die Mehrheit der klinischen Charakteristika der hier untersuchten PsA-Kohorte vergleichbar mit anderen PsA-Studien.

### 4.1 Festlegung der Grenzwerte der indirekten-ELISA

Zum Zeitpunkt dieser Studie lagen nur wenige Untersuchungen zu den spezifischen Antikörpern bei Psoriasis-Arthritis (PsA), die in dieser Arbeit behandelt werden, vor. Dies führte zu einem Mangel an etablierten ELISA für den Nachweis von Autoantikörpern gegen ADAMTSL-5, LL37 und Calpastatin. Daher wurden zunächst die jeweiligen ELISA etabliert. Die Festlegung der Grenzwerte erfolgte semiquantitativ durch den Vergleich aller Proben der gesunden Kontrollen mit der Patientenkohorte. Somit war keine Aussage hinsichtlich der Antikörperspiegel möglich. Zudem waren die Proben der gesunden Probandinnen und Probanden nicht alters- und geschlechtsangepasst, sodass womöglich die einzelnen Grenzwerte mit einer anderen gesunden Vergleichsgruppe anders ausfallen könnte.

Frasca et al. (2018b) berichteten, dass bei etwa 50–60 % der PsA-Patientinnen und -Patienten positive Antikörper gegen LL37 nachgewiesen wurden, was mit den Ergebnissen unserer Studie übereinstimmt. Yuan et al. (2019) untersuchte sowohl das

Auftreten von Antikörpern gegen LL37 als auch gegen ADAMTSL-5 bei Patientinnen und Patienten mit PsA. Hierbei zeigte sich, dass beide Antikörper häufiger nachgewiesen wurden als bei den gesunden Kontrollen (Yuan et al. 2019). Der Nachweis der Autoantikörper war in der Häufigkeit vergleichbar mit der Studie von Yuan et al. (2019), jedoch konnte in unserer Studie kein signifikanter Unterschied im Auftreten der Antikörper zwischen der Patientenkohorte und den gesunden Kontrollen festgestellt werden. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die begrenzte Größe der Kontrollgruppe sein, die möglicherweise nicht ausreichend statistische Power aufweist. Zudem wurden innerhalb der Kontrollgruppe Teilnehmende mit rheumatologischen Erkrankungen ausgeschlossen. Es könnten jedoch weitere Faktoren vorliegen, die das Ergebnis beeinflusst haben wie Umweltfaktoren oder Medikamente. Zudem wiesen die PsA-Patientinnen und -Patienten unterschiedliche Therapien, Krankheitsdauer und Krankheitsaktivität auf. Dies könnte sich ebenfalls auf das Ergebnis ausgewirkt haben.

Yuan et al. (2019) untersuchte zudem das Verhalten von Antikörpern gegen LL37 und ADAMTSL-5 in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität. Hier zeigten sich fluktuierenden Antikörperkonzentrationen je nach aktueller Krankheitsaktivität. Dies wurde auch von Bergen et al. (2020) beobachtet. In unserer Studie zeigte sich kein Zusammenhang mit erhöhten Werten bei der Krankheitsaktivität und positiven Antikörpersignalen. Die hier untersuchten Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Studienteilnahme bereits im Median 12 Jahre in Behandlung, was sich auf die Krankheitsaktivität und möglichem Nachweis von Autoantikörper auswirken kann. Nach Yuan et al. (2019) werden sowohl LL37 als auch ADAMTSL-5 durch die Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-17 oder TNF-alpha reguliert. Dies konnte auch von Frasca et al. (2018b) nachgewiesen werden. Eine Therapie mit IL-17-Inhibitoren oder TNF-alpha-Inhibitoren führte zu einer signifikanten Reduktion des Auftretens von Antikörpern gegen LL37 oder ADAMTSL-5 (Yuan et al. 2019). Unsere PsA-Patientinnen und -Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zu 61 % mit einem bDMARD in Behandlung. Davon wurden wiederum 40% mit einem IL-17-Inhibitor behandelt und 48% mit einem TNF-alpha-Inhibitor. Die langjährige Behandlung kann möglicherweise auf der einen Seite die Antikörperproduktion gegen LL37 und ADAMTSL-5 supprimiert haben. Gleichzeitig könnte dies jedoch auch ursächlich für eine niedrigere Krankheitsaktivität der untersuchten PsA-Patientinnen und -Patienten sein.

Zudem konnte in unserer Studie eine signifikante Koexistenz von Antikörpern gegen LL37 und ADAMTSL-5 festgestellt werden. Bei Vorliegen von Antikörpern gegen LL37 kam es in 94% zu einem gleichzeitigen Vorliegen von Antikörpern gegen ADAMTSL-5.

Ähnlich wie bei Antikörpern gegen LL37 wurden auch Antikörper gegen ADAMTSL-5 ursprünglich vor allem in läsionaler Haut bei Patienten mit Psoriasis gefunden (Bonifacio et al. 2016). In dieser Arbeit wurde eine Koexpression der beiden Antikörper beschrieben. Auch bei Patientinnen und Patienten mit PsA konnten inzwischen erhöhte Konzentrationen von Antikörpern gegen ADAMTSL-5 gefunden werden (Fuentes-Duculan et al. 2017). Eine Studie konnte zudem höhere Konzentrationen von Antikörpern gegen LL37 und ADAMTSL-5 bei Patienten mit PsA im Vergleich zu denen, die nur an Psoriasis litten nachweisen (Yuan et al. 2019). Dies könnte darauf hinweisen, dass eine Koexpression der beiden Antikörper nicht nur lokal, sondern auch systemisch stattfindet. Ein weiterer Punkt ist, dass das Auftreten der Antikörper maßgeblich wie bereits beschrieben von Entzündungsmediatoren wie IL-17 oder TNF-alpha bestimmt und direkt oder indirekt reguliert wird (Yuan et al. 2019). Diese Entzündungsmediatoren führen zu einer erhöhten Transkription von LL37 (Fuentes-Duculan et al. 2017). Dadurch wird die Produktion eines für das Wachstum von Melanozyten entscheidenden Chemokins induziert (Fuentes-Duculan et al. 2017). Bekannterweise wird die Produktion von Anti-ADAMTSL-5-AK durch Melanozyten stimuliert. Als Folge der erhöhten LL37-Antikörper-Produktion und der dadurch stimulierten Melanozytenproliferation, kommt es zu einer verstärkten Expression von Antikörpern gegen ADAMTSL-5 (Fuentes-Duculan et al. 2017). Dies könnte eine mögliche Erklärung für das häufig gleichzeitige Auftreten der Anti-LL37-AK und Anti-ADAMTSL-5-AK in der hier durchgeführten Studie sein.

Für zukünftige Studien erscheint es sinnvoll, bei der Diagnosestellung eine Antikörperbestimmung vor Therapieeinleitung durchzuführen und Verlaufskontrollen in einem dreimonatigen Intervall anzusetzen. Dabei sollte die Krankheitsaktivität beispielsweise mit dem DAPSA-Score erfasst werden, ergänzt durch die Bestimmung von Antikörpern gegen LL37 und ADAMTSL-5. Diese Vorgehensweise könnte dazu beitragen, mögliche Korrelationen zu identifizieren und auch den Einfluss der einzelnen Therapieoptionen genauer zu untersuchen.

Erhöhte Antikörper gegen Calpastatin wurden bereits bei anderen Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, dem Lupus erythematodes

oder der systemischen Sklerose nachgewiesen (Mimori et al. 1995). Matsushita et al. (2005) hat erstmals Antikörpern gegen Calpastatin bei Psoriasis und PsA beschrieben (Matsushita et al.). Dabei zeigten sich bei 25% der PsA Patientinnen und Patienten positive Antikörper gegen Calpastatin. Dies entspricht den Ergebnissen auch aus unserer Studie (24%). Zudem untersuchte Matsushita et al. (2005) das Vorkommen von Antikörpern gegen Calpastatin bei der rheumatoiden Arthritis. Dabei zeigten sich ähnliche Ergebnisse im Vergleich zur PsA. Somit ist dieser Autoantikörper vermutlich nicht für die Unterscheidung einer PsA von einer rheumatoiden Arthritis geeignet. Ob er jedoch dennoch zu einer schnelleren Diagnosestellung einer inflammatorischen Arthritis beitragen kann, ist derzeit noch unklar.

Anti-Gliadin-AK konnten bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis nachgewiesen werden (Qiu et al. 2019). Die Patientinnen und Patienten wurden in dieser Studie lediglich lokal therapiert und erhielten keine Systemtherapie. In unserer Studie wiesen lediglich 3 % der Patientinnen und Patienten Antikörper gegen Gliadin auf, während dies bei 5 % der gesunden Kontrollgruppe der Fall war. Lediglich 2 % der Teilnehmenden erhielten keine systemische Therapie. Diese könnte zu einer geringeren Bildung von Anti-Gliadin-IgG4-Antikörpern führen und somit die Expression dieser Autoantikörper bei PsA in der untersuchten Studienpopulation vermindert haben. Darüber hinaus könnte die Präsenz dieser Antikörper vor allem bei Patientinnen und Patienten mit ausgeprägter Psoriasis auftreten. Aufgrund einer angemessenen Therapie wiesen die meisten PsA-Patientinnen und -Patienten keine bzw. lediglich eine milde Hautbeteiligung auf. Eine Erhöhung der Antikörper bei noch unbehandelten Patientinnen und Patienten ist deswegen nicht auszuschließen.

## **4.2 Rolle der Komorbiditäten und deren Korrelation mit spezifischen Antikörpern bei Psoriasis Arthritis**

### **4.2.1 Kardiovaskuläre Komorbiditäten**

Kardiovaskuläre Komorbiditäten sind ein prominent diskutiertes Thema im Zusammenhang mit PsA. In vielen Studien wurde eine erhöhte Prävalenz von bestimmten Komorbiditäten bei PsA festgestellt (Boehncke und Boehncke 2013; Krüger 2015; Zhao et al. 2023).

In unserer Untersuchung war bei 42% der Teilnehmenden eine arterielle Hypertonie diagnostiziert worden. Im Vergleich dazu beträgt laut einer Querschnittsstudie von

2014/15 aus Deutschland (Robert Koch-Institut 2017) die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Allgemeinbevölkerung (Altersspanne: 18-79 Jahre) 31,8%. Somit ist die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie in der Studienkohorte höher verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Beachtet werden muss dabei die eingeschränkte Vergleichbarkeit dieser Daten aufgrund der fehlenden Information zur Verteilung der Altersklassen und des Geschlechts. Neben der Systemerkrankung mit inflammatorischem Charakter könnten ein erhöhter BMI, chronische Schmerzen und der Einsatz von NSAR und Glukokortikoiden dazu beitragen (Degboé et al. 2022). Diese Medikamente können sich ebenfalls negativ auf die Entstehung einer arteriellen Hypertonie auswirken.(Degboé et al. 2022)

Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Psoriasis-Patientinnen und Patienten ohne begleitende Arthritis eine deutliche Assoziation mit einer arteriellen Hypertonie besteht (Husted et al. 2011, Wang et al. 2021). Im Gegensatz dazu ist die Forschungslage bei PsA uneinheitlich. Frühere Studien legen nahe, dass ein erhöhtes Risiko für eine arterielle Hypertonie bei einer PsA besteht (Husted et al. 2011; Tam et al. 2008), während eine neuere chinesische Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer PsA und arteriellen Hypertonie aufzeigen konnte (Wang et al. 2021).

Auch bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis oder dem systemischen Lupus erythematodes wurde eine erhöhte Prävalenz der arteriellen Hypertonie beobachtet (Boehncke und Boehncke, 2013a). Dies deutet darauf hin, dass chronische Entzündungsprozesse auch bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie bei PsA eine wichtige Rolle spielen könnten.

Boehncke und Boehncke (2013) vermuteten, dass eine Erhöhung des CRP-Spiegels an der Entstehung atherosklerotischer Läsionen bei PsA beteiligt sein könnte, ähnlich wie es bei Adipositas der Fall ist. Die chronische Entzündung führt zur endothelialen Dysfunktion, Insulinresistenz und letztlich zur Bildung von Atherosklerose (Boehncke und Boehncke 2013). Dies begünstigt auch das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit, die als Folge zu einem Myokardinfarkt führen kann (Boehncke und Boehncke 2013). Degboé et al. (2022) konnte bereits nachweisen, dass die PsA mit einem häufigeren Auftreten von koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert ist. Eine weitere Studie mit neudiagnostizierten PsA-Patientinnen und -Patienten ergab, dass die PsA ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist.

In dieser Studie wurde die Korrelation der ausgewählten Autoantikörper mit kardiovaskulären Komorbiditäten untersucht und ob sie dadurch indirekt möglicherweise als Risikomarker dienen könnten. Insgesamt lag bei 21% der Studienteilnehmenden ein kardiovaskuläre Begleiterkrankung vor, was etwas höher ist als in der Deutschen Allgemeingesellschaft (10%, Dornquast et al. 2016). Zu kardiovaskulären Erkrankungen zählen eine Koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt und eine Herzinsuffizienz (Dornquast et al 2016.). In anderen Studien, wie von Degboé et al. (2022), zeigten sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen ebenfalls häufiger kardiovaskuläre Komorbiditäten.

Allerdings konnten wir keine Korrelation zu den untersuchten Antikörpern und kardiovaskulären Erkrankungen nachweisen.

In dieser Studie wurde keine spezifische Diagnostik zur Identifizierung möglicher bisher unentdeckter kardiovaskulärer Erkrankungen durchgeführt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass eine höhere Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen in unserer Studienpopulation vorlag. Da bekannt ist, dass diese Erkrankungen häufig subklinisch verlaufen können, kann dieser Umstand nicht ausgeschlossen werden (Degboé et al. 2022). Folglich könnte es in zukünftigen Studien sinnvoll sein, ein standardisiertes Screening auf kardiovaskuläre Erkrankungen bei allen Studienteilnehmenden zu Beginn der Studie durchzuführen. Dies würde eine umfassendere Erfassung des kardiovaskulären Risikos ermöglichen und die Interpretation der Ergebnisse verbessern.

### **4.2.2 Dyslipidämien**

Eine häufig beschriebene Komorbidität bei PsA ist die Dyslipidämie, jedoch sind die Veränderungen im Lipidprofil von PsA-Patientinnen und -Patienten uneinheitlich beschrieben: in der Studie von Wang et al. (2021) wurden bei PsA-Patientinnen und -Patienten niedrigere HDL-Spiegel und höhere LDL-Spiegel im Vergleich zu den Kontrollgruppen nachgewiesen. Im Gegensatz dazu waren in der Studie von Degboé et al. (2022) sowohl niedrigere HDL- als auch niedrigere LDL-Konzentrationen bei stark erhöhten Triglyceridwerten nachweisbar.

In der hier durchgeführten Studie war bei 10% der Patientinnen und Patienten eine Dyslipidämie bekannt. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass bei Aufnahme in die Studie keine separate Lipidprofilanalyse der Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde. Die Diagnose basierte auf einer fachärztlich gestellten Vordiagnose. Daher könnte die

tatsächliche Prävalenz von Dyslipidämien in der Patientenkohorte höher liegen. Dyslipidämien stellen vor allem einen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse dar (Degboé et al. 2022). Die Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil, die frühe Diagnose einer Dyslipidämie und das Management der Risikofaktoren durch eine konsequente Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und medikamentöse Therapie sind daher von großer Bedeutung (Degboé et al. 2022).

In dieser Studie konnte keine signifikante Assoziation zwischen den untersuchten Antikörpern (Anti-LL37-, Anti-ADAMTSL-5- und Anti-Calpastatin-AK) und dem Auftreten von Dyslipidämien nachgewiesen werden. Erhöhte LL37-Spiegel wurden bei einer Psoriasis mit einem veränderten Lipidprofil beschrieben (Nakamura et al. 2024). Dabei wurde festgestellt, dass erhöhte Werte von LL37 mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko einhergehen (Nakamura et al. 2024). In den Studien konnte LL-37 in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen werden, sowie eine Assoziation von LL-37 mit dem Untergang von vaskulären glatten Muskelzellen. Dies spielt eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Atherosklerose (Ciornei et al. 2006). Zudem scheint LL37 die Aufnahme von LDL in die Zellen zu fördern und somit das Risiko für Atherosklerose erhöhen (Nakamura et al. 2024). Es ist möglich, dass ein positiver Antikörpernachweis gegen LL37 eine Atherosklerose begünstigt, indem es LL37 bindet und akkumuliert. Gleichzeitig könnten Antikörper gegen LL37 jedoch auch an LL37 binden und dadurch als Abfangnetz dienen und das Risiko für eine Atherosklerose reduzieren. Weitere Studien, welche auf einen Zusammenhang zwischen Antikörpern gegen LL37 und einer Atherosklerose abzielen, könnten daher interessant sein, um ein möglicherweise erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei PsA-Patientinnen und -Patienten vorauszusagen.

### **4.2.3 Diabetes mellitus**

In den meisten Studien zu Komorbiditäten bei PsA wird Diabetes mellitus Typ II (DM II) als eine der führenden Komplikationen identifiziert (Zhao et al. 2023; Solomon et al. 2010; Coto-Segura et al. 2013). Die Inzidenz für einen Diabetes mellitus bei Patientinnen und Patienten mit einer PsA wurde in der Literatur mit circa 15-18% beschrieben. Dabei wurde nur ein Typ 2 Diabetes untersucht (Krüger 2015; Zhao et al. 2023). In unserer Studie wiesen 19% der PsA-Patientinnen und -Patienten ein Diabetes mellitus Typ I oder 2 auf. Dies deckt sich mit den bisherigen Daten aus den Vorstudien.

Coto-Segura et al. (2013) beschrieben einen Zusammenhang zwischen dem Risiko für einen Diabetes mellitus und der Krankheitsdauer der PsA. Bei Patientinnen und Patienten mit PsA wurden erhöhte Nüchternblutglukosewerte sowie ein höherer Anteil an viszeralem Fett festgestellt. Diese Merkmale, kombiniert mit der häufigen Langzeittherapie mit Glukokortikoiden und dem häufigen Auftreten von Adipositas, erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II im Verlauf der Erkrankung (Coto-Segura et al., 2013). Interessanterweise zeigten Coto-Segura et al. (2013) auch, dass das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes bei PsA-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu Psoriasis-Patientinnen und -Patienten ohne Arthritis höher ist, was möglicherweise auf die systemische Natur der PsA zurückzuführen ist. Diese systemische Beteiligung könnte auch eine erhöhte Antikörperproduktion fördern, was ein weiterer potenzieller Faktor für das erhöhte Diabetesrisiko sein könnte. Eine mögliche Korrelation mit Antikörpern gegen LL37 oder ADAMTSL-5 konnten wir bisher jedoch nicht nachweisen.

In unserer Studie konnte auch kein erhöhtes Vorkommen von Diabetes mellitus Typ I oder II bei längerer Krankheitsdauer nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die bereits langjährige Therapie sein, die möglicherweise zur Reduktion der Risikofaktoren für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ II bei den Studienteilnehmenden beigetragen hat. Darüber hinaus spielen Umweltfaktoren wie Ernährung und körperliche Aktivität eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Diabetes mellitus. Diese Faktoren wurden in unserer Studie jedoch nicht untersucht. Es ist denkbar, dass Unterschiede in der Ernährung und sportlichen Aktivität aufgrund der verschiedenen Länder, in denen die Studien erhoben wurden, Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten. Auch die unterschiedlichen Gesundheitssysteme und damit verbunden der unterschiedliche Zugang zu immunmodulierenden Therapien könnte sich auf die jeweiligen Studienergebnisse ausgewirkt haben.

Eine weitere Studie (Zhao et al. 2023) hat gezeigt, dass Patientinnen und Patienten mit genetisch bedingt erhöhtem HbA1c ein erhöhtes Risiko haben, an einer PsA zu erkranken. Zuvor war lediglich bekannt, dass bei bestehender PsA ein erhöhtes Risiko für Insulinresistenz und Diabetes mellitus besteht (Zhao et al. 2023). Dies ist die erste Untersuchung, die ein erhöhtes PsA-Risiko mit einem genetisch erhöhten HbA1c-Spiegel in Verbindung bringt (Zhao et al. 2023).

Interessanterweise konnte Solomon et al. (2010) zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit PsA und rheumatoider Arthritis (RA) ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Typ II aufweisen, auch wenn keine Glukokortikoidtherapie bisher eingesetzt wurden. Dieses Erkenntnis widerspricht der Annahme, dass insbesondere langfristige Glukokortikoidtherapien eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ II spielen. Da in unserer Studie nur HbA1c-Werte von Patientinnen und Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus Typ I oder II erhoben wurden, war eine detaillierte Analyse in diesem Zusammenhang nicht möglich. Zukünftige Studien sollten daher den HbA1c-Spiegel aller Teilnehmenden erfassen, um mögliche Korrelationen mit spezifischen Antikörpern zu untersuchen. In unserer Studie wurde der Einfluss von Glukokortikoidtherapien nicht untersucht. Da jedoch in der Literatur, wie bei Solomon et al. (2010), Hinweise darauf vorliegen, dass Glukokortikoide das Risiko für einen Diabetes mellitus Typ II erhöhen können, könnte dies ein relevanter Faktor für zukünftige Studien sein. Die Erhebung von Daten zu Glukokortikoidtherapien könnte dabei helfen, ein umfassenderes Bild über das Risiko eines Diabetes mellitus bei PsA-Patientinnen und -Patienten zu gewinnen.

Bisher existieren keine weiteren Studien, die den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ I/II und den in dieser Studie untersuchten Antikörpern gegen LL37 und ADAMTSL-5 untersuchen. Eine Einordnung in bisherige wissenschaftliche Erkenntnisse ist daher nicht möglich. In unserer Studie konnten wir kein vermehrtes Vorkommen dieser Antikörper bei Teilnehmenden mit Diabetes mellitus Typ I oder II feststellen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass nur eine bereits bestehende fachärztliche Diagnose gewertet wurde und somit mögliche prädiabetische Formen oder bisher nicht diagnostizierte Diabetes mellitus Typ II nicht in die Studie aufgenommen wurden.

Eine Studie, die sich mit dem Beta-Zellversagen bei Diabetes mellitus Typ II und verschiedenen neurologischen Erkrankungen befasste, konnte in diesem Zusammenhang eine Calpain-Hyperaktivierung nachweisen. Calpain ist eine Cysteinprotease, die bei Gesunden am Umbau des Zytoskeletts und an verschiedenen Signalübertragungen beteiligt ist. Dabei wurde Calpastatin als ein Calpain-Inhibitor identifiziert, der eine entscheidende Schutzfunktion gegenüber der Beta-Zelltoxizität ausübt. Bei künstlicher Zufuhr von Calpastatin konnte die Hyperaktivierung von Calpain unterdrückt werden. Folge könnte eine verzögerte Entwicklung von Diabetes mellitus Typ II sein (Gurlo et al. 2016). Eine mögliche Hypothese wäre, dass Calpastatin-Antikörper bei bestimmten

Personen mit verstärkter Calpastatin-Freisetzung durch Entzündungsprozesse entstehen (Seelig et.al.2012). Daher könnte das Vorhandensein von Calpastatin-Antikörper bei Patientinnen und Patienten mit PsA auf eine erhöhte Calpastatin-Synthese hindeuten. Da diese zu der beschriebenen Calpain-Inhibierung führt, könnten Calpastatin-Antikörper, als Abbildung der vermehrten Synthese, ein potenzieller Schutzfaktor gegen die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II darstellen oder diese zumindest verzögern. In unserer Studie zeigte sich ein tendenziell negativer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Calpastatin-Antikörpern und Diabetes mellitus Typ I/II, was darauf hindeuten könnte, dass das Vorhandensein dieser Antikörper möglicherweise protektiv wirkt.

#### **4.2.4 Nikotinkonsum**

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss von Rauchen und Alkoholkonsum auf die Entwicklung von PsA untersucht. Besonders auffällig ist das sogenannte "Raucher-Paradoxon". Während Rauchen generell mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Psoriasis und PsA assoziiert ist, scheint Alkoholkonsum keine wesentliche Rolle zu spielen (Zhao et al. 2023). Gazel et al. (2020) stellten fest, dass Rauchende häufiger an Psoriasis erkranken. Interessanterweise scheint Rauchen jedoch bei vorbestehender Psoriasis einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer PsA zu haben, was möglicherweise durch eine Hemmung entzündungsfördernder Zytokine erklärbar wäre. Diese Theorie ähnelt der Hypothese der protektiven Wirkung des Rauchens bei der Colitis ulcerosa (Gazel et al. 2020).

Nguyen et al. (2018) beschrieben das "Raucher-Paradoxon", wonach Rauchen in der Allgemeinbevölkerung mit einem erhöhten PsA-Risiko verbunden ist, während es bei Psoriasis-Patienten einen protektiven Effekt zu haben scheint. In unserer Studie war die Prävalenz von Rauchenden (aktuell oder ehemals) unter den PsA-Patientinnen und -Patienten mit 68 % deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung, in der laut GEDA 2019/2020-EHIS 28,9 % der Erwachsenen rauchen (Starker et al.). Frühere Studien, wie die von Wang et al. (2021) und Egeberg et al. (2017), berichteten eine Raucherprävalenz bei PsA-Patientinnen und -Patienten, die im Vergleich zu unserer Studie deutlich niedriger war und eher der Allgemeinbevölkerung entsprach. Diese Diskrepanz könnte darauf zurückzuführen sein, dass in den Vorstudien zwischen aktuellem und ehemaligem Nikotinabusus unterschieden wurde, während in unserer Studie eine solche Differenzierung nicht vorgenommen wurde. Ebenso wurde nicht zwischen Rauchen vor

oder nach dem Auftreten der Psoriasis unterschieden, sodass keine definitive Aussage zum Effekt des "Raucher-Paradoxon" möglich ist. Wir können jedoch die höhere Prävalenz von Nikotinabusus unter PsA-Patientinnen und -Patienten in dieser Studie bestätigen. Womöglich war hierdurch auch das Risiko für die Entwicklung einer PsA in dieser Gruppe erhöht.

Interessanterweise zeigten unsere Daten, dass die getesteten Antikörper (Anti-LL37, Anti-ADAMTSL-5 und Anti-Calpastatin) nicht mit Nikotinkonsum assoziiert waren. Dies deutet darauf hin, dass diese Antikörper vermutlich nicht durch Rauchen induziert werden. Zukünftige Studien sollten jedoch den Raucherstatus differenzierter erfassen und die mögliche Assoziation mit spezifischen Antikörpern genauer untersuchen. Ein Vergleich könnte dabei zum Beispiel auf Studien zu anderen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis aufbauen, bei denen erhöhte Anti-CCP-Antikörper bei Rauchenden nachgewiesen wurden (Gross et al. 2009).

### **4.3 Einfluss spezifischer Antikörper auf den BMI**

Leptin, ein Adipokin, spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation von Adipositas, indem es Informationen über den Fett- und Ernährungsstatus an das Gehirn übermittelt und bei Adipositas erhöht ist (Scala et al. 2024). Gleichzeitig induziert es die Freisetzung von entzündlichen Zytokinen wie IL-6, IL-2 und TNF-alpha (Rivers et al. 2018). In Studien wurde auch bei Patientinnen und Patienten mit PsA eine Erhöhung von Leptin festgestellt (Armstrong et al. 2012). Dies könnte mit dem gleichzeitig erhöhten BMI von PsA-Patientinnen und -Patienten zusammenhängen. Zudem wird vermutet, dass die PsA durch die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Adipositas und somit für kardiovaskuläre Erkrankungen bedingt (Azuaga et al. 2023). Studien zur Psoriasis zeigen, dass der Schweregrad von Übergewicht mit einer gesteigerten Produktion entzündlicher Zytokine einhergeht (Oliveira et al. 2013). Da diese Zytokine zu einer verstärkten Antikörperproduktion gegen LL37 und ADAMTSL-5 beitragen, könnte eine indirekte Korrelation von Adipositas mit dem Auftreten von Antikörpern gegen LL37 und ADAMTSL-5 bestehen (Fuentes-Duculan et al. 2017).

Der durchschnittliche BMI für PsA-Patientinnen und -Patienten lag in der Studie von Bhole et al. (2012) bei 29,6 kg/m<sup>2</sup>, im Vergleich zu 26,1 kg/m<sup>2</sup> bei gesunden Kontrollen. In unserer Untersuchung hatten die Patienten einen medianen BMI von 27 kg/m<sup>2</sup>.

Möglicherweise resultiert dies aus einem bewussteren Ernährungsverhalten und einer gesteigerten körperlichen Aktivität der PsA-Patientinnen und -Patienten in dieser Studie. Zu bedenken ist hierbei, dass unsere Patientinnen und Patienten im Median bereits seit 15 Jahren an einer PsA erkrankt waren und seit 12 Jahren in Behandlung. Ein erhöhter BMI spielt vor allem bei der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle (Bhole et al. 2012). Durch den Einsatz von DMARDs kann eine Normalisierung des Körpergewichts erreicht werden (Russolillo et al. 2013). Eine Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor bei Patientinnen und Patienten mit PsA führt nachweislich zu einer relevanten Reduktion des Körpergewichts führt (Russolillo et al. 2013).

Durch eine Reduktion des BMI kann das Risiko für Folgeerkrankungen, vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, verringert werden (Azuaga et al. 2023). Czarnecka et al. (2023) beschrieben ähnlich in ihrer aktuellen Studie einen auffällig hohen BMI bei PsA-Patientinnen und -Patienten. Über 77% der an PsA Erkrankten waren übergewichtig oder adipös. Adipositas stellt einen wesentlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, die wiederum maßgeblich zur erhöhten Mortalität bei PsA-Patientinnen und -Patienten beitragen. Allerdings kann bei vielen Erkrankten aufgrund chronischer Schmerzen oder Gelenkdestruktionen die Bewegung eingeschränkt sein, was die Gewichtsabnahme erschwert (Czarnecka et al. 2023).

Es bleibt zu klären, ob ein Antikörper, der bei PsA-Patientinnen und -Patienten häufiger als in der Allgemeinbevölkerung vorkommt, mit Übergewicht oder/und Adipositas korreliert. Ein signifikantes Ergebnis im Gruppenvergleich konnte für Anti-LL37-AK in dieser Studie nachgewiesen werden. Auch Anti-ADAMTSL-5-AK und Anti-Calpastatin-AK konnten vermehrt im Kontext der Adipositas nachgewiesen werden, jedoch ohne signifikante Korrelation. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in Studien zur chronischen Entzündung bei erhöhtem BMI beschrieben (Liqiang et al. 2023). Hierbei wurde zwar kein Zusammenhang zwischen BMI und chronischer Entzündung im Körper nachgewiesen, jedoch eine Korrelation zwischen BMI-Intervallen und chronischer Entzündungsaktivität. Diese Befunde könnten darauf hindeuten, dass der Zustand chronischer Entzündung nicht linear mit dem BMI zusammenhängt, sondern erst ab einem bestimmten Grad des viszeralen Fettes auftritt und somit individuell zu betrachten. Die daraus resultierende Hypertrophie der Fettzellen kann zu einer relativen Hypoxie intrazellulärer Komponenten führen, was wiederum einen erhöhten oxidativen Stress und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine zur Folge hat (Liqiang et al. 2023). In diesem Zusammenhang könnten die untersuchten Antikörper eine Rolle spielen. Sowohl

LL37 als auch ADAMTSL-5 aktivieren entzündliche Zytokine wie TNF-alpha, IL-23, IL-12 oder IL-17, was zu einer erhöhten Entzündungsreaktion führt (Fuentes-Duculan et al. 2017). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Anti-LL37-AK bei PsA-Patientinnen und -Patienten mit Übergewicht oder Adipositas ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms sowie für weitere Risikofaktoren darstellen könnten. Es ist auch möglich, dass ein umgekehrter Zusammenhang besteht. Das bedeutet, dass das Auftreten von Anti-LL37-AK bei Übergewicht oder Adipositas ein erhöhtes Risiko an einer PsA zu erkranken mit sich bringen könnte.

Die Studie von Karmacharya et al. (2021) zeigte ein schlechteres Ansprechen auf TNF-alpha-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten mit Übergewicht oder Adipositas. Dadurch ist bei diesen Betroffenen die Krankheitsaktivität erhöht und es kommt zur Ausschüttung von verschiedenen pro-inflammatorischen Zytokinen. Wie bereits beschrieben, führen diese Zytokine, wie IL-17 oder TNF-alpha zu einer verstärkten Expression von Antikörpern gegen LL37 und ADAMTSL-5 (Karmacharya et al. 2021). Diese Erkenntnisse könnten die erhöhten Antikörper gegen LL37 sowie in geringerem Maße, gegen ADAMTSL-5 und Calpastatin in unserer Studie im Zusammenhang mit den BMI-Werten erklären.

#### **4.4 Einfluss der spezifischen Antikörper auf PsA-typische radiographische Erscheinungen**

Die PsA kann anhand ihres radiologischen Verteilungsmusters in verschiedene Verlaufsformen eingeteilt werden. Diese umfassen einen überwiegend peripheren, einen axialen Befall sowie eine Arthritis mutilans (Gialouri und Fragoulis, 2021). Letztere ist durch schwerwiegende Gelenkdestruktionen gekennzeichnet, die zu erheblichen Funktionseinschränkungen führen kann (Ritchlin et al. 2017). Charakteristische radiologische Merkmale einer PsA umfassen gelenknahe Knochenneubildungen, Erosionen, Gelenkspaltverschmälerungen und Ankylosen (Ritchlin et al. 2017). Diese Veränderungen sind in der Regel in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu finden, was die frühzeitige Diagnosestellung mittels Röntgendiagnostik erschwert. Eine Synovitis kann mittels Sonographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) oder ein MR-tomographisches Knochenödem frühzeitig nachgewiesen werden (Köhm und Behrens 2012). Diese Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch für die PsA, sondern können

auch bei anderen Formen von inflammatorischen Arthritiden auftreten (Köhm und Behrens 2012).

Ein charakteristisches Merkmal der PsA ist ein vorwiegend distaler Befall der kleinen Gelenke, wobei zu Beginn oft eine oligoartikuläre Beteiligung vorliegt, die im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis eher asymmetrisch ist (Gialouri und Fragoulis 2021). Zusätzlich kommt es häufig zu einer Daktylitis (Gialouri und Fragoulis 2021). Aufgrund des Fehlens spezifischer radiologischer Zeichen und laborchemischer Biomarker besteht trotz guter Therapiemöglichkeiten weiterhin eine deutliche Verzögerung der Diagnosestellung, wodurch viele Patientinnen und Patienten bei Diagnosestellung bereits Funktionseinschränkungen aufweisen (Köhm und Behrens 2012).

Das Ziel unserer Studie war es, Biomarker zu identifizieren, die eine frühere Diagnosestellung ermöglichen. Wir konnten einen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen PsA-typischen radiologischen Erscheinungen in Röntgendiagnostik und dem Nachweis von positiven Anti-LL37- sowie Anti-ADAMTSL-5-AK feststellen. Dabei wurden PsA-typische Veränderungen wie Erosionen, Ankylosen und Mutilationen in den Röntgenbildern von Händen und Füßen bewertet. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Anti-LL37- und Anti-ADAMTSL-5-AK eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung radiologisch sichtbarer Veränderungen spielen könnten. Möglicherweise könnten die Antikörper einen Marker für eine schwere, mutilierende Verlaufsform mit Gelenkdestruktionen der PsA darstellen. Zukünftige Forschung könnte das Antikörperauftreten bei PsA-Patientinnen und -Patienten mit schwerem Verlauf im Vergleich zu denjenigen mit milderem Verlauf untersuchen. Weitere Studien in diesem Kontext könnten für die Prävention der mutilierenden PsA durch eine frühzeitigere und intensivere Behandlung von großer Bedeutung sein.

Des Weiteren ist bekannt, dass ein späterer Krankheitsbeginn mit einer höheren Produktion von akute-Phase-Reaktanten und einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert ist (Azuaga et al. 2023). Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmenden lag bei 57 Jahren. Das höhere Lebensalter ist womöglich mit einer vermehrten Produktion von entzündlichen Zytokinen assoziiert, was wiederum eine Produktion von Antikörpern gegen LL37 und ADAMTSL-5 induzieren könnte. Gleichzeitig könnte der späte Krankheitsbeginn durch einen aggressiveren Verlauf gekennzeichnet sein. Dies könnte sich auf den radiologischen Progress der PsA ausgewirkt haben.

Das Vorkommen von HLA-C\*06 ist bei PsA-Patienten mit dem männlichen Geschlecht, Adipositas und einem späteren Krankheitsbeginn assoziiert (Azuaga et al. 2023).

Interessanterweise ist die Erkennung von ADAMTSL-5 an T-Zellen durch das HLA-C\*06-Molekül vermittelt (Bergen et al. 2020). Das Auftreten von HLA-C\*06 ist bekannterweise mit einem späteren Krankheitsbeginn assoziiert (Azuaga et al. 2023). Da ein später Krankheitsbeginn häufig mit einem aggressiveren Verlauf einhergeht, ist ein Zusammenhang mit dem Auftreten früherer radiologischer Erscheinungen denkbar. Möglicherweise besteht dementsprechend ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Antikörpern gegen ADAMTSL-5 und einem späten Krankheitsbeginn mit aggressivem Verlauf.

Sowohl Anti-LL-37- als auch Anti-ADAMTSL-5-AK führen über verschiedene Mechanismen zur Aktivierung von entzündlichen Zytokinen wie TNF-alpha, IL-17 und IL-23 (Fuentes-Duculan et al. 2017). Diese Zytokine wurden in der Synovialflüssigkeit von PsA-Patientinnen und -Patienten vermehrt nachgewiesen und sind an der Entstehung der Arthritis beteiligt. Sie führen zu einer Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten und damit zu weiterer Gelenkschädigung (Menter 2016). Eine vermehrte Produktion von Anti-LL-37- und Anti-ADAMTSL-5-Antikörpern könnte somit wesentlich an der Gelenkdestruktion durch erhöhte Zytokinlevel beteiligt sein.

### **4.5 Limitierende Faktoren der Studie und Ausblick**

Aufgrund der begrenzten Anzahl an Vorstudien zu den Antikörpern gegen LL-37, ADAMTSL-5, Calpastatin und Gliadin im Zusammenhang mit PsA fehlten Vergleichsdaten für die durchgeführten Untersuchungen. Zudem existieren keine etablierten ELISA für den Nachweis der Antikörper gegen LL37, ADAMTSL-5 und Calpastatin, wodurch lediglich die Orientierung und der Vergleich mit einer Vorstudie möglich war. Da es sich in dieser Studie ebenfalls um eine Vorstudie handelte, die eine Orientierung über eine mögliche Antikörperaktivität bei der PsA untersuchte, wurde in der Etablierung der ELISA auf eine Prüfung der Inter- und Intraassayvariabilität verzichtet. Dabei lagen keine Referenzwerte zur Einteilung in positive oder negative Ergebnisse vor, weshalb der Grenzwerte gemäß wissenschaftlichem Standard festgelegt wurde, jedoch nicht vollständig determiniert werden konnte. Es erfolgte eine semiquantitative Auswertung der ELISA, so dass keine Aussage zur Höhe der jeweiligen Autoantikörperspiegel getätigt werden kann. Des Weiteren war die Zahl der gesunden Probandinnen und Probanden gering. Es konnte kein Matching hinsichtlich Alter, Geschlecht und Komorbiditäten erfolgen. Aufgrund der überschaubaren Zahl der PsA-Patientinnen und -Patienten konnten keine Subgruppenanalysen zur Prävalenz der

Antikörper bei unterschiedlicher Erkrankungs- und Behandlungsdauer durchgeführt werden. Eine Differenzierung zwischen kürzerer sowie langjähriger Erkrankung und Behandlung könnte im Hinblick auf die Antikörperprävalenz zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Eine weitere Limitation bestand in dem Fehlen eines Vergleichs mit anderen chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen. Dadurch ist keine Aussage über die Spezifität der Antikörper für PsA möglich. Bei dieser Studie handelt es sich deswegen um eine Proof-of-concept Studie, die die Grundlage für weiterführende Studien bietet.

Für zukünftige Studien ist daher die Bildung einer größeren Kontrollgruppe und der Vergleich mit anderen entzündlich-rheumatologischen Erkrankungen von Bedeutung, um die Spezifität der Antikörper für PsA zu verifizieren. Des Weiteren wäre es sinnvoll, die PsA in frühe und späte Stadien zu unterteilen und bereits bei PsA-Patientinnen und -Patienten vor Einleitung einer Immunmodulation das Auftreten der Antikörper bei Diagnosestellung als auch im Verlauf zu untersuchen.

## 5 Zusammenfassung

Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die unbehandelt zu schweren Gelenkdestruktionen führen kann und häufig mit weiteren Komorbiditäten einhergeht. Besonders bedeutsam sind kardiovaskuläre Erkrankungen, die die Morbidität und Mortalität der Betroffenen beeinflussen. Übergewicht und Adipositas sind ebenfalls häufige Begleiterscheinungen. Bisher fehlt ein spezifischer Biomarker für die Früherkennung der PsA oder die Vorhersage von Begleiterkrankungen. Diese Studie untersuchte vier Autoantikörper gegen LL37, ADAMTSL-5, Calpastatin und Gliadin, die im Kontext der Psoriasis beschrieben wurden.

Insgesamt wurden 107 Patienten in die Studie eingeschlossen, mit einem medianen Alter von 57 Jahren (21-80). Die häufigsten Komorbiditäten waren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ I/II und Dyslipidämie. Der durchschnittliche BMI betrug 27 kg/m<sup>2</sup>. Zur Untersuchung der Antikörper wurden indirekte ELISA durchgeführt. Die Studie zeigte eine erhöhte Prävalenz von Antikörpern gegen LL-37 und ADAMTSL-5 (47%) bei PsA im Vergleich zu gesunden Kontrollen (30%). Es wurde eine negative Assoziation von Anti-Calpastatin-Antikörpern mit Diabetes mellitus Typ I/II gefunden, was darauf hinweist, dass diese Antikörper womöglich das Risiko eines Diabetes mellitus positiv beeinflussen.

Des Weiteren wurde ein signifikanter Unterschied zwischen dem positiven Nachweis von Anti-LL-37-Antikörper bei erhöhten BMI-Kategorien wie Übergewicht oder Adipositas festgestellt gegenüber negativen Anti-LL37-AK. Zudem konnte eine Assoziation von PsA-typischen radiographischen Erscheinungen mit Antikörpern gegen ADAMTSL-5 und LL37 nachgewiesen werden, was darauf hinweisen könnte, dass das Vorhandensein dieser Antikörper das Risiko für eine schwerere, mutilierende Verlaufsform der PsA erhöhen könnte und vor allem Personen mit Übergewicht oder Adipositas davon betroffen sein könnten. Die weitere Untersuchung dieser Autoantikörper als mögliche diagnostische Marker für einen schweren Verlauf einer PsA könnte zu einer personalisierten Medizin beitragen. Diese Betroffenen könnten zukünftig beispielsweise intensiver therapiert werden, um dem Verlust der Funktionalität und Mobilität vorzubeugen.

## Summary

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory autoimmune disease that, if left untreated, can result in severe joint destruction and is often associated with other comorbidities. Cardiovascular diseases are of particular significance, exerting a considerable influence on the morbidity and mortality of those affected. Furthermore, overweight and obesity are also prevalent as adverse effects. To date, no specific biomarker has been identified for the early detection of psoriatic arthritis or the prediction of concomitant diseases. The present study investigated four autoantibodies, namely those directed against LL37, ADAMTSL-5, calpastatin and gliadin, which have previously been described in the context of psoriasis.

In this study, a total of 107 patients were included, with a median age of 57 years (range 21–80 years). The most prevalent comorbidities were arterial hypertension, diabetes mellitus type I/II and dyslipidemia. The mean BMI was 27 kg/m<sup>2</sup>. Indirect-ELISA was conducted to examine the antibodies. The study demonstrated an elevated prevalence of antibodies against LL-37 and ADAMTSL-5 (47%) in PsA relative to healthy controls (30%). A negative correlation between anti-calpastatin antibodies and diabetes mellitus was identified, indicating that these antibodies may exert a protective effect on the risk of diabetes mellitus.

Furthermore, a correlation was identified between anti-LL-37 antibodies and increased BMI categories, including overweight and obesity. Additionally, an association between PsA-typical radiographic manifestations and antibodies against ADAMTSL-5 and LL37 was identified, suggesting that the presence of these antibodies may increase the risk of a more severe, mutilating form of PsA, particularly in individuals with higher BMI. Further investigation of these autoantibodies as potential diagnostic markers for a severe course of PsA could contribute to the development of personalised medicine. Such patients could, for instance, be treated with greater intensity in the future to prevent the loss of functionality and mobility.

**Soziodemographische Daten**

	N	%
Weiblich	65	60
Alter (Jahre, Median, Intervall)	57 (21-80)	
Erkrankungsdauer (Jahre, Median, Intervall)	15 (1-50)	
Behandlungsdauer (Jahre, Median, Intervall)	12 (0-30)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> , Median, Intervall)	27 (19-48)	
Taillenumfang (cm, Median, Intervall)	99 (72-140)	
Nikotinabusus	73	68
Alkoholabusus	10	10
HLA-B-27 Positivität	34	32

**Ergebnisse der Antikörperprävalenz**

	LL37 -Antikörper N (%)	ADAMTSL-5- Antikörper N (%)	Calpastatin- Antikörper N (%)
<b>Patienten</b>			
Positiv	50 (47)	50 (47)	24 (23)
Negativ	57 (53)	57 (53)	82 (77)
<b>Gesunde Kontrollen</b>			
Positiv	6 (30)	6 (30)	2 (12)
Negativ	14 (70)	11 (70)	17 (88)

**Korrelationsanalysen der spezifischen Antikörper**

Antikörper	Variable	p-Wert	Assoziationsmaß
LL37	Radiographische Veränderungen	<0,0001***	0,339
LL37	BMI	0,045*	0,203
ADAMTSL-5	Radiographische Veränderungen	0,006**	0,260
Calpastatin	Diabetes mellitus	0,042*	-0,197
LL37	ADAMTSL-5	<0,0001***	0,884

## 6 Literaturverzeichnis

Adebajo, A., Boehncke, W., Gladman, D. D. & Mease, P. J. (2016): Psoriatic arthritis and psoriasis. Pathology and clinical aspects. Springer, 27-72.

Al-Adwani, S., Wallin, C., Balhuizen, M.D., Veldhuizen, E.J.A., Coorens, M., Landreh, M., Végvári, Á., Smith, M.E., Qvarfordt, I., Lindén, A., Gräslund, A., Agerberth, B. and Bergman, P. (2020): Studies on citrullinated LL-37: detection in human airways, antibacterial effects and biophysical properties'. In: *Scientific Reports*, 10(1), 59071.

Alberti, S. G., Zimmet, P., Shaw, J., Grundy, S. M., Consultant to Writing Group, International Diabetes Federation, AstraZeneca Pharmaceuticals, Aschner, P., Balkau, B., Barter, P., Bennett, P., Boyko, E., Brunzell, J., Chan, J., DeFronzo, R., Després, J.-P., Groop, L., Laakso, M., Lefèbvre, P., Matsuzawa, Y., Pierson, A. (2006): The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME. Abgerufen von <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf> am 25.02.2024

Alhaji, M.; Zubair, M. & Farhana, A. (2023): Enzyme Linked Immunosorbent Assay. Abgerufen von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/> am 25.06.2022

Altmeyer, P.; Bacharach-Buhles, M.; Schröder-Bergmann, S. L.; Buhles, N.; Luzha, J.; Müller, F.; Poortinga, S.; Storz, O.; Tran, H.; Yossif, B. (2024): Psoriasis (Übersicht). Altmeyers Enzyklopädie der Dermatologie, Abgerufen von <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/psoriasis-ubersicht-3339> am 07.10.2024

Anand, S.; Littler, D. R.; Mobbs, J. I.; Braun, A.; Baker, D. G.; Tennant, L.; Purcell, A.W.; Vivian, J. P.; Rossjohn, J. (2023): Complimentary electrostatics dominate T-cell receptor binding to a psoriasis-associated peptide antigen presented by human leukocyte antigen C\*06:02. In: *Journal of Biological Chemistry*, 299(7), 104930.

Armstrong, A. W.; Harskamp, C. T. & Armstrong, E. J. (2012): The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. In: *Nutrition and Diabetes*. 2(12), e54.

Avadanei, M. & Brunchi, C. (2024): Wheat gliadin/xanthan gum intermolecular complexes: Interaction mechanism and structural characterization. In: *Food Chemistry*, 460(Pt 2), 140619.

Azuaga, A.-B.; Ramírez, J. & Cañete, J. D. (2023): Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. In: *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (5). 4901.

Bader, H.L.; Wang, L.W.; Ho, J.C.; Tran, T.; Holden, P.; Fitzgerald, J.; Atit, R.P.; Reinhardt, D.P.; Apte, S.S. (2012): A disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) is a novel fibrillin-1-, fibrillin-2-, and heparin-binding member of the ADAMTS superfamily containing a netrin-like module. In: *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, 31(7–8), 398–411.

Ballegaard, C.; Skougaard, M.; Guldberg-Møller, J.; Nissen, C.V.; Amris, K. Jørgensen, T.J.; Dreyer, L.; Kristensen, L.E. (2021): Comorbidities, pain and fatigue in psoriatic

arthritis, psoriasis and healthy controls: a clinical cohort study. In: *Rheumatology (Oxford)*, 3289–3300.

Bergen, L.L.T.; Petrovic, A.; Aarebrot, A.K. & Appel, S. (2020): Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis. In: *Scandinavian Journal of Immunology*, 92(4), e12945.

Bhole, V.M.; Choi, H.K.; Burns, L.C.; Vera Kellet, C.; Lacaille, D.V.; Gladman, D.D. & Dutz, J. P. (2012): Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. In: *Rheumatology (Oxford)*, 51(3), 552–556.

Boehncke, W-H; Boehncke, S. (2013): Komorbiditäten der Arthritis psoriatica. In: *Zeitschrift für Rheumatologie*, 72(8), 779–783.

Bonifacio, K.M.; Kunjraiva, N.; Krueger, J.G. & Fuentes-Duculan, J. (2016): Cutaneous expression of a Disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin Type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) in Psoriasis goes beyond Melanocytes. In: *Journal of Pigmentary Disorders*, 3(1), 244.

Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie (2023) - Kurzfassung, Version 1.0. Abgerufen von [https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-009l\\_S3\\_Hypertonie\\_2023-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-009l_S3_Hypertonie_2023-06.pdf) am 09.06.2024

Burg, G. & Geiges, M. (2014). Lepra vulgaris. History of Psoriasis. In: *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*. 8(3):1483r.

Chandran, V. & Gladman, D.D. (2011): Toronto Psoriatic Arthritis Screening (ToPAS) questionnaire: A report from the GRAPPA 2009 annual meeting. In: *The Journal of Rheumatology*, 38(3), 546–547.

Chimenti, M.S.; Esposito, M.; Graceffa, D.; Teoli, M.; Peluso, G.; Birra, D.; Moretta, G.; Galossi, A.; Carboni, V.; Sensi, F.; Mazzotta, A.; Caccavale, R.; Bernardini, N.; Sessa, P.; Richetta, A.; Del Duca, E.; Urbani, S.; Persechino, S.; De Simone, C.; Bonifati, C.; Gremese, E.; Peris, K.; Perricone, R. (2019): PsA-Disk, a novel visual instrument to evaluate psoriatic arthritis in psoriatic patients: an Italian derma-rheuma multicentre study. In: *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 10, 2040622319847056.

Ciornei, C.D.; Tapper, H.; Bjartell, A.; Sternby, N.H. & Bodelsson, M. (2006): Human antimicrobial peptide LL-37 is present in atherosclerotic plaques and induces death of vascular smooth muscle cells: a laboratory study. In: *BMC Cardiovascular Disorders*, 6, 49.

Coates, L.C.; Soriano, E.R.; Corp, N.; Bertheussen, H.; Callis Duffin, K.; Campanholo, C.B.; Chau, J.; Eder, L.; Fernández-Ávila, D.G.; FitzGerald, O.; Garg, A.; Gladman, D.D.; Goel, N.; Helliwell, P.S.; Husni, M.E.; Jadon, E.R.; Katz, A.; Laheru, D.; Latella, J.; Leung, Y.-Y.; Lindsay, C.; Lubrano, E.; Mazzuoccolo, L.D.; Mease, P.J.; O'Sullivan, D.; Ogdie, A.; Olsder, W.; Palominos, P.E.; Schick, L.; Seinkoenig, I.; de Wit, M.; van der Windt, D.a.; Kavanaugh, A.; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees (2022): Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic

Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. In: *Nature Reviews. Rheumatology*, 18, 465–483.

Coto-Segura, P.; Eiris-Salvado, N.; González-Lara, L.; Queiro-Silva, R.; Martinez-Cambor, P.; Maldonado-Seral, C.; García-García, B.; Palacios-García, L.; Gomez-Bernal, S.; Santos-Juanes, J.; Coto, E. (2013): Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. In: *British Journal of Dermatology* 169 (4), 783–793.

Cowden, A. & Van Voorhees, A.S. (2008): Einleitung: Geschichte der Psoriasis und Psoriasis Therapie. In: *Behandlung von Psoriasis. Meilensteine der medikamentösen Therapie. Birkhäuser Basel eBooks*, 1-9.

Czarnecka, A.; Zabłotna, M.; Purzycka-Bohdan, D.; Nowicki, R. J. & Szczerkowska-Dobosz, A. (2023): An observational study of 147 psoriasis patients: overweightness and obesity as a significant clinical factors correlated with psoriasis. In: *Medicina*, 59(11), 12006

Degboé, Y.; Koch, R.; Zabraniecki, L.; Jamard, B.; Couture, G.; Ruidavets, J. B.; Ferrieres, J.; Ruysen-Witrand, A.; Constantin, A. (2022): Increased cardiovascular risk in psoriatic arthritis: results from a case-control monocentric study. In: *Frontiers in Medicine*, 9, 785719.

Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Adipositaschirurgie Selbsthilfe Deutschland (AcSDev), Adipositas-Hilfe Deutschland, Berufsverband Oecotrophologie (VDOE), Bundesverband deutscher Ernährungsmediziner (BDEM), Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Adipositas therapie und metabolische Chirurgie (CAADIP), Verband der Diätassistenten (VDD). (2014): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0. Abgerufen von <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-001> am 25.11.2024

Dornquast, C.; Kroll, L.E.; Neuhauser, H.K.; Willich, S.N.; Reinhold, T. & Busch, M.A. (2016): Regional differences in the prevalence of cardiovascular disease. In: *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(42), 704–711.

Egeberg, A.; Thyssen, J. P.; Jensen, P.; Gislason, G.H. & Skov, L. (2017): Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. In: *Acta Dermato Venereologica*, 97(7), 819-824.

Erbel, R.; Möhlenkamp, S.; Jöckel, K.-H.; Lehmann, N.; Moebus, S.; Hoffmann, B.; Schmermund, A.; Stang, A.; Siegrist, J.; Dragano, N.; Grönemeyer, D.; Seibel, R.; Mann, K.; Bröcker-Preuss, M.; Kröger, K.; Volbracht, L. (2008): Cardiovascular risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. In: *Deutsches Ärzteblatt International*, 105 (1-2), 1–8.

Frasca, L.; Palazzo, R.; Chimenti, M.S.; Alivernini, S.; Toluoso, B.; Bui, L.; Botti, E.; Giunta, A.; Bianchi, L.; Petricca, L.; Auteri, S.E.; Spadaro, F.; Fonti, G.L.; Falchi, M.; Evangelista, A.; Marinari, B.; Pietraforte, I.; Spinelli, F.R.; Colsanti, T.; Alessandri, C.; Conti, F.; Gremese, E.; Costanzo, A.; Valesini, G.; Perricone, R.; Lande, R. (2018): Anti-LL37 antibodies are present in psoriatic arthritis (PsA) patients: new biomarkers in PsA. In: *Frontiers in Immunology*, 9, 1936.

Fuentes-Duculan, J.; Bonifacio, K.M.; Kunjraiva, N.; Hawkes, J.E.; Cueto, I.; Li, X.; Gonzales, J.; Garcet, S.; Krueger, J.G. (2017): Autoantigens ADAMTSL5 and LL-37 are significantly upregulated in active Psoriasis and associated with dendritic cells and macrophages. In: *Experimental Dermatology*, 26 (11), 1075–1082.

Gazel, U.; Ayan, G.; Solmaz, D.; Akar, S. & Aydin, S. Z. (2020): The impact of smoking on prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis. In: *Rheumatology (Oxford)*, 59 (10), 2695–2710.

Gialouri, C.G. & Fragoulis, G. E. (2021): Disease activity indices in psoriatic arthritis: current and evolving concepts. In: *Clinical Rheumatology*, 40 (11), 4427–4435.

Gordon, K. B. & Ruderman, E. M. (2006): The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: An interdisciplinary approach. In: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(3), S85–S91.

Gossec, L., Kerschbaumer, A., Ferreira, R. J. O., Aletaha, D., Baraliakos, X., Bertheussen, H., Smolen, J. S. (2024): EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(6), 706–719.

Gross, W.L.; Moosig, F. & Lamprecht, P. (2009): Anticitrullinated protein/peptide antibodies in rheumatoid arthritis. In: *Deutsches Ärzteblatt International*, 106 (10), 157–158.

Gurlo, T.; Costes, S.; Hoang, J.D.; Rivera, J.F.; Butler, A.E. & Butler, P.C. (2016):  $\beta$  Cell-specific increased expression of calpastatin prevents diabetes induced by islet amyloid polypeptide toxicity. In: *Journal of Clinical Investigation (JCI) Insight*, 1 (18), e89590.

Härle, P. (2013): Screening und Frühdiagnostik der Psoriasisarthritis. In: *Zeitschrift für Rheumatologie*, 72(8), 764–7708.

Harreiter, J. & Roden, M. (2023): Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). In: *Wiener Klinische Wochenschrift*, 135 (S1), 7–17.

Huhn, C.K.; Schauer, F.; Schempp, C.M.; Venhoff, N. & Finzel, S. (2018): Skin inflammation associated with arthritis, synovitis and enthesitis. Part 1: psoriatic arthritis, SAPHO syndrome, Still's disease, Behçet's disease. In: *JDDG Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 17(1), 43–64.

Husni, M.E.; Meyer, K.H.; Cohen, D.S.; Mody, E. & Qureshi, A.A. (2007): The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. In: *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57(5), 728–735

Husted, Janice A.; Thavaneswaran, A.; Chandran, V.; Eder, L.; Rosen, C.F.; Cook, R.J. & Gladman, D.D. (2011): Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. In: *Arthritis Care and Research*, 63(12), 1729–1735.

Jordan, J.; Kurschat, C. & Reuter, H. (2018): Arterial Hypertension. In: *Deutsches Ärzteblatt International*, 115 (33-34), 557–568.

- Karmacharya, P.; Ogdie, A. & Eder, L. (2021): Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: a narrative review. In: *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 13, 1-15.
- Kneitz, C.; Tony, H. P. & Krüger, K. (2006): NSAR und Coxibe: aktueller Stand. In: *Der Internist*, 47(5), 533-540.
- Köhm, M. & Behrens, F. (2012): Diagnostik und Therapie der frühen Psoriasis-Arthritis. In: *Zeitschrift für Rheumatologie*, 71(1), 46-52.
- Krajewska-Włodarczyk, M.; Owczarczyk-Saczonek, A. & Placek, W. (2020): Prevalence and severity of fatigue in psoriasis and psoriatic arthritis. In: *Advances in Dermatology and Allergology*, 37 (1), 46–51.
- Krüger, K. (2015): Die Rolle der Komorbiditäten bei Arthritis psoriatica. In: *Aktuelle Rheumatologie*, 40(02), 139-143.
- Labitigan, M.; Bahçe-Altuntas, A.; Kremer, J.M.; Reed, G.; Greenberg, J. D.; Jordan, N.; Putterman, C.; Broder, A. (2014): Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Care and Research*, 66(4), 600-607.
- Lai, T. L.; Au, C. K.; Chung, H.Y.; Leung, M. C.; Ng, W. L. & Lau, C. S. (2021): Fatigue in psoriatic arthritis: is it related to disease activity? In: *International Journal of Rheumatic Diseases*, 24 (3), 418–425.
- Lande, R.; Ganguly, D.; Facchinetti, V.; Frasca, L.; Conrad, C.; Gregorio, J.; Meller, S.; Chamilos, G.; Sebasigari, R.; Ricciari, V.; Basset, R.; Amuro, H.; Fukuhara, A.; Ito, T.; Liu, Y.-J.; Gilliet, M. (2011): Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. In: *Science Translational Medicine*, 3 (73), 73ra19.
- Lande, R.; Palazzo, R.; Gestermann, N.; Jandus, C.; Falchi, M.; Spadaro, F.; Ricciari, V.; James, E.A.; Butera, A.; Boirivant, M.; Feldmeyer, L.; Surbeck, I.; Di Lucca, J.; Stuber, F.; Spinelli, F.R.; Botti, E.; Marinari, B.; Bianchi, L.; Pica, R.; Cerbelli, B.; Giannakakis, K.; Auteri, S.E.; Daniels, I.; Durrant, L.G.; Horstmann, S.; Costanzo, A.; Pomeroy, P.; Alessandri, C.; Conti, F.; Valesini, G.; Gilliet, M.; Chizzolini, C.; Frasca, L. (2020): Native/citrullinated LL37-specific T-cells help autoantibody production in systemic lupus erythematosus. In: *Scientific Reports*, 10 (1), 5851.
- Lao, J.; Xie, Z.; Qin, Q.; Qin, R.; Li, S. & Yuan, Y. (2023): Serum LL-37 and inflammatory cytokines levels in psoriasis. In: *Immunity, Inflammation and Disease*, 11 (3), e802.
- Liqiang, S.; Fang-Hui, L.; Minghui, Q. & Haichun, C. (2023): Threshold effect and sex characteristics of the relationship between chronic inflammation and BMI. In: *BMC Endocrine Disorders*, 23 (1), 175.
- Loganathan, A.; Kamalaraj, N.; El-Haddad, C. & Pile, K. (2021): Systematic review and meta-analysis on prevalence of metabolic syndrome in psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis. In: *International Journal of Rheumatic Diseases*, 24 (9), 1112–1120

Lubrano, E.; Scryfallano, S.; Azuaga, A. B.; Ramirez, J.; Cañete, J. D. & Perrotta, F. M. (2020): Impact of comorbidities on disease activity, patient global assessment, and function in psoriatic arthritis: a cross-sectional study. In: *Rheumatology and Therapy*, 7 (4), 825–836.

Martín Monreal, M.T.; Kvist-Hansen, A.; Massarenti, L.; Steffensen, R.; Loft, N.; Hansen, P.R.; Odum, N.; Skov, L., Nielsen, C.H. (2023): Characterization of circulating extracellular traps and immune responses to citrullinated LL37 in psoriasis. In: *Frontiers in Immunology*, 14, 1247592.

Matsushita, Y.; Shimada, Y.; Kawara, S.; Takehara, K. & Sato, S. (2005): Autoantibodies directed against the protease inhibitor calpastatin in psoriasis. In: *Clinical and Experimental Immunology*, 139 (2), 355–362.

Menter, A. (2016): Psoriasis and Psoriatic Arthritis Overview. In: *The American Journal of Managed Care*, 22(8), 116-224.

Mimori, T.; Sukanuma, K.; Tanami, Y.; Nojima, T.; Matsumura, M.; Fujii, T.; Yoshizawa, T.; Suzuki, K.; Akizuki, M. (1995): Autoantibodies to calpastatin (an endogenous inhibitor for calcium-dependent neutral protease, calpain) in systemic rheumatic diseases. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92 (16), 7267–7271.

Möller, B. (2023): Chronische Rückenschmerzen bei axialer Spondyloarthritis: aktuelle diagnostische Herausforderungen und therapeutische Möglichkeiten. In: *Zeitschrift für Rheumatologie*, 82 (1), 10–17.

Montan, I.; Löwe, B.; Cella, D.; Mehnert, A. & Hinz, A. (2018): General Population norms for the functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)-Fatigue-Scale. In: *Value in Health*, 21 (11), 1313–1321.

Moreno-Angarita, A.; Aragón, C.C. & Tobón, G.J. (2020): Cathelicidin LL-37: A new important molecule in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. In: *Journal of Translational Autoimmunity*, 3, 100029.

Müller-Wieland, D.; Schütt, K.; Knebel, B.; Kotzka, J.; Lehrke, M. & Marx, N. (2017): Metabolisches Syndrom. In: *Der Gastroenterologe*, 12 (4), 286–293.

Nakamura, Y.; Kulkarni, N.N.; Takahashi, T.; Alimohamadi, H.; Dokoshi, T.; Liu, E.; Shia, M.; Numata, T.; Luo, E.W.; Gombart, A.F.; Yang, X.; Secret, P.; Gordts, P.L.; Tsimikas, S.; Wong, G.C.; Gallo, R.L. (2024): Increased LL37 in psoriasis and other inflammatory disorders promotes low-density lipoprotein uptake and atherosclerosis. In: *Journal of Clinical Investigation*, 134 (5), e172578.

Neue EULAR-Leitlinie zum Therapiemanagement und direkte Vergleichsstudie im Fokus. (o. D.). Abgerufen von <https://www.rheumamanagement-online.de/literatur-news/detailansicht/neue-eular-leitlinie-zum-therapiemanagement-und-direkte-vergleichsstudie-im-fokus> am 02.03.2024

Nguyen, U.-S.D.T.; Zhang, Y.; Lu, N.; Louie-Gao, Q.; Niu, J.; Ogdie, A.; Gelfand, J.M.; LaValley, M.P.; Dubreuil, M.; Sparks, J.A.; Karlson, E.W.; Choi, H.K. (2018): Smoking

paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77 (1), 119–123.

Oliveira, M.F.S.P.de; Rocha, B. de O. & Duarte, G.V. (2015): Psoriasis: classical and emerging comorbidities. In: *Anais Brasileiros de Dermatologia*. (1), 9-20.

Polachek, A.; Touma, Z.; Anderson, M. & Eder, L. (2017): Risk of Cardiovascular Morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. In: *Arthritis Care & Research*, 69 (1), 67–74.

Puig, L. (2017): Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis. In: *International Journal of Molecular Science*, 19, 58.

Qiu, J.; Yuan, Y.; Li, Y.; Haley, C.; Mui, U. Ngoc; Swali, R.; Mohan, C.; Tying, S.K.; WU, T. (2019): Discovery of IgG4 anti-gliadin autoantibody as a potential biomarker of psoriasis using an autoantigen array. In: *Clinical Proteomics Journal*, 14(2), e18001114.

Resch-Passini, J. & Spellitz, P. (2018): Psoriasisarthritis. In: *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskeletale Erkrankungen*, 25(2), 60-66.

Ritchlin, C.T.; Colbert, R. A. & Gladman, D.uD. (2017): Psoriatic arthritis. In: *New England Journal of Medicine*, 376 (10), 957–970.

Rivers, J.P.; Powell-Wiley, T.M.; Dey, A.K.; Rodante, J.A.; Chung, J.H.; Joshi, A.A.; Natarajan, B.; Sajja, A.P.; Chaturvedi, A.; Rana,A.; Harrington, C.L.; Teague, H.L.; Lockshin, B.N.; Ahlman, M.A.; Yao, J.; Playford, M.P.; Gelfand, J.M.; Mehty, N.N. (2018): Visceral adiposity in psoriasis is associated with vascular inflammation by 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography beyond cardiometabolic disease risk factors in an observational cohort study. In: *JACC Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular imaging*, 11 (2), 349–357.

Rodríguez-Sillke, Y., Schumann, M., Lissner, D., Branchi, F., Proft, F., Steinhoff, U., Siegmund, B., & Glauben, R. (2023): Analysis of Circulating Food Antigen-Specific T-Cells in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. In: *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 8153.

Rudwaleit, M. (2017): Psoriasis-Arthritis und Spondyloarthritis: Treat-to-target, Tight control und neue Therapien. In: *DMW- Deutsche Medizinische Wochenschrift* 142(03), 201-204.

Russolillo, A.; Iervolino, S.; Peluso, R.; Lupoli, R.; Di Minno, A.; Pappone, N.; Di Minno, M.N.D. (2013): Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management. In: *Rheumatology (Oxford)*, 52 (1), 62–67.

Ryser, C. & Ciurea, A. (2018): Therapie der Psoriasisarthritis unter Berücksichtigung neuer Behandlungsoptionen. In: *Praxis*, 107 (21), 1147-1153.

Scala, E.; Mercurio, L.; Albanesi, C. & Madonna, S. (2024): The intersection of the pathogenic processes underlying psoriasis and the comorbid condition of obesity. In: *Life*, 14 (6), 733.

Schoels, M.M.; Aletaha, D.; Alasti, F. & Smolen, J.S. (2016): Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75 (5), 811–818.

Schulze, P.; Loreck, D. & Sönnichsen, N. (1981): Röntgen- morphologische Kriterien bei der Diagnose der Psoriasis arthropathica. In: *Dermatologische Monatschrift*, 167(11), 703-707

Schütte, S.; Rossol, S.; Burger, B.; Hemmerling, M.; Eberhard, S. & Stahmeyer, J.T. (2022): Die Häufigkeit des Metabolischen Syndroms – eine Analyse auf Basis von GKV-Routinedaten. 21. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (05.–07.10.2022), Potsdam. Düsseldorf. In: *German Medical Science (German Research Foundation)*, Doc22dkvf384.

Seelig, H.-P. & Seelig, C.A. (2012): Calpastatin-Antikörper. Abgerufen von <https://www.hpseelig.de/autoantikoerper/calpastatin.pdf> am 05.03.2021

Solomon, D.H.; Love, T.J.; Canning, C. & Schneeweiss, S. (2010): Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69 (12), 2114–2117.

Starker, A.; Kuhnert, R.; Hoebel, J. & Richter, A. (2022): Rauchverhalten und Passivrauchbelastung Erwachsener – Ergebnisse aus GEDA 2019/2020-EHIS. In: *Journal of Health Monitoring*, 7(3), 7-18.

Takeshita, J.; Grewal, S.; Langan, S.M.; Mehta, N.N.; Ogdie, A.; van Voorhees, A.S. & Gelfand, J.M. (2017): Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. In: *Journal of the American Academy of Dermatology*. 76(3), 377-390.

Tam, L-S; Tomlinson, B.; Chu, T. T-W; Li, M.; Leung, Y-Y; Kwok, L-W; Li, E.K. (2008): Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. In: *Rheumatology (Oxford)*, 47 (5), 718–723.

Taylor, P.C.; Choy, E.; Baraliakos, X.; Szekanecz, Z.; Xavier, R.M.; Isaacs, J.D.; Strengholt, S.; Parmentier, J.M.; Lippe, R.; Tanaka, Y. (2024): Differential properties of Janus kinase inhibitors in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases. In: *Rheumatology (Oxford)*, 63 (2), 298–308.

Tobin, A. M.; Sadlier, M.; Collins, P.; Rogers, S.; FitzGerald, O. & Kirby, B. (2017): Fatigue as a symptom in psoriasis and psoriatic arthritis: an observational study. In: *British Journal of Dermatology*, 176 (3), 827–828.

Tucker, L.J.; Ye, W. & Coates, L.C. (2019): Neue Ansätze beim Management der Psoriasis-Arthritis: Können wir zielgerichtet behandeln. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77, 890-897.

Wang, Q.; Luo, Y.; Chen, M.; Zheng, X.; Zhu, W.; Shen, M.; Kuang, Y. (2021): Comparison of behavioral risk factors and cardiometabolic comorbidities of psoriatic arthritis and psoriasis: a case-control study in chinese patients. In: *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 17, 397–404.

Wirth, A. & Hauner, H. (2013): Adipositas. Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie. 4. Aufl. (2013) Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2-4.

Woo, Y.R.; Park, C.J.; Kang, H. & Kim, J. E. (2020): The risk of systemic diseases in those with psoriasis and psoriatic arthritis: from mechanisms to clinic. In: *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (19), 7041.

Yang, B.; Good, D.; Mosaiab, T.; Liu, W.; Ni, G.; Kaur, J.; Liu, X.; Jessop, C.; Yang, L.; Fadhil, R.; Yi, Z.; Wei, M.Q. (2020): Significance of LL-37 on immunomodulation and disease outcome. In: *BioMed Research International*, 2020(1), 8349712.

Yuan, Y.; Qiu, J.; Lin, Z.-T.; Li, W.; Haley, C.; Mui, U. N.; Ning, J.; Tying, A.K.; WU, T. (2019): Identification of novel autoantibodies associated with psoriatic arthritis. In: *Arthritis & Rheumatology*, 71(6), 941-951.

Zhang, X.; Zheng, Y.; Wang, Z.; Zhang, G.g; Yang, L.; Gan, J. & Jiang, X. (2024): Calpain: the regulatory point of cardiovascular and cerebrovascular diseases. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 179, 117272.

Zhao, S.S.; Bellou, E.; Verstappen, S.M.M.; Cook, M.J.; Sergeant, J.C.; Warren, R.B.; Barton, A.; Bowes, J. (2023): Association between psoriatic disease and lifestyle factors and comorbidities: cross-sectional analysis and Mendelian randomization. In: *Rheumatology (Oxford)*, 62 (3), 1272–1285.

## **7 Anhang**

### **7.1 FACIT -Fragebogen Fatigue-Syndrom**

Der an dieser Stelle ursprünglich abgedruckte Fragebogen „FACIT Erhebungsbogen zum Ausmaß des Erschöpfungssyndroms (Version 4)“ (Montan et al. 2018) ist urheberrechtlich geschützt und darf ohne Genehmigung des Rechteinhabers nicht reproduziert werden. Der Fragebogen kann über [https://www.lupuscheck.de/content/dam/cf-pharma/lupuscheck/de\\_de/downloads/Fatigue%20Fragebogen%20Formularfunktion%20200922-1.pdf](https://www.lupuscheck.de/content/dam/cf-pharma/lupuscheck/de_de/downloads/Fatigue%20Fragebogen%20Formularfunktion%20200922-1.pdf) bezogen werden.

## 7.2 Fragebogen

## Assoziation von Autoantikörpern und Komorbiditäten bei Patienten mit Psoriasis Arthritis

Alter		Geschlecht	<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> divers
Erstmanifestation	MM / JAHR	Erstdiagnose	MM / JAHR
Behandlung seit	MM / JAHR	HLA-B27	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
		ANA-Titer	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Titer: 1:
Radiographisches Stadium: (nach Steinbrocker)	<input type="checkbox"/> Stadium 0 (keine Veränderungen) <input type="checkbox"/> Stadium 1 ( Weichteilschwellung/Osteopenie) <input type="checkbox"/> Stadium 2 (Erosionen) <input type="checkbox"/> Stadium 3 (Erosionen und Reduktion des Gelenkspalts) <input type="checkbox"/> Stadium 4 (totale Gelenkdestruktion)		
Aktuelle DMARD-Therapie	<input type="checkbox"/> Methotrexat <input type="checkbox"/> Leflunomid <input type="checkbox"/> Sulfasalazin <input type="checkbox"/> Ciclosporin A <input type="checkbox"/> Apremilast <input type="checkbox"/> Secukinumab <input type="checkbox"/> Ixekizumab <input type="checkbox"/> Ustekinumab <input type="checkbox"/> Etanercept <input type="checkbox"/> Adalimumab <input type="checkbox"/> Infliximab <input type="checkbox"/> Golimumab <input type="checkbox"/> Certolizumab <input type="checkbox"/> Tofacitinib <input type="checkbox"/> Andere:		
Prednisolon	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, Dosis	mg/d
Nachweis Antikörper	<input type="checkbox"/> Antikörper gegen Calpastatin <input type="checkbox"/> Antikörper gegen LL37 <input type="checkbox"/> Antikörper gegen ADAMTSL-5 <input type="checkbox"/> Antikörper gegen Gliadin		

## **DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis)**

Der an dieser Stelle ursprünglich abgedruckte Score „DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis“ (Schoels et al. 2016) ist urheberrechtlich geschützt und darf ohne Genehmigung des Rechteinhabers nicht reproduziert werden. Der Score kann über [https://rheuma.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/ohne\\_AZ/m\\_cc13/rheuma/Templates/DAPSA\\_GER.pdf#:~:text=%20DAPSA%20\(Disease%20Activity%20in%20Psoriatic%20Arthritis\),5%2D14%20niedrige%2C%2015%2D28%20mittlere%2C%20%3E28%20hohe%20Krankheitsaktivität.](https://rheuma.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/ohne_AZ/m_cc13/rheuma/Templates/DAPSA_GER.pdf#:~:text=%20DAPSA%20(Disease%20Activity%20in%20Psoriatic%20Arthritis),5%2D14%20niedrige%2C%2015%2D28%20mittlere%2C%20%3E28%20hohe%20Krankheitsaktivität.) bezogen werden.

<b>Begleiterkrankungen</b>	
Erkrankung	Ergänzung
<input type="checkbox"/> Myokardinfarkt	
<input type="checkbox"/> KHK	
<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz	NYHA
<input type="checkbox"/> weitere atherosklerotische Erkrankungen (z.B. pAVK)	
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	HbA1c _____ %
<input type="checkbox"/> Hypertonie	
<input type="checkbox"/> Dyslipidämien	TG: _____ HDL: _____ LDL: _____ Cholesterin _____
<input type="checkbox"/> CED/Zöliakie	
<input type="checkbox"/> Asthma bronchiale/ COPD	
<input type="checkbox"/> Hypo-/ <input type="checkbox"/> Hypothyreose	
<input type="checkbox"/> Osteoporose	
<input type="checkbox"/> Nierenerkrankungen	Kreatinin: GFR: Cystatin C:
<input type="checkbox"/> Tumorerkrankungen	Tumorthherapie erfolgt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein  Wenn ja: <input type="checkbox"/> < 6 Monate <input type="checkbox"/> > 6 Monate <input type="checkbox"/> Chemotherapie <input type="checkbox"/> Radiatio
<b>Vitalparameter und Körpermaße</b>	
Blutdruck: _____ / _____ mmHg	Puls: _____ /min
Körpergröße: _____ m	Gewicht: _____ kg
BMI: _____ m/kg	Tailenumfang: _____ cm
<b>Genuss- und Suchtmittel</b>	
<input type="checkbox"/> Nikotin (Pack Years)	<input type="checkbox"/> E-Zigaretten
<input type="checkbox"/> Alkohol	<input type="checkbox"/> Drogen
<b>Begleitmedikation</b>	
<input type="checkbox"/> Sartane	<input type="checkbox"/> ACE-Hemmer
<input type="checkbox"/> Kalziumantagonisten	<input type="checkbox"/> Beta-Blocker
<input type="checkbox"/> Thiazid-, Schleifen-, Kaliumsparende Diuretika	<input type="checkbox"/> Beta-2-Sympathomimetika
<input type="checkbox"/> Metformin	<input type="checkbox"/> Vitamin-K- Antagonisten
<input type="checkbox"/> andere Antidiabetika	<input type="checkbox"/> DOAK
<input type="checkbox"/> Insulin	<input type="checkbox"/> Statine
<input type="checkbox"/> NSAR	<input type="checkbox"/> PPI
<input type="checkbox"/> L-Thyroxin	<input type="checkbox"/> Bisphosphonate
<input type="checkbox"/> Thionamide	
Kontrazeption	<input type="checkbox"/> Sonstige

<input type="checkbox"/> Östrogen-Gestagen-Präparate <input type="checkbox"/> Gestagen-Monopräparate	
<b>Familienanamnese</b>	
<input type="checkbox"/> entzündlich-rheumatische Erkrankungen	<input type="checkbox"/> Kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, KHK, Herzinsuffizienz)
<input type="checkbox"/> arterielle Hypertonie	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus
<input type="checkbox"/> Asthma bronchiale/ COPD	<input type="checkbox"/> Adipositas
<input type="checkbox"/> Nierenerkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz)	<input type="checkbox"/> Tumorerkrankungen Welche Art: _____

### CASPAR-Kriterien für PsA

Voraussetzung: entzündliche Gelenkerkrankung (Gelenke, Wirbelsäule, Muskel- und Sehnenansätze)  $\geq 3$  Punkte

1	Gegenwärtige Psoriasis (psoriatische Haut- oder Kopfhauterkrankung aktuell vorhanden gemäß Beurteilung durch einen Facharzt für Rheumatologie oder Dermatologie)	2
2	Psoriasis in der Eigenanamnese (Psoriasis, die vom Patienten oder medizinischem Fachpersonal erhoben wurde)	1
	Psoriasis in der Familienanamnese (Psoriasis bei einem Verwandten 1. Oder 2. Grades nach Angaben des Patienten)	1
3	Negativer Rheumafaktor (im Labor nachgewiesen)	1
4	Entweder aktuelle Daktylitis (Schwellung eines ganzen Fingers/ Zehs) oder in der Vorgeschichte, dokumentiert von einem Facharzt für Rheumatologie	1
5	Nachweis von typischen radiographischen Veränderungen in Röntgenbildern von Händen oder Füßen: juxtaartikuläre Knochenneubildung, welche sich als unscharf begrenzte Ossifikation in der Nähe von Gelenkrändern	1

Quelle: Taylor W. et al. Arthritis Rheum. 2006

## 8 Kongressbeiträge

- 22.04.-25.04.23: Kongress der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin  
**Posterpräsentation**  
Titel: Untersuchung ausgewählter Autoantikörper bei Psoriasis Arthritis und deren Assoziation mit Komorbidität
- 30.08.-02-09-23: Kongress der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie  
**Posterpräsentation**  
Titel: Untersuchung ausgewählter Autoantikörper bei Psoriasis Arthritis und deren Assoziation mit Komorbidität

## 9 Liste der zitierbaren Abstracts

**Ann-Katrin Inderthal**, Anna Knothe, Kay-Geert Hermann, Tobias Weise, Klaus Frommer, Corinna Heck, Mona Arnold, Ingo H. Tarner, Walter Hermann, Carlos Villalba Meneses, Müller-Ladner, Rebecca Hasseli, Elena Neumann; Untersuchung ausgewählter Autoantikörper bei Psoriasis Arthritis und deren Assoziation mit Komorbiditäten; German Medical Science GMS Publishing House; 2023. DocSpA.29

**Ann-Katrin Inderthal**, Anna Knothe, Klaus Frommer, Corinna Heck, Mona Arnold, Ingo H. Tarner, Walter Hermann, Carlos Meneses Villalba, Müller-Ladner, Rebecca Hasseli, Elena Neumann: Investigation of selected autoantibodies in psoriatic arthritis and their association with comorbidities; Annals of rheumatic disease; 2023, AB1163

**Inderthal, A.**, Knothe, A. , Frommer, Klaus , Heck, C. , Arnold, M., Tarner, I., Hermann, W., Villalba, C., Müller-Ladner, U. , Hasseli, Rebecca , Neumann, E.. (2023). AB1163: INVESTIGATION OF SELECTED AUTOANTIBODIES IN PSORIATIC ARTHRITIS AND THEIR ASSOCIATION WITH COMORBIDITIES. Annals of the Rheumatic Diseases. 82. 1812-1813. 10.1136/annrheumdis-2023-earl.2994.

## 10 Danksagung

Ich möchte meinen Dank mit aufrichtiger Herzlichkeit all jenen aussprechen, die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben.

Allen voran gilt mein tief empfundener Dank meiner Doktormutter und Mentorin, Frau PD Dr. med. Rebecca Hasseli-Fräbel. Ihre unermüdliche Unterstützung, Motivation und Leidenschaft für die Rheumatologie waren für mich von unschätzbarem Wert. Ihre Begeisterung hat mich angesteckt und mir den Weg geebnet, selbst in diesem Bereich tätig zu werden. Besonders möchte ich die menschliche Unterstützung hervorheben, die sie mir stets entgegengebracht hat. Frau PD Dr. med. Hasseli-Fräbel ist für mich nicht nur eine herausragende Wissenschaftlerin, sondern auch ein großes Vorbild und eine Mentorin für meine eigene berufliche Entwicklung. Ohne sie wäre die Realisierung dieser Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch meiner Betreuerin, Frau PD Dr. Elena Neumann, die mich in allen mir fremden Labortätigkeiten unterstützt und ermutigt hat. Ihre fachliche Kompetenz und ihr persönliches Engagement waren für mich eine enorme Hilfe.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an Herrn Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, der mir die klinische Rheumatologie nähergebracht hat, sowie an das Ambulanz-Team unter der Leitung von Herrn Dr. Walter Hermann und Herrn Carlos Meneses Villalba, sowie dem gesamten Pflegepersonal, die maßgeblich zur Patientenrekrutierung beigetragen haben.

Besonderer Dank gebührt Frau Carina Schreyäck für ihre unermüdliche Unterstützung und Geduld bei der Durchführung der ELISAs. Ihre Expertise und ihr Einsatz waren entscheidend für den erfolgreichen Abschluss dieses Projekts.

Ich danke auch Frau Anna Knothe für die wertvolle Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung, die zu einer echten Freundschaft geführt hat.

Ein großes Dankeschön geht an Herrn Dr. Klaus Frommer für seine Hilfe bei der Statistikauswertung und der Erstellung der Graphen. Seine Erfahrung und Unterstützung haben maßgeblich dazu beigetragen, die Ergebnisse angemessen zu präsentieren.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Kay Geeht-Hermann für seine Unterstützung bei der Befundung der Röntgenbilder bedanken.

Meinen Eltern danke ich von Herzen für ihre finanzielle Unterstützung, ihre bedingungslose Liebe und ihren Stolz, der mich stets angespornt hat. Ihre Unterstützung und Ermutigung haben mir die Möglichkeit gegeben, meinen Weg zu gehen. Auch für

ihre Zeit beim Korrekturlesen möchte ich mich aufrichtig bedanken, obwohl sie selbst kaum Zeit haben. Auch meinem Freund möchte ich Danken einmal für das Korrekturlesen, in welches er sehr viel Zeit und Mühe reingesteckt hat. Gleichzeitig aber auch für die Geduld und Aufmunterung während der Fertigstellung.

Mein aufrichtiges Dankeschön gilt all jenen, die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben. Ohne Ihre Hilfe und Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.